



MODELAGEM NUMÉRICA DA MIGRAÇÃO DE CÉLULAS ADERENTES EM MEIOS POROSOS

Gabriel Santos Rosalem

Estevam Barbosa de Las Casas

gsrosalem@ufmg.br

estevam@dees.ufmg.br

Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha, Belo Horizonte – 31270-901, Minas Gerais, Brasil

Libardo Andrés Gonzales Torres

Thiago Parente Lima

l.gonzales@ict.ufvjm.edu.br

thiagopl@ict.ufvjm.edu.br

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Rodovia MGT 367, Km 583, 5000 – Alto do Jacuba, Diamantina – 39100-000, Minas Gerais, Brasil

Resumo. O presente trabalho trata do estudo do fenômeno de migração celular sobre a influência de uma pressão causada pelos fluidos intersticiais presentes em tecidos vivos. Se propõe a modelagem computacional de células aderentes em um meio poroso com propriedades poroelásticas, considerando, além da influência da pressão, a resposta das células quando sobre um substrato deformado ou com um gradiente de rigidez. Esse fenômeno é comumente conhecido como mechanosensing, e as possibilidades de ocorrência dos mesmos são denominadas de durotaxis e tensotaxis. Para o desenvolvimento desse trabalho, o Método dos elementos finitos (MEF) foi utilizado, por meio do software comercial Abaqus. Avaliando os resultados, constatou-se que as células migram para as regiões de maiores pressões, ou seja, migram no sentido contrário ao fluxo do fluido intersticial.

Palavras-chaves: Migração celular, Modelagem computacional, Meio poroso, Mechanosensing, Poroelástico.

1 INTRODUÇÃO

O processo biológico de migração celular vem sendo estudado há anos por pesquisadores do campo da medicina e biologia, a fim de identificar e caracterizar os fenômenos patológicos e fisiológicos que são dependentes desse processo, tais como a morfogênese, respostas inflamatórias e metástases de tumores. Entender a migração como um processo integrado requer a avaliação das propriedades químicas e físicas dos componentes do sistema, incluindo características termodinâmicas, cinéticas e mecânicas, com a assertiva de que o movimento celular, além de ser um processo físico e biológico, é de escala espaço – temporal (Lauffenburger et al., 1996). A necessidade de se avaliar todas as propriedades dos componentes do sistema está intimamente ligada à influência direta da matriz extracelular (ECM) sobre a célula a ela aderida, entendendo que a interação entre a célula e a matriz extracelular é afetada pela topografia da matriz, propriedades mecânicas, composição química e microestruturas, estando isso diretamente ligado à adesão, proliferação, diferenciação e migração celular (Harley et al., 2007; Li et al., 2005). A migração celular pode ser estimulada por sinais externos, os quais podem ser um gradiente químico (*Chemotaxis*), gradientes de potencial elétrico (*Galvanotaxis*) e gradiente de ligantes (*Haptotaxis*). Outros tipos de estímulos são os mecânicos, de deformação (*Tensotaxis*) e a rigidez (*Durotaxis*) da ECM (Borau, 2013; Lo et al., 2000), além da influência de fluidos intersticiais (Polacheck et al., 2011, 2014). A *tensotaxis* e a *durotaxis* são fenômenos classificados dentro da chamada *mechanosensing*, que é a propriedade que determinadas células têm de serem sensíveis a estímulos mecânicos. Lo et al. (2000), Schwarz e Bischofs (2005) e outros autores concluíram que as células tendem a migrar para zonas da ECM com maiores deformações e maiores rigidezes.

Modelos computacionais para o estudo da migração celular têm sido desenvolvidos com diferentes estratégias: modelos de ECM elástico e viscoelásticos (Moreo et al., 2008; Arciero et al., 2011), modelos 2D (Moreo et al., 2008; Vuong et al., 2017) e 3D (Borau, 2013; Borau et al., 2011; Zaman et al., 2007; Polacheck et al., 2011, 2014; Martínez, 2011), modelos poroelásticos que consideram fluidos intersticiais (Polacheck et al., 2011, 2014; Vuong et al., 2017), entre outros. Inicialmente, a maioria dos modelos abordavam um substrato 2D por serem menos complexos de se modelar e, experimentalmente, haviam mais dados disponíveis. Com os avanços na tecnologia de microfluídica, que possibilitava melhores resoluções de imagens e controle de fatores biomecânicos e bioquímicos, a utilização de modelos 3D foi ganhando espaço no cenário biomecânico da migração celular (Kalchman et al., 2013). Para melhor modelar uma matriz extracelular como um corpo tridimensional, é necessário a inclusão da sua topografia e microestrutura. Biologicamente, um meio poroso pode ser utilizado para definir um tecido do corpo humano, tecido esse que permite o fluxo de fluidos intersticiais, sendo que esses fluidos, que dependem da pressão nos poros e da estrutura da ECM, provocam estímulos externos que influem no processo de migração celular.

Nesse presente trabalho, apresenta-se um modelo bidimensional de migração de células aderentes inseridas em uma matriz extracelular modela como um meio poroso com propriedades poroelásticas, considerando a existência de um fluxo de fluido intersticial gerado por um gradiente de pressão nos poros. A hipótese da consideração do fluxo do fluido é a de se avaliar como uma força de arrasto, atuando sobre as células, influencia no movimento de migração.

2 TEORIA E MÉTODOS

2.1 Modelo *Mechanosensing*

Moreo (2008) e Borau (2013) definiram um modelo simplificado de *mechanosensing*, modelo esse que é pautado exclusivamente na interação mecânica de uma célula com a ECM, sem a inclusão de fatores químicos ou outros estímulos externos. Valendo-se disso, o movimento celular é governado apenas pelas propriedades mecânicas da matriz e da interação célula – matriz (Moreo et al., 2008; Moreo, 2008). Nesse modelo foram utilizados alguns componentes considerados como elementos que desempenham funções relevantes no modelo de *mechanosensing*. Esses elementos são os filamentos de actina, a estrutura da actomiosina contrátil e a força mecânica passiva do resto da célula, que é gerada basicamente pelos microtúbulos do citoesqueleto e pela membrana, como visto na Figura 1 (Moreo et al., 2008; Moreo 2008).

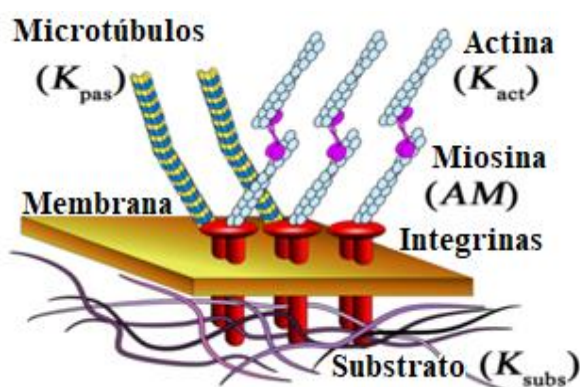


Figura 1 – Modelo *mechanosensing* de células aderentes. Figura adaptada de Moreo (2008).

Partindo do modelo biológico, que se assemelha ao modelo de Hill para o comportamento de músculos ativos (Hill, 1938), um modelo mecânico unidimensional, representando uma célula, foi desenvolvido (Moreo et al., 2008; Moreo, 2008; Borau et al., 2011). Quando se assume a isotropia para as forças contráteis podemos interpretar as forças como sendo proporcionais às tensões octaédricas ou hidrostáticas e a mudança do comprimento da estrutura como sendo correspondente à deformação volumétrica. A Figura 2 ilustra a construção do modelo.

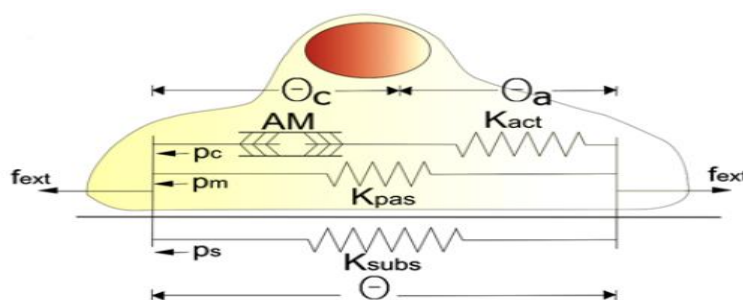


Figura 2 – Modelo mecânico celular unidimensional. Figura adaptada de Moreo (2008).

Neste modelo mecânico são explicitados os seguintes parâmetros e variáveis: K_{act} , que denota o módulo de rigidez volumétrica dos filamentos de actina; K_{pas} , o módulo de rigidez volumétrica dos componentes passivos; K_{subs} , o módulo de rigidez volumétrica do substrato; f_{ext} , a força externa aplicada na célula ou substrato; θ , a deformação volumétrica ($\nabla \cdot \mathbf{u}$), onde $\mathbf{u}$ é o vetor deslocamento da ECM; θ_c , alteração do comprimento do elemento contrátil em relação ao comprimento em repouso; θ_a , deformação dos filamentos de actina devido as forças que eles transmitem; p_c , a tensão contrátil gerada pelo maquinário da miosina II e transmitida para os filamentos de actina; p_m , a tensão contrátil suportada pela resistência passiva da célula; p_s , a tensão na ECM. A tensão efetiva transmitida para a ECM é escrita na forma $p_{cell} = p_c + p_m$ (Moreo et al., 2007, 2008). Entre as variáveis que representam os elementos contráteis, uma relação física foi definida para a tensão contrátil gerada pela miosina II e a deformação θ_c . Essa relação é necessária para a formulação das tensões nas células no modelo de migração celular. A Figura 3 explicita p_c em função de θ_c .

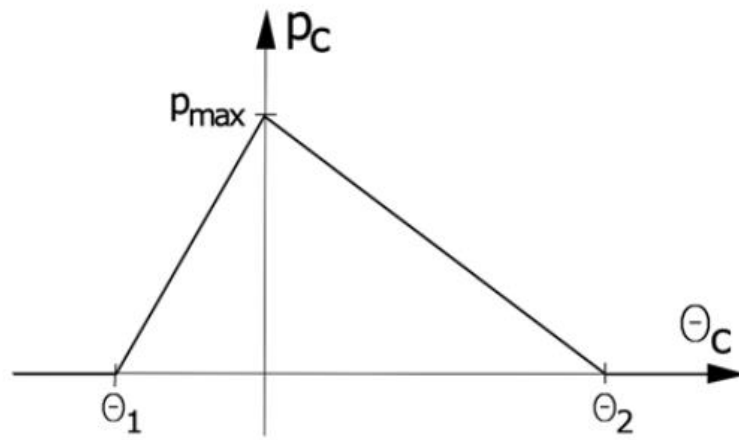


Figura 3 – Relação da tensão na célula com a deformação θ_c . Figura adaptada de Moreo (2008).

Na Figura 3 identifica-se θ_1 e θ_2 como sendo a deformação de máxima contração e de ruptura de ligação, respectivamente, do elemento contrátil em relação ao comprimento em que a tensão ativa se iguala a zero.

Com base nas propriedades definidas para o modelo e nas relações mecânicas e físicas de sistemas de características lineares, aplicando condições de equilíbrio no modelo mecânico celular unidimensional, explicitado na Figura 2, obtêm-se o seguinte comportamento:

$$p_{cell} = \begin{cases} K_{pas}\theta, & \theta < \theta_1 \\ \frac{K_{act}p_{max}}{K_{act}\theta_1 - p_{max}}(\theta_1 - \theta) + K_{pas}\theta, & \theta_1 \leq \theta \leq \theta^* \\ \frac{K_{act}p_{max}}{K_{act}\theta_2 - p_{max}}(\theta_2 - \theta) + K_{pas}\theta, & \theta^* < \theta \leq \theta_2 \\ K_{pas}\theta, & \theta > \theta_2 \end{cases} \quad (1)$$

onde $\theta^* = \frac{p_{max}}{K_{act}}$.

2.2 Modelo de Migração Celular

O modelo computacional da migração celular foi desenvolvido de modo que tenhamos a evolução espaço – temporal de um conjunto de células, definido como uma concentração n . Utilizando-se da lei fundamental de conservação para a concentração de células, se escreve uma equação na forma (Martínez, 2011):

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{J}_Q + f_Q. \quad (2)$$

onde $Q = Q(\mathbf{x}, t)$ é uma função genérica de cada espécie que depende do vetor posição $\mathbf{x}$ e do tempo t . $\mathbf{J}_Q$, definido como um vetor, é o fluxo e f_Q , um escalar, é uma fonte ou sumidouro de Q . A nomenclatura definida para a modelagem é de $Q = n$, uma variável escalar, representa a concentração de células.

Para a modelagem de células aderentes considera-se uma convecção passiva causada pela deformação/deslocamentos da ECM e o movimento relativo da célula com respeito a matriz, além do termo de difusividade (Moreo et al., 2008, 2008). Abordando o fluxo celular como uma variável governada por equações da teoria do contínuo, pode-se escrevê-lo como:

$$\mathbf{J}_n = -D\nabla n + n \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + M \frac{\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_{cell}}{n}. \quad (3)$$

onde $\mathbf{u}$ é um vetor de deslocamentos da matriz extracelular, D é o coeficiente de difusão isotrópica e que constitui o grau de mobilidade celular de um tipo particular de célula (fenômeno de difusão), M denota um parâmetro escalar simplificador que quantifica a influência da *durotaxis* e *tensotaxis* na direção e magnitude do movimento celular, e $\boldsymbol{\sigma}_{cell}$ é um tensor de segunda ordem que representa a tensão na população celular. Sendo o modelo *mechanosensing* desenvolvido para uma célula, para se fazer uma análise da evolução de um conjunto de células é necessário formular uma equação para a tensão na população celular que inclua a tensão calculada na célula pelo modelo mecânico bidimensional. Considerando a tensão efetiva p_{cell} e supondo ser razoável assumir uma proporcionalidade entre a tensão na população celular e a tensão efetiva, chega-se a Eq. (4):

$$\boldsymbol{\sigma}_{cell} = \frac{p_{cell}}{1 + \lambda n} n \mathbf{I}. \quad (4)$$

onde λ é um parâmetro que caracteriza a saturação da tensão celular e $\mathbf{I}$ denota um tensor identidade de segunda ordem. Como o modelo do presente trabalho não considera a cinética da população celular (mitose, morte, diferenciação, proliferação) assume-se que $f_n = 0$.

Os deslocamentos $\mathbf{u}$ de cada ponto da ECM são desconhecidos e para realizar o cálculo dos mesmos é necessário um balanço de momento linear. Matematicamente seria aplicar a equação de movimento de Cauchy para o caso específico em que a ECM está estática, considerando o acoplamento entre as células e a matriz. A equação é desenvolvida como se segue:

$$\nabla \cdot (\boldsymbol{\sigma}_{cell} + \boldsymbol{\sigma}_{ecm}) + \mathbf{f}_{ext} = 0. \quad (5)$$

Têm-se que $\boldsymbol{\sigma}_{ecm}$, definido como um tensor de segunda ordem, representa a equação constitutiva da ECM e $\mathbf{f}_{ext}$ uma força de corpo.

A teoria poroelástica fornece equações diferenciais que modelam problemas que envolvem matrizes porosas sólidas e fluidos em seus vazios, sendo o modelo de consolidação de Biot (Biot, 1955; Biot, 1956) uma clássica abordagem para o caso de um sistema saturado, homogêneo, isotrópico e com um fluido incompressível (Gaspar et al., 2003). Negligenciando as forças de corpo, os problemas de consolidação e a infiltração são governados pelas equações:

$$-\mu \Delta \mathbf{u} - (\lambda + \mu) \nabla (\nabla \cdot \mathbf{u}) + \nabla P = 0. \quad (6)$$

$$\frac{d}{dt}(\gamma P + \nabla \cdot \mathbf{u}) - \frac{\kappa}{\eta} \Delta P = 0. \quad (7)$$

de modo que a Eq. (6) representa a equação de equilíbrio do modelo poroelástico ($\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_{ecm}$), e a Eq. (7) a evolução temporal da pressão nos poros. P é um escalar que representa a pressão nos poros; λ e μ são os coeficiente de Lamé; $\gamma = \phi\beta$, com ϕ sendo a porosidade e β sendo o coeficiente de compressibilidade do fluido; κ é a permeabilidade do meio poroso e η é o coeficiente de viscosidade do fluido. O primeiro termo de (7) representa o aumento do volume de água no sólido por unidade de volume (Gaspar et al., 2003). O segundo termo é derivado da lei de Darcy, que modela como é o fluxo em um meio poroso. Partindo da inclinação inicial de se considerar a influência do arrasto na migração celular, foi considerado a força de corpo como sendo igual a uma força de arrasto relativa ao fluido nos poros. Essa força foi escrita da forma:

$$f_{ext} = Ar \mathbf{v} n. \quad (8)$$

onde $\mathbf{v}$ é velocidade do fluido e Ar é o coeficiente de arrasto. A velocidade do fluido é escrita como sendo a velocidade de Darcy dividida pela porosidade:

$$\mathbf{v} = \frac{1}{\phi} \left(\frac{\kappa}{\eta} \nabla P \right). \quad (9)$$

Borau (2013) definiu uma viscosidade efetiva para o arrasto em um modelo de migração celular tridimensional com base nos trabalhos de Dokukina e Gracheva (2010). Foi utilizada para esse trabalho a mesma viscosidade, que é expressa da forma:

$$Ar = \eta_0 + c_{visc} K_{subs}. \quad (10)$$

onde η_0 é um valor mínimo de viscosidade, c_{visc} é a inclinação da curva de viscosidade e K_{subs} é a rigidez do substrato (Dokukina e Gracheva, 2010). Como esse coeficiente de arrasto é aplicável a um modelo unidimensional, a adaptação feita para a força de arrasto foi multiplicá-la pela concentração celular, analogamente ao que foi feito com a tensão na célula.

2.3 Implementação Numérica

O modelo foi implementando para avaliar a evolução espaço – temporal da concentração celular. Para resolver o problema mecânico da migração celular, foi utilizado o Método dos Elementos Finitos (MEF) através do software comercial de MEF (Simulia – ABAQUS 6.14-2). A discretização temporal do modelo foi feita através do método de Euler. A discretização espacial foi desenvolvida aplicando-se o MEF, considerando funções quadráticas para todas as variáveis do sistema (n , u_x , u_y e P), elementos de 8 nós e dois pontos de integração de Gauss para cada direção. O sistema de equações implícito foi resolvido utilizando o método numérico

iterativo de Newton-Raphson. Todo o modelo foi implementado na linguagem FORTRAN, como uma subrotina de usuário UEL. O domínio do modelo foi dimensionado como um retângulo de $300\mu m \times 300\mu m$. A malha utilizada foi de elementos do tipo CPE8T, com dimensão de $10^{-3}\mu m \times 10^{-3}\mu m$. Essa malha totalizou 271201 nós e 90000 elementos. A simulação foi feita em 100 passos com incremento de tempo constante definido. As condições iniciais são de carregamento nulo e uma distribuição homogênea de células, representando uma concentração de $10^7 \frac{cell}{m^2}$ (Moreo, 2008). Para avaliar a influência do arrasto na migração das células, dois modelos, com as mesmas condições de contorno mecânicas e de concentração celular, foram desenvolvidos:

- ECM com comportamento elástico linear – sem gradiente de pressão.
- ECM com comportamento poroelástico – existência de um gradiente de pressão

As condições de contorno para ambos os casos estão representadas na Figura 4: restrição de movimento do lado esquerdo (engastado) e a aplicação de uma força constante de $5 \times 10^{-5} N$ do lado direito.

Os modelos experimentais de migração celular utilizam com frequência os fibroblastos em um substrato típico usados nos experimentos. O mesmo foi utilizado nesse trabalho. Para o meio poroso foi considerado a água como fluido que permeia os poros. A Tabela 1 fornece os parâmetros utilizados no modelo.

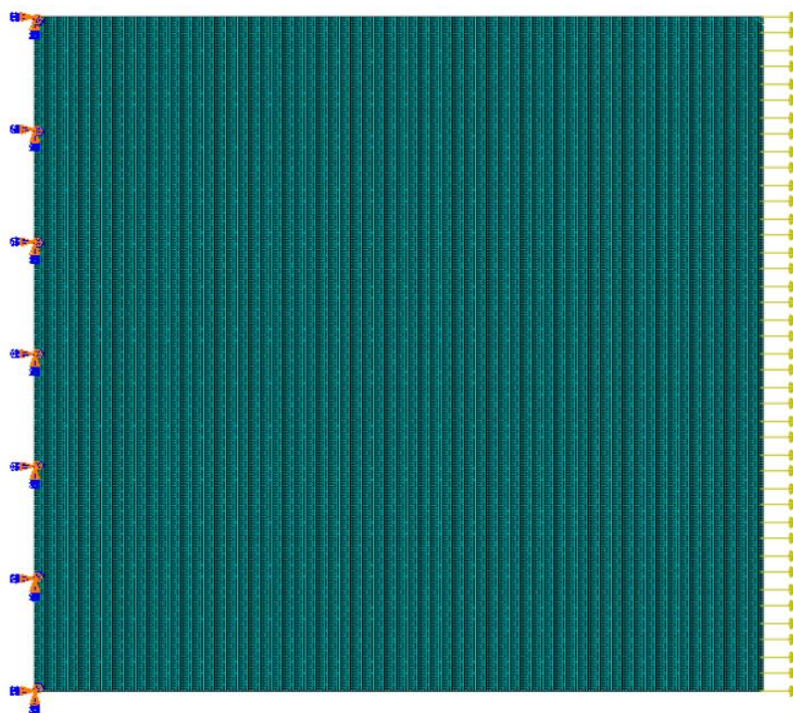


Figura 4 – Malha do modelo e condições de contorno.

Table 1. Parâmetros do modelo

Símbolo	Variável	Valor	Referência
D	Difusividade	$10^{-9} [m^2/s]$	(Polacheck et al., 2011)
λ	Parâmetro de saturação	$1.5 \times 10^{-1} [m^2/cell]$	(Manoussaki, 2003)
K_{pas}	Rigidez passiva da célula	$10^3 [Pa]$	(Schafer e Radmacher, 2005)
K_{act}	Rigidez da actina	$10^4 [Pa]$	(Schafer e Radmacher, 2005)
θ_1	Minima deformação	-0.4	(Borau et al., 2011)
θ_2	Máxima deformação	0.4	(Borau et al., 2011)
p_{max}	Tensão máxima ativa na célula	$10^{-7} [N/cell]$	(Shreiber et al., 2003)
K_{subs}	Rigidez do substrato	$5 \times 10^5 [Pa]$	(Dokukina e Gracheva, 2010)
M	Parâmetro de durotaxis e tensotaxis	$1,8 \times 10^{-7} [cell/(Pa.s)]$	(Pelham e Wang, 1997)
η_0	Constante de viscosidade	$1.167 \times 10^{-3} [N.s/m]$	(Dokukina e Gracheva, 2010)
c_{visc}	Inclinação da viscosidade	$6.67 \times 10^{-9} [m.s]$	(Dokukina e Gracheva, 2010)
E	Módulo de Young do substrato	$4 \times 10^4 [Pa]$	(Dokukina e Gracheva, 2010)
ν	Coeficiente de Poisson	0.3	(Bischofs e Schwarz, 2003)
Δt	Incremento de tempo	5 min	(Borau, 2013)
ΔP	Gradiente de pressão	$40 [Pa]$	(Borau, 2013)
κ	Permeabilidade	$10^{-13} [m^2]$	(Polacheck et al., 2011)
μ	Viscosidade do fluido	$10^3 [Pa.s]$	(Polacheck et al., 2011)
β	Compressibilidade do fluido	$4.4 \times 10^{-10} [1/Pa]$	(Fine e Millero, 1973)

3 RESULTADOS

Essa seção é dividida em três partes. A primeira apresenta os resultados para o modelo um elástico, mostrando a distribuição celular no domínio. Na segunda parte, os resultados do modelo poroelástico são apresentados, focando na mesma distribuição celular. Por fim, considerando um modelo com força de arrasto exagerada, um resultado comparativo entre os dois modelos poroelásticos sobre as mesmas condições iniciais e de contorno.

O modelo mecânico elástico linear, representado pela Eq. (6), com exclusão do gradiente da pressão, foi utilizado para simular a matriz extracelular. As células, como condição inicial, com concentração homogênea em todo o domínio, conjuntamente com a ECM, foram sujeitas a um carregamento constante. A magnitude do carregamento utilizado foi fictícia, a fim de que seja possível avaliar todos os termos das equações diferenciais que governam o problema. Os valores na escala de cores das concentrações foram baseados, afim de comparação quantitativa, nos valores de concentração encontrado nos resultados para o modelo poroelástico, representado na Figura 6. O mesmo vale para os deslocamentos. Os resultados de concentração e deslocamento foram explicitados de acordo com a Figura 5.

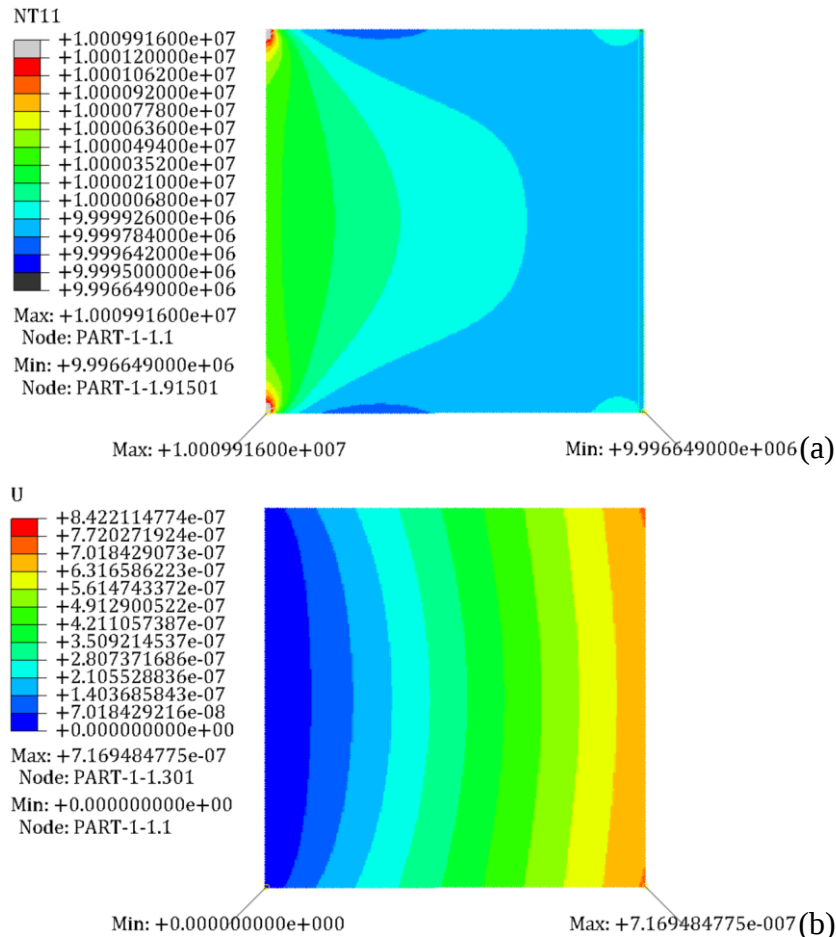


Figura 5 – Migração celular em uma ECM elástica linear. (a) Distribuição da concentração após a aplicação do carregamento $\left[\frac{cell}{m^3}\right]$. (b) Distribuição dos deslocamentos da matriz $[m]$.

A distribuição celular apresentou uma magnitude maior na região de maior deformação do domínio, que, para o nosso modelo, são as regiões próximas aos vértices engastados. As regiões de menor concentração foram aquelas que se encontravam mais longe das maiores deformações da ECM, que nesse caso é a região mais próxima a aplicação da força. Percebe-se, analisando a Figura 5(a), um aumento da concentração celular nas regiões mais influenciadas pelo termo de arrasto da Eq. (3). Considerando a condição inicial de concentração de $10^7 [cell/m^2]$, os resultados mostram que houve uma migração de células para a região de maiores deformações. Os resultados também apresentam o maior e o menor valor de concentração: $1.0009916 \times 10^7 [cell/m^2]$ e $9.996649 \times 10^6 [cell/m^2]$. A Figura 5(b) mostra os deslocamentos que o carregamento externo causou no modelo, tendo como valor máximo $7.169484775 \times 10^{-7} m$.

A segunda parte mostra os resultados para o mesmo sistema, porém agora com a ECM apresentando um comportamento poroelástico (Eq. 6). Para caracterizar esse comportamento, foi considerado um gradiente de pressão no modelo: $40 Pa$ do lado engastado e $0 Pa$ no lado aonde está sendo aplicada a força. A Figura 6 mostra os resultados para esse modelo.

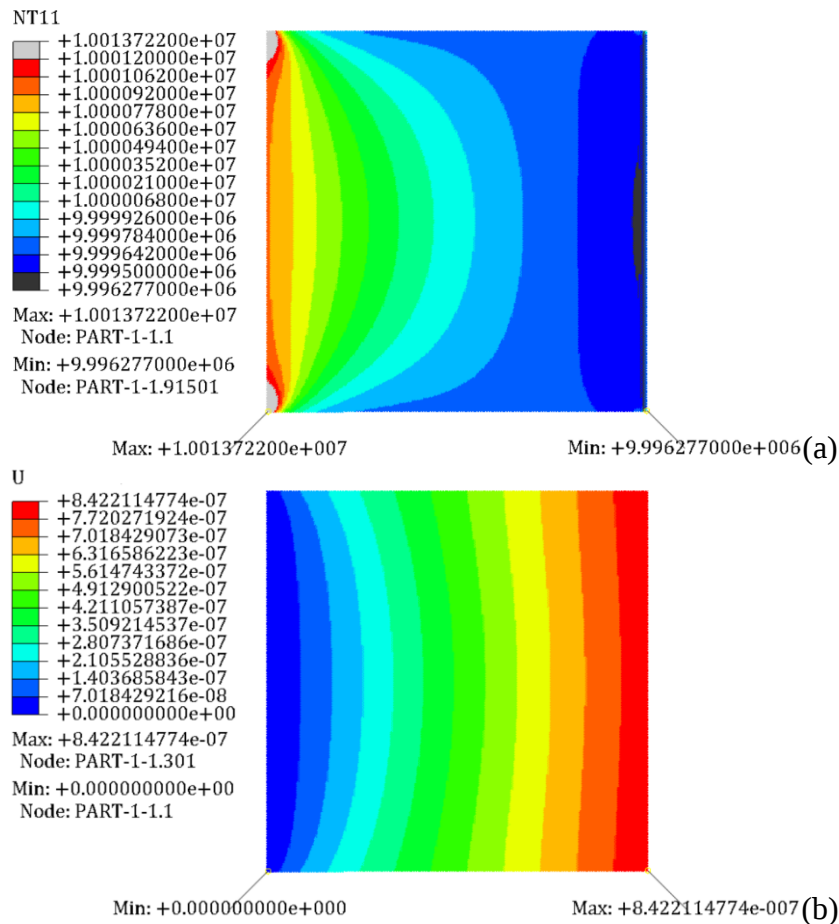
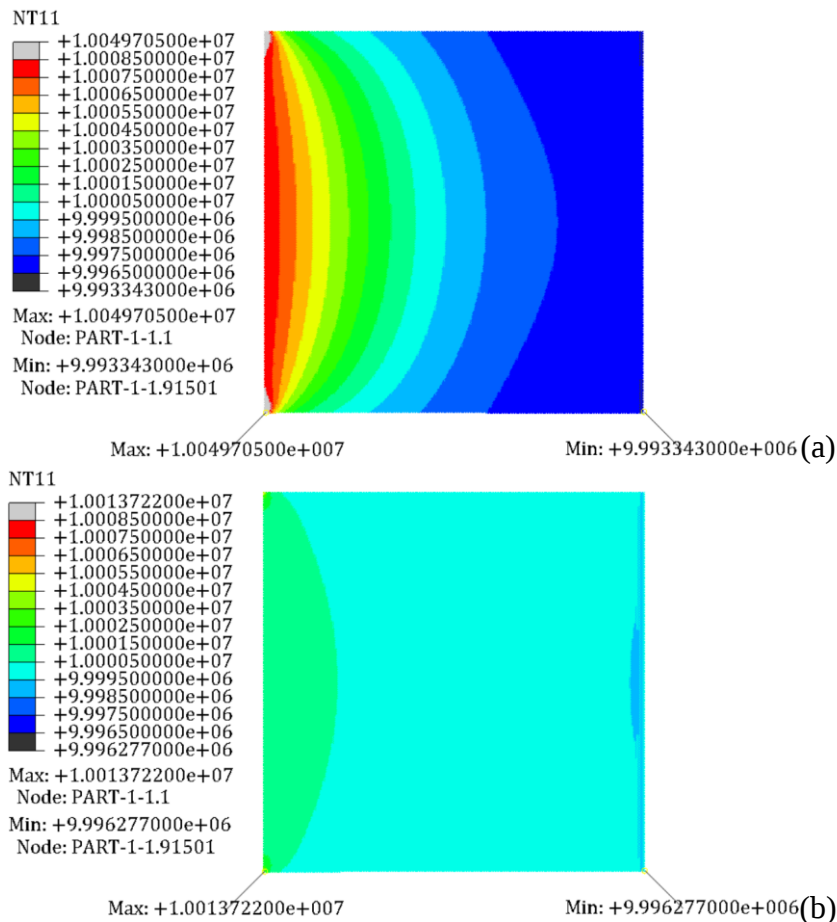


Figura 6 – Migração celular em uma ECM poroelástica. (a) Distribuição da concentração após a aplicação do carregamento. (b) Distribuição dos deslocamentos da matriz.

A Figura 6(b), que fornece a distribuição dos deslocamentos, mostra um deslocamento máximo de $8.422114774 \times 10^{-7} m$. A distribuição das concentrações, na Figura 6(a), teve maior magnitude na região de maior deformação, região essa mais próxima ao engaste. O maior

valor de concentração se encontrou no vértice mais próximo do engaste, apresentando um valor de $1.0013722 \times 10^7 [\text{cell}/\text{m}^2]$. As menores concentrações foram identificadas na região mais distante do engaste, região essa com menores deformações. O menor valor encontrado foi de $9.996277 \times 10^6 [\text{cell}/\text{m}^2]$.

A última simulação foi realizada com dois modelos de ECM poroelástica, representada pela Eq. (6), sendo que um dos modelos teve o coeficiente de arrasto multiplicado por 10^{13} , valor meramente fictício, a fim de avaliar qual a influência do arrasto na migração celular. Os valores definidos na escala de cores foram baseados nos valores encontrados para o modelo com o coeficiente de arrasto maior, e a consequência disso é a não correspondência dos valores máximos e mínimos da Figura 7(b) com a escala de cores. O modelo com o multiplicador no coeficiente de arrasto apresentou uma concentração de células na região mais próxima ao engaste e distribuindo pelo domínio, ao passo que na região mais distante do engaste as concentrações foram menores. A máxima concentração, com valor de $1.00497005 \times 10^7 [\text{cell}/\text{m}^2]$, foi encontrada no vértice mais próximo do engaste. Já a menor concentração foi verificada no vértice oposto a região engastada. O valor foi de $9.993343 \times 10^6 [\text{cell}/\text{m}^2]$. Os valores de deslocamentos e concentrações estão representados na Figura 7.



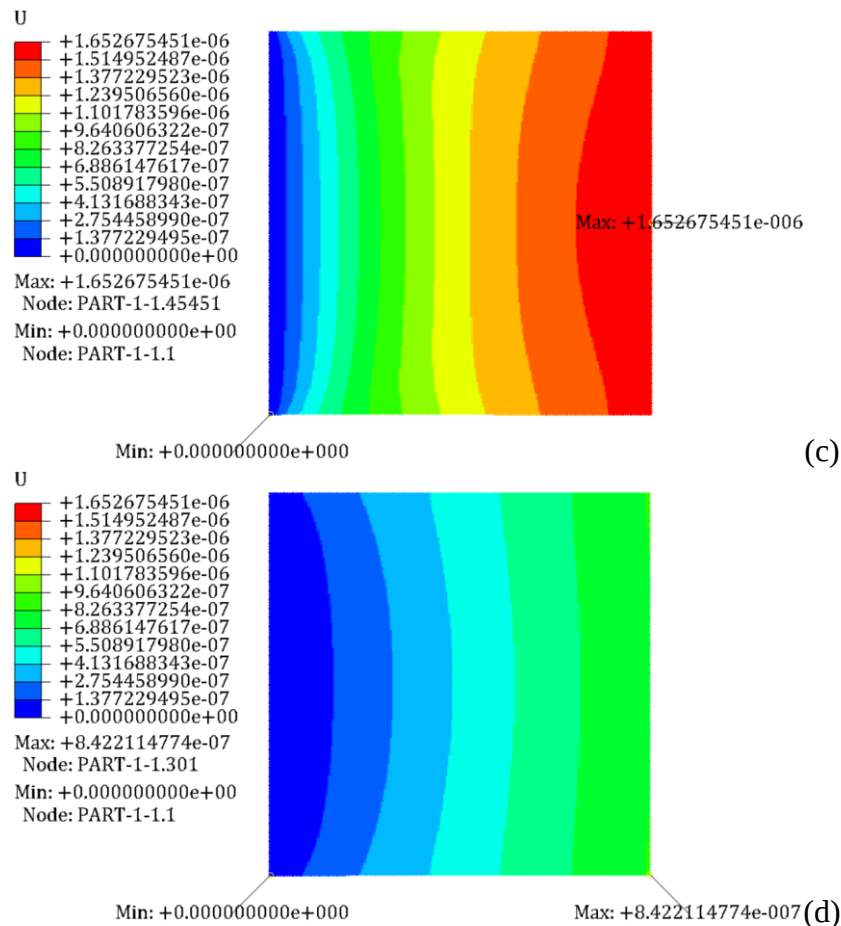


Figura 7 – Modelos poroelásticos. (a) Distribuição da concentração para o modelo com o multiplicador no arrasto. (b) Distribuição da concentração sem o multiplicador. (c) Deslocamentos para o modelo com o multiplicador. (d) Deslocamentos para o modelo sem o multiplicador.

4 DISCUSSÕES

Nesse trabalho foi apresentando um modelo de migração celular por *mechanosensing* que tem se mostrado capaz de explicar importantes observações experimentais para a interação entre células e substratos deformáveis. Esse modelo é baseado em duas principais suposições: o comportamento da célula pode ser estudado aplicando condições de equilíbrios para um modelo mecânico simplista que considera apenas alguns relevantes componentes (Moreo et al., 2008; Moreo, 2008) e que as forças ativas são geradas pelo maquinário da actomiosina, com o comportamento mecânico podendo ser assimilado ao do músculo esquelético (Moreo et al., 2008; Moreo, 2008). O incremento de tempo utilizado para a simulação foi encontrado na literatura para a migração celular sobre a influência de um fluido (Borau et al., 2011; Polacheck et al., 2011, 2014). Todos os parâmetros foram coletados e avaliados quanto a validade de utilizá-los para representar um problema específico e de dimensão reduzida, mesmo sendo muito dos mesmos propriedades que independem da dimensão geométrica do problema (2D e/ou 3D).

Os dois primeiros modelos foram usados para apresentar um comparativo entre com a utilização ou não de um substrato poroelástico. A Figura 5 e a Figura 6, quando analisado a

concentração celular, mostram a atuação do termo de tensotaxis implementado no modelo de mechanosensing. Partindo de um domínio com concentração celular constante, após a aplicação de uma carga constante, as células foram induzidas a migrar para as regiões com as maiores deformações. Essas regiões se encontram inevitavelmente nos vértices da região engastada. Essa constatação, de que alguns tipos de células aderentes migram para as regiões mais deformadas (Lo et al., 2000; Schwarz e Bischofs, 2005; Borau, 2013; Belousov et al., 2000; Mandeville et al., 1997), já era esperada e foi demonstrada pelos dois modelos. O ponto de análise entre esses modelos é a influência da pressão na migração celular. A Figura 6 apresenta resultados que levanta hipóteses de como a pressão, e o arrasto, agem nesse processo. Se analisarmos os deslocamentos do modelo poroelástico, poderemos afirmar que a consideração da pressão fez com que os pontos do domínio sofressem um maior deslocamento. Isso induz o pensamento de que a região que já era deformada no modelo elástico, ficaria ainda mais deformada no modelo poroelástico. Essa deformação maior atuaria de forma indireta no termo de tensotaxis, gerando um fluxo maior de células para as regiões mais deformadas. O que também é visto no modelo, já que a concentração celular na região mais afastada do engaste, para o modelo poroelástico, é menor do que para o modelo elástico. Em termos de pressão, temos que a maior pressão está na região do engaste, decrescendo até chegar no lado oposto do domínio. Essa condição de contorno significa que, fisicamente, o fluxo do fluido está indo da esquerda para a direita. Porém foi analisado que as células migram da direita para a esquerda. Existe um fenômeno, conhecido como por rheotaxis, aonde células são induzidas por fluidos intersticiais a migrarem na direção contrária dos mesmos (Polacheck et al., 2011, 2014). O que acontece com essas células, de acordo com Polacheck et al. (2011, 2014) é que os fluidos induzem um gradiente na tensão de adesão, induzindo as células a migrarem para as regiões de máxima tensão de adesão. Lo et al. (2000) e Riveline et al. (2001) avaliaram biologicamente esse fenômeno e constataram que os mecanismos utilizados pelo mesmo são comparáveis aos da durotaxis em duas dimensões. Em suma, foi constatado que as células exercem mais forças em substratos mais rígidos, o que gera tensões de adesões maiores nessa região, causando a migração para a matriz mais rígida (Riveline et al., 2001). Partindo da assertiva de que a migração por mechanosensing ocorre por causa das mesmas ativações biológicas e químicas das células, mesmo se tratando de sinais de entrada diferentes, como gradiente de rigidez e deformação do substrato, pode-se levantar a hipótese que a tensotaxis apresenta os mesmos mecanismos que a durotaxis tem em comum com a rheotaxis. Essa hipótese pode ser levantando com a premissa de que maiores deformações geram forças de adesão maiores, induzindo as células a migrarem para essas regiões. O modelo mecanobiológico da migração celular por *mechanosensing* tem a migração celular basicamente regida pelo termo p_{cell} . Esse termo representa a interação entre as células e a rigidez ou deformação do substrato (Moreo et al., 2008), e é o mesmo que, por hipótese, possibilita o comportamento análogo a rheotaxis. Analisando o último modelo poroelástico (Figura 7) fica evidente a influência da pressão na migração celular. Com a utilização de um termo de arrasto irreal, foi possível detectar um deslocamento com uma ordem de grandeza de diferença, em comparação com o modelo que utiliza um termo de arrasto com parâmetros reais. Pelos resultados encontrados fica evidente que os maiores deslocamentos impostos geram maiores deformações na região mais próxima ao engaste, e isso, por teoria, induz a migração de células.

O modelo se mostrou útil, fornecendo resultados que podem ser validados, apresentam características e aspectos novos. Entretanto a simplicidade do modelo pode acarretar problemas maiores. A não consideração da interação célula – célula, a construção do modelo de Hill para a célula, as condições de contorno e iniciais, parâmetros difíceis de serem mensurados,

bidimensionalidade, entre outros pontos, influenciam diretamente o resultado da simulação. Entretanto, por mais tenhamos os resultados com modelo simplistas, as simulações mostram que até certo ponto os modelos estão corretos e apresentam resultados satisfatórios. Logo, por mais que modelos apresentem geometrias diferentes, parâmetros irreais, condições de carregamento adversas e entre outros, sempre é possível, para modelos bem definidos, fazer ajustes a fim de mensurar algum fenômeno biológico, físico e químico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o importante apoio das agências brasileiras de pesquisa Capes, FAPEMIG e CNPq.

REFERÊNCIAS

- Arciero, J. C., Mi, Q., Branca, M. F., Hackman, D. J., & Swigon, D., 2011. Continuum model of collective cell migration in wound healing and colony expansion. *Biophys J*, vol. 100, pp. 535-543.
- Belousssov, L. V., Louchinskaia, N. N., & Stein, A. A. 2000. Tension- dependent collective cell movements in the early gastrula ectoderm of *Xenopus laevis* embryos. *Dev Genes Evol*, vol. 210, pp. 92-104.
- Biot, M., 1955. Theory of elasticity and consolidation for a porous anisotropic solid. *J Appl Phys*, vol. 33, pp. 182-185.
- Biot, M., 1955, General solutions of the equation of elasticity and consolidation for a porous material. *J Appl Mech*, vol. 78, pp. 91–96.
- Bischofs, I. B., & Schwarz, U. S., 2003. Cell organization in soft media due to active mechanosensing. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 100, pp. 9274-9279.
- Borau, C., Kamm, R. D., & Garcia-Aznar, J. M., 2011. Mechano-sensing and cell migration: a 3D model approach. *Phys Biol*, vol. 8, pp. 1-13.
- Borau, C., 2013. *Multiscale computational modeling of single in cell migration 3d*. Tese, Universidade de Zaragoza.
- Dokukina, I. V., & Gracheva, M. E., 2010. A Model of Fibroblast Motility on Substrates with Different Rigidities. *Biophys J*, vol. 98, pp. 2794-2803.
- Fine, R. A., & Millero, F. J., 1973. Compressibility of water as a function of temperature and pressure. *The Journal of Chemical Physics*, vol. 59, n. 10, pp. 5529-5536.
- Gaspar, F. J., Lisbona, F. J., & Vabishchevich, P. N., 2003. A finite difference analysis of Biot's consolidation model. *Applied Numerical Mathematics*, vol. 44, pp. 487-506.
- Harley B. A., Leung J. H., Silva E. C. C. M., & Gibson L. J., 2007. Mechanical characterization of collagen-glycosaminoglycan scaffolds. *Acta Biomater*, vol. 3, pp. 463-474.
- Hill, A. V., 1938. The heat of shortening and the dynamic constants os muscle. *Proc Royal Soc London B*, vol. 126, pp. 1157-1173.
- Kalchman, J., Fujioka, S., Chung, S., Kikkawa Y., Mitaka, T., Kamm, R. D., Tanishita, K., & Sudo, R., 2013. A three-dimensional microfluidic tumor cell migration assay to screen the

effect of anti-migratory drugs and interstitial flow. *Microfluid Nanofluid*, vol. 14, pp. 969-981.

Lauffenburger D. A., & Horwitz A. F., 1996. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell*, vol. 84, pp. 359-369.

Li, S., Huang, N. F., & Hsu, S., 2005. Mechanotransduction in endothelial cell migration. *J Cell Biochem*, vol. 96, pp. 1110-1126.

Lo, C. M., Wang, H. B., Dembo, M., & Wang, Y. L., 200. Cell movement is guided by the rigidity of the substrate. *Biophysical Journal*, vol. 79, pp. 144-152.

Mandeville, J. T. H., Lawson, M. A., & Maxfeld, F. R., 1997. Dynamic imaging of neutrophil migration in three dimensions: mechanical interactions between cells and matrix. *J Leukoc Biol*, vol. 61, pp. 188-200.

Manoussaki, D., 2003. A mechanochemical model of angiogenesis and vasculogenesis. *ESAIM Math Model Num Anal*, vol. 37, pp. 581-599.

Martínez, S. M., 2011. *Modeling of hydrogel deformation due to cell exerted forces, migration and proliferation*. Dissertação, Universidade de Zaragoza.

Moreo, P., García-Aznar, J. M., & Doblaré, M., 2008. Modeling mechanosensing and its effect on the migration and proliferation of adherent cells. *Acta Biomaterialia*, vol. 4, n. 3, pp. 613-621.

Moreo, P., 2008. Mathematical modelling and computational simulation of the mechanobiological behaviour of bone implants interfaces. Tese, Universidade de Zaragoza.

Pelham, R. J., & Wang, Y., 1997. Cell locomotion and focal adhesions are regulated by substrate flexibility. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 94, pp. 13661-13665.

Polacheck, W. J., Charest, J. L., & Kamm, R. D., 2011. Interstitial flow influences direction of tumor cell migration through competing mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 108, pp. 11115-11120.

Polacheck, W. J., German, A. E., Mammoto, A., Ingber, D., E., & Kamm, R. D., 2014. Mechanotransduction of fluid stress governs 3D cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 111, pp. 2447-2452.

Riveline, D., Zamir, E., Balaban, N. Q., Schwarz, U. S., Ishizaki, T., Narumiya, S., Kam, Z., Geiger, B., & Bershadsky, A. D., 2001. Focal contacts as mechanosensors: externally applied local mechanical force induces growth of focal contacts by an mDia1-dependent and ROCK-independent mechanism. *J Cell Biol*, vol. 153, n. 6, pp. 1175-1186.

Schafer, A., & Radmacher, M., 2005. Influence of myosin II activity on stiffness of fibroblast cells. *Acta Biomater*, vol. 1, pp. 273-280.

Schwarz, U. S., Bischofs, I. B., 2005. Physical determinants of cell organization in soft media. *Medical Engineering and Physics*, vol. 27, pp. 763-772.

Shreiber, D. I., Barocas, V. H., & Tranquillo, R. T., 2003. Temporal variations in cell migration and traction during fibroblast-mediated gel compaction. *Biophys J*, vol. 84, pp. 4102-4114.

Vuong, A. T., Rauch, A. D., & Wall, W. A., 2017. A biochemo-mechano coupled, computational model combinig membrane transport and pericellular proteolysis in tissue mechanics. *Proc R Soc A* 473.

Zaman, M. H., Matsudaira, P., & Lauffenburger, D. A., 2007. Understanding effects of matrix protease and matrix organization on directional persistence and translational speed in three-dimensional cell migration. *Ann Biomed Eng*, vol. 35, pp. 91-100.