

Resumo Estendido em Português

Título:

“Modelo de migração celular no CompuCell3D reproduz quimiotaxia”

Autor: Pedro Cenci Dal Castel

Orientadores: Rita Maria Cunha de Almeida, Gilberto Lima Thomas

Colega: Gabriel Cury Perrone

A quimiotaxia é um tipo de migração celular direcionada que combina três processos: detecção espacial do campo de concentração química, reorientação da polarização, e movimento celular. Para atingir a resposta quimiotática, estes três processos devem se coordenar de tal maneira que a detecção do campo direcione a polarização celular, e que o movimento celular se dê preferencialmente na direção da polarização. Esse fenômeno biológico é importante para a compreensão da resposta imune, cicatrização, metástase do câncer e desenvolvimento de tecidos, já que estes processos dependem de substâncias químicas difundindo pelo meio e interagindo com as células.

Para descrever como a quimiotaxia funciona, nós estendemos um modelo computacional de uma célula 3D, que possui três compartimentos (lamellipodium, núcleo e citoplasma), cuja migração ocorre em uma superfície 2D plana. Este modelo descreve observações experimentais quantitativamente. A simulação foi construída no CompuCell3D, um ambiente de modelagem baseado no Modelo de Potts Celular. Na nossa extensão do modelo, tratamos a quimiotaxia como um processo composto, em vez de uma resposta a uma força potencial. Em outras palavras, nós implementamos a detecção espacial do campo de concentração química, a reorientação da polarização e o movimento celular como processos separados, intermitentes, que se coordenam para atingir a resposta quimiotática.

Nós propomos protocolos robustos de medida para persistência celular, velocidade de deriva, velocidade terminal, eficiência quimiotática, tempo de taxia, e analisamos a dinâmica de migração celular no referencial da célula. Tudo a partir de dados de polarização e posição da célula ao longo de sua trajetória. Este arcabouço de análise é importante para o estudo da migração celular, especialmente migração celular direcionada, pois provê informações que ajudam a inferir a dinâmica do movimento. Nossas métricas também podem ser aplicadas a resultados experimentais e permitem comparações quantitativas entre simulações e experimentos.

Nós descobrimos que nossas células simuladas exibem uma compensação entre a estabilidade da polarização e a eficiência da quimiotaxia. Especificamente, encontramos que células com baixas forças de protrusão e menores lamellipodia exibiram maior eficiência na resposta quimiotática. Além disso, notamos uma mudança insignificante no movimento celular devido à ação do campo externo quando analisamos o deslocamento celular no referencial da célula. Isto sugere que o campo muda a dinâmica da direção da polarização sem mudar a dinâmica da velocidade de deriva da célula e suas flutuações de membrana. Medidas de velocidade na direção paralela e perpendicular à polarização mostraram que o movimento celular possui ruído similar nas duas direções, e que, na direção da polarização, existe uma velocidade média positiva, que chamamos de velocidade de deriva.

Nossos resultados demonstram a importância de medir polarização celular ao longo de toda a trajetória da célula, e de tratar quantidades associadas à velocidade com cuidado quando o movimento celular é difusivo para intervalos de tempo pequenos. Isto sugere também a importância de analisar os regimes de movimento da célula para diferentes intervalos de tempo. A simulação que desenvolvemos é adequada para o desenvolvimento de novos protocolos de medida e ajuda a pavimentar o terreno para simulações de multicélulas mais complexas, objetivando a migração celular coletiva e suas interações com campos químicos externos, projeto que está em desenvolvimento nesta data.