

**KELLY APARECIDA MOLICA**

**AUTO-ORGANIZAÇÃO CELULAR EM CULTURA: DO ACASO À  
MOBILIDADE DIRIGIDA POR GRADIENTES INDUZIDOS POR CÉLULAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física, para obtenção do título *Magister Scientiae*.

Orientador: Marcelo Lobato Martins

**VIÇOSA - MINAS GERAIS  
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

M721a  
2023  
Molica, Kelly Aparecida, 1995-  
Auto-organização celular em cultura: do acaso à mobilidade  
dirigida por gradientes induzidos por células / Kelly Aparecida  
Molica. – Viçosa, MG, 2023.

1 dissertação eletrônica (79 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.

Orientador: Marcelo Lobato Martins.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,  
Departamento de Física, 2023.

Referências bibliográficas: f. 72-74.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2023.305>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Formação de padrões (Ciências físicas). 2. Agregação  
celular. 3. Aderência celular. 4. Sistemas auto-organizáveis.  
I. Martins, Marcelo Lobato, 1962-. II. Universidade Federal de  
Viçosa. Departamento de Física. Programa de Pós-Graduação  
em Física. III. Título.

CDD 22. ed. 500.2

KELLY APARECIDA MOLICA

**AUTO-ORGANIZAÇÃO CELULAR EM CULTURA: DO ACASO À  
MOBILIDADE DIRIGIDA POR GRADIENTES INDUZIDOS POR CÉLULAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

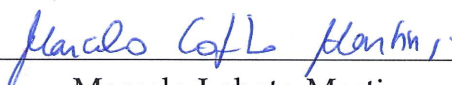
APROVADA: 28 de fevereiro de 2023.

Assentimento:



---

Kelly Aparecida Molica  
Autora



---

Marcelo Lobato Martins  
Orientador

Aos meus pais, Neide e Carlos,  
com todo amor e gratidão.

## AGRADECIMENTOS

Nas palavras do grande cantor e compositor Raul Seixas um "Sonho que se sonha só, é só um sonho que se sonha só. Mas, sonho que se sonha junto é realidade". Assim, gostaria de agradecer à todos que fizeram/fazem parte da minha trajetória e me ajudaram/ajudam a tornar meus sonhos em realidade.

Em especial sou grata as minhas raízes: Aos meus pais Neide e Carlos e ao meu irmão Thiago por todo amor, paciência, inspiração e apoio. Aos amigos coimbrenses e de longa data pelos conselhos sábios e por me ajudarem nos momentos onde me faltava coragem.

Agradeço aos amigos que fiz na Física pelos momentos compartilhados e por todo aprendizado. Em especial sou grata à Rayane, à Karolzinha, ao Gabriel e à Milena por toda amizade, doses diárias de inspiração e pelas reflexões sobre a vida, o Universo e tudo mais.

Ao pessoal do GISC (Grupo de Investigação de Sistemas Complexos) da UFV, que possuem um ferramental de programação enorme e sofisticado, por me ajudarem a aprimorar minhas habilidades de física computacional. Especialmente ao Arthur Schulenburg pela paciência e ajuda em otimizações de algoritmos. Ao Pedro Silva pelas conversas no trajeto ao supermercado, as tardes de pão de queijo e sua frase "calma Kelly". Ao Ygor por estar sempre disposto a me ajudar com minhas dúvidas e ao Hugo e Guilherme pelos scripts de Phyton e Gnuplot.

Ao meu orientador Prof. Marcelo Lobato por me inspirar desde o início da minha graduação. Por toda paciência, discussões, a oportunidade de participar da sua linha de pesquisa e me ajudar a dar os primeiros passos como pesquisadora.

Ao Departamento de Física e aos meus professores por todo aprendizado, paciência e inspiração. Ao Samuel e a Lauriete pelas conversas cotidianas e as boas risadas. Ao GISC e ao Núcleo de Simulação de Sistemas Complexos (NSSC) pelo suporte computacional.

À Universidade Federal de Viçosa e todos seus trabalhadores. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos. Este trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

"O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem."

(Grande Sertão: Veredas, de João Guimarães Rosa)

## RESUMO

MOLICA, Kelly Aparecida, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2023. **Auto-organização celular em cultura: do acaso à mobilidade dirigida por gradientes induzidos por células.** Orientador: Marcelo Lobato Martins.

A agregação celular envolve os processos de movimento, de desprendimento de partículas, de aderência e de colisões que são essenciais para a regeneração de tecidos, a morfogênese e a progressão do câncer. Neste sentido, nosso trabalho propõe um modelo baseado em agentes híbrido para a agregação celular observada em cultura de monocamada. Assim, consideramos o candidato mais simples para esse sistema o CCA (*Cluster Cluster Aggregation*) e incluímos as ações de morte, replicação e desprendimento de partículas. Investigou-se os efeitos de cada ação no modelo CCA com foco no padrão das estruturas geradas na simulação e na evolução dos agregados ao longo do tempo. Os resultados mostram que no modelo original as formas dos agregados são ramificadas e as funções de distribuição de tamanho (quantidade de agregados de tamanho  $s$  no tempo  $t$ ) exibem comportamento em lei de potência para alguns regimes. A adição de replicação no modelo original altera o padrão das estruturas dos agregados, elas tornam-se maiores rapidamente e possuem formas mais compactas. Por sua vez, a morte no modelo CCA altera o comportamento da lei de escala para um decaimento exponencial, o que indica presença de tamanho característico. O desprendimento de partículas também altera o padrão das estruturas e a função de distribuição ao longo do tempo. Além disso, consideramos todas as ações simultaneamente no modelo CCA e alteramos o movimento browniano dos agregados para um movimento guiado por sinais químicos (quimiotaxia) via equação de difusão. Neste caso, o padrão dos agregados é alterado e as funções de distribuição também modificam seu comportamento. Além da perspectiva obtida via simulação, estudamos a dinâmica da agregação por meio da equação de taxa proposta por Smoluchowski com inserção dos termos de morte, desprendimento de partículas e replicação. Embora essas equações sejam resolvidas numericamente com pouco custo computacional não consideram informações espaciais relevantes para o contexto estudado.

**Palavras-chave:** Formação de padrões. Matéria ativa viva. Fenômenos de agregação.

## ABSTRACT

MOLICA, Kelly Aparecida, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2023.  
**Cell self-organization in culture: from chance to motility cell-induced gradients.**  
Advisor: Marcelo Lobato Martins.

Cell aggregation involves the processes of motility, shedding, adherence and collision that are essential for tissue regeneration, morphogenesis and cancer progression. In this sense, our work proposes a hybrid agent based model for cell aggregation observed in monolayer culture. So, we consider the simplest candidate for this system the CCA (*Cluster Cluster Aggregation*) and include the actions of death, shedding and replication. The effects of each action in the CCA model were investigated, focusing on the pattern of the structures generated in the simulation and on the evolution of the aggregates over time. The results show that in the original model the shapes of the aggregates are branched and the size distribution functions (number of aggregates of size  $s$  at time  $t$ ) exhibit power law behavior for some regimes. The addition of replication in the original model changes the structure of aggregates. Quickly they become larger and have more compact shapes. In turn, the death rate in the CCA model changes the scaling law to an exponential decay, which indicates the presence of a characteristic size. Particle shedding also changes the aggregation patterns and their distribution function over time. Furthermore, we consider all actions simultaneously in the CCA model and change the brownian motion of the aggregates to a motion guided by chemical signals (chemotaxis) via the diffusion equation. In this case both the pattern and distribution functions also change their behavior. In addition to the perspective obtained via simulation, we studied the dynamics of aggregation through the rate equation proposed by Smoluchowski with insertion of the terms of death, particle detachment and replication. Although these equations are numerically solved with little computational cost, they do not consider relevant spatial information for the studied context.

**Keywords:** Pattern formation. Living active matter. Aggregation phenomena.

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Revisão Bibliográfica</b>	<b>12</b>
2.1	Sistemas Complexos . . . . .	12
2.2	Formação de padrões . . . . .	16
2.3	A inspiração do nosso modelo: a auto-organização celular . . . . .	22
2.4	Modelos baseados em agentes ( <i>ABMs - Agent Based Models</i> ) . . . . .	28
2.5	Agregação CCA ( <i>Cluster-Cluster Aggregation</i> ) . . . . .	31
2.6	A teoria de Smoluchowski . . . . .	33
<b>3</b>	<b>Metodologia</b>	<b>34</b>
3.1	Modelos com movimento em caminhada aleatória . . . . .	34
3.1.1	Modelo CCA . . . . .	34
3.1.2	Versão 1: CCA com replicação . . . . .	36
3.1.3	Versão 2: CCA com desprendimento de partículas (" <i>cell shedding</i> ") . . . . .	37
3.1.4	Versão 3: CCA com morte . . . . .	38
3.1.5	Versão 4: CCA com replicação, morte e desprendimento . . . . .	39
3.2	Modelos com movimento induzido por quimiotaxia . . . . .	39
3.2.1	Modelo CCA com quimiotaxia . . . . .	39
3.2.2	Modelo CCA com quimiotaxia, desprendimento de partículas replicação e morte . . . . .	41
3.3	A equação de Smoluchowski . . . . .	41
3.3.1	Um termo de replicação na equação de Smoluchowski . . . . .	42
3.3.2	Um termo de morte na equação de Smoluchowski . . . . .	43
3.3.3	Um termo de desprendimento na equação de Smoluchowski . . . . .	43
<b>4</b>	<b>Resultados e discussão</b>	<b>46</b>
4.1	Modelo CCA . . . . .	46
4.2	A equação de Smoluchowski . . . . .	51
4.3	Modelo CCA com replicação . . . . .	53
4.4	A equação de Smoluchowski com termo de replicação . . . . .	54
4.5	Modelo CCA com desprendimento de partículas . . . . .	57
4.6	A equação de Smoluchowski com termo de desprendimento . . . . .	58
4.7	Modelo CCA com morte . . . . .	59
4.8	A equação de Smoluchowski com termo de morte . . . . .	61
4.9	Modelo CCA com replicação, morte e desprendimento . . . . .	61
4.10	Modelo CCA com quimiotaxia . . . . .	63
4.11	Modelo CCA com replicação, morte, desprendimento e quimiotaxia . . . . .	66
4.12	Função de distribuição de tamanho de agregados da linhagem MDCK . . . . .	68
<b>5</b>	<b>Considerações Finais</b>	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>72</b>
<b>A</b>	<b>Valores dos parâmetros de ajuste das distribuições de tamanho de agregados</b>	<b>75</b>
A.1	Modelo CCA com replicação, morte e desprendimento . . . . .	75

A.2	Modelo CCA com quimiotaxia . . . . .	76
A.3	CCA com replicação, morte, desprendimento e quimiotaxia . . . . .	77

# Capítulo 1

---

## Introdução

A natureza exhibe padrões em diversas escalas de comprimento e de tempo. Em grandes escalas, por exemplo, temos a organização de galáxias em filamentos e vazios, as formas espirais das galáxias e as regiões brilhantes do Sol chamadas de grânulos. Já no contexto terrestre, por exemplo, há formação de ondulações na areia do deserto e os cristais de gelo. Outro exemplo, no contexto biológico, é o da colônia de amebas *Dictyostelium discoideum* que, em condições de escassez de nutrientes, geram padrões em formas de espirais nos estágios iniciais da sua agregação [1, 2].

A agregação de células também está presente na morfogênese ou em doenças como o câncer em que, por exemplo, células neoplásicas agregam-se a outros tipos celulares para protegerem-se de turbulência e dos linfócitos na corrente sanguínea e apresentam maior capacidade metastática do que células invasoras isoladas. Além disso, a agregação celular é essencial no contexto da medicina regenerativa cujo objetivo é criar tecidos e órgãos artificiais por meio da colonização de biomateriais [3].

Uma abordagem muito comum para estudar o comportamento celular é a cultura de células em monocamada. Esses ensaios permitem medir a cinética de agregação celular (posições, velocidades, taxas de agregação, morfologia do agregado, etc.) e investigar os mecanismos biológicos (processos de adesão, sinalização celular, etc.) que afetam a agregação celular [3].

Do ponto de vista dos físicos, a agregação celular é um exemplo de processo de crescimento fora do equilíbrio. Nessa perspectiva, temos o modelo de agregação *cluster-cluster* (CCA) com probabilidade variável de adesão, taxas de difusão independentes do tamanho e relaxamentos internos que foram aplicados para simular a reorganização de esferóides do câncer de próstata [3]. Outro exemplo, é o mapeamento do coração de ratos durante o desenvolvimento embrionário e pós-natal tal que os padrões espaciais dos agregados celulares e a distribuição de tamanhos de agregados foram determinados [4].

Nosso trabalho visa propor um modelo baseado em agentes híbrido para a agregação celular que envolve regras dinâmicas discretas para os agentes (células) e equações contínuas no espaço tempo para a difusão de sinais quimiotáticos. Além da perspectiva obtida via simulação, estudamos a dinâmica da agregação por meio da equação de taxa proposta por Smoluchowski.

A dissertação foi organizada da seguinte forma: no Capítulo 2 iniciamos uma breve discussão sobre sistemas complexos, ciência da qual está inserido nosso trabalho. Posteriormente, discutimos sobre a formação de padrões. Em seguida foi apresentado, dentro do contexto de formação de padrões, a auto-organização celular que consistiu na inspiração do nosso modelo. No capítulo 3, referente a metodologia, explicamos como foi construído nosso modelo partindo do modelo de agregação CCA (*Cluster-Cluster Aggregation*) e inserindo a morte, a replicação, o desprendimento de partículas e a quimiotaxia. Posteriormente, foi apresentada a equação de Smoluchowski e os termos que propomos para essa equação. No capítulo 4, mostramos os resultados dos nossos modelos com enfoque nos padrões dos agregados e nas distribuições de tamanho de agregado. Comparando as semelhanças e diferenças entre cada versão e com a equação de campo médio. Finalmente, no capítulo 5 fizemos as nossas considerações finais.

## Capítulo 2

---

# Revisão Bibliográfica

## 2.1 Sistemas Complexos

A física é uma ciência que estuda a radiação e a matéria (presente em várias escalas sejam elas macroscópicas como galáxias, estrelas e projéteis ou microscópicas como moléculas, átomos, quarks e bósons) buscando leis simples e fundamentais que regem os mais diversos fenômenos naturais. Atualmente, todas as interações entre as mais diversas formas da matéria são governadas por 4 forças fundamentais a saber: a gravitacional, a eletromagnética, a fraca e a forte. Na tabela a seguir, temos uma estimativa da ordem de grandeza das intensidades relativas destas forças tomando-se a forte como unidade [5].

<i>Tipo de Interação</i>	<i>Intensidade relativa</i>
Nuclear	1
Eletromagnética	$10^{-2}$
Fraca	$10^{-5}$
Gravitacional	$10^{-39}$

Tabela 2.1: Intensidade relativa estimada das 4 forças fundamentais. Retirado de [6].

A força gravitacional é pequena quando comparada com as demais forças e por isso torna-se dominante para grandes concentrações de massa eletricamente neutras. As forças fraca e forte estão presentes no núcleo atômico, elas são intensas e de curto alcance. Por sua vez, a eletromagnética se faz presente na maioria das forças que sentimos no dia a dia. Nesse sentido, qualquer fenômeno físico observado em escala mesoscópica é gerado derradeiramente pela interação eletromagnética (as demais são pequenas e podem ser negligenciadas) [5, 6].

Normalmente, as forças agem da mesma maneira em todas as direções do espaço (isotrópicas), são uniformes (homogêneas) e não mudam ao longo do tempo. Desse modo, podemos expressá-las em termos de equações analíticas. Além disso, não é necessário especificar quais partículas interagem umas com as outras pois interagem de maneira idêntica uma vez que a força depende apenas do tipo de interação, a forma do potencial e a distância relativa entre as partículas [5].

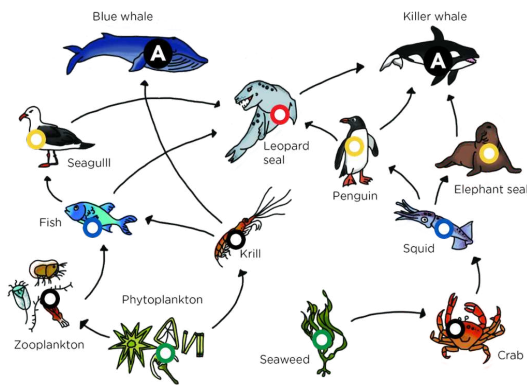
No entanto, muitos sistemas do mundo real como, por exemplo, organismos vivos, redes neurais, teias alimentares, clima global, bolsa de valores, mídias sociais, economia e até cultura e civilizações humanas não seguem as características listadas nos parágrafos acima [5].

A maioria desses sistemas é composto de muitas partículas que interagem fortemente. Além disso, pode haver superposições de interações que possuem intensidades semelhantes e elas geralmente são não lineares. As próprias interações mudam ao longo do tempo como consequência da dinâmica do sistema e são melhor descritas por algoritmos expressos em uma lista de regras sobre como a dinâmica atualiza seus estados e interações futuras. As interações são muitas vezes específicas, nem todos elementos, apenas alguns pares ou grupos de elementos interagem entre si, tal que as redes podem ser usadas para rastrear quais elementos interagem. Na figura 2.1 vemos exemplos de alguns sistemas representados em redes [5].

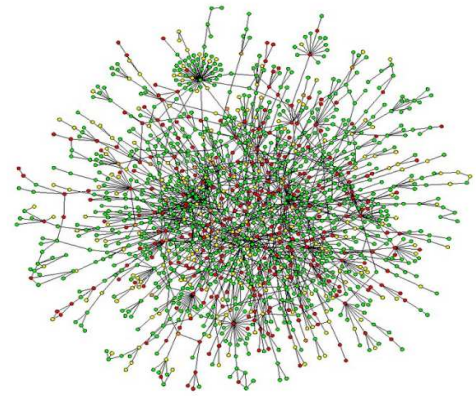
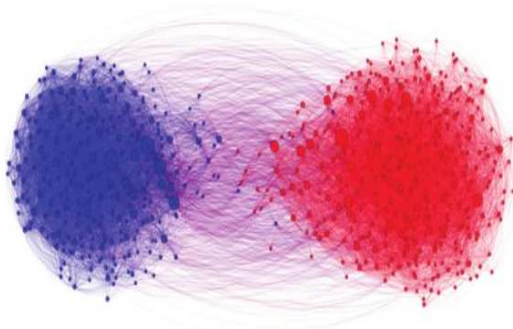
Os sistemas que apresentam as características listadas no parágrafo anterior são chamados de *sistemas complexos*. Embora haja diversas definições para esses sistemas a mais famosa é de Herbert Simon publicada em seu artigo de 1962 que define um sistema complexo como um sistema composto de um grande número de partes que interagem de maneira não-trivial. Em complexidade há dois conceitos centrais: emergência e auto-organização [11].

Considerando o artigo intitulado "More Is Different", de Philip W. Anderson, físico da matéria condensada e prêmio Nobel, o emergentismo vai contra a ideia construcionista, ou seja, a capacidade de reduzir tudo a leis simples e fundamentais não implica na capacidade de partirmos dessas leis e reconstruirmos o universo. Assim, para ele "em cada escala, leis, conceitos e generalizações inteiramente novos são necessários, exigindo inspiração e criatividade em um grau tão grande quanto na anterior. A psicologia não é biologia aplicada, nem biologia é química aplicada" [12].

Já a auto-organização é um processo dinâmico no qual o sistema organiza-se espontaneamente e produz estrutura espacial e/ou comportamento temporal não triviais. Esse processo parece violar a 2ª lei da termodinâmica: a entropia de um sistema isolado aumenta monotonicamente ao longo do tempo. No entanto, a auto-organização não viola a 2ª lei porque os sistemas são abertos e movidos por fluxos de



(a) Teia alimentar marítima. Retirado de [7].

(b) Mapa de interações proteína-proteína em *Saccharomyces cerevisiae*. Os círculos representam proteínas (nós) e as linhas entre eles (arestas) indicam uma interação observada. Retirado de [8].

(c) Rede de blogs políticos durante a eleição presidencial de 2004 nos EUA. Os nós vermelho e azul representam blogs republicanos e democráticos. Retirado de [9].



(d) Rede aeroportuária em 2013. Retirado de [10].

Figura 2.1: Exemplos de sistemas representados por redes.

energia e matéria [11].

Segundo Hiroki Sayama, a ciência dos sistemas complexos pode ser dividida em sete áreas temáticas ilustradas na figura 2.2. Os três círculos à esquerda (Dinâmica Não Linear, Teoria dos Sistemas e Teoria dos Jogos) são as raízes históricas da ciência dos sistemas complexos, enquanto os outros quatro círculos (Formação de Padrões, Evolução e Adaptação, Redes e Comportamento Coletivo) são tópicos estudados mais recentemente [11].

A *dinâmica não-linear* teve início no século XVII quando Isaac Newton e Gottfried Wilhelm Leibniz inventaram o cálculo e as equações diferenciais. A não linearidade implica que as saídas de um sistema não são dadas pela combinação linear das entradas. Há possibilidade de comportamento caótico em tais sistemas não lineares e geralmente não haverá soluções analíticas para tais sistemas. Isso constitui uma das

várias origens de sistemas complexos [11].

A *teoria de sistemas* desenvolveu-se durante a 2<sup>a</sup> guerra mundial em que havia enorme demanda por teorias matemáticas para formular sistemas que pudessem realizar computação, controle e comunicação. Inclui várias realizações inovadoras como o trabalho fundamental de Alan Turing sobre ciência da computação teórica, a cibernética de Norbert Wiener e as teorias da informação e comunicação de Claude Shannon. Muitas ideias formuladas nesse campo formaram os principais componentes da ciência de sistemas complexos atual [11].

A *teoria de jogos* foi estabelecida por John von Neumann e Oskar Morgenstern. Ela formula decisões e comportamentos de pessoas que jogam entre si. Mostrou maneiras de modelar e analisar o comportamento humano com grande rigor causando influência na economia, ciência política, ecologia e biologia evolutiva. No século XX tornou-se reconhecido que várias ideias e ferramentas inovadoras surgidas nessa área de pesquisa foram desenvolvidas para entender o comportamento de sistemas feitos de múltiplos componentes interativos cujos comportamentos macroscópicos eram muitas vezes difíceis de prever a partir das regras ou leis microscópicas que regem sua dinâmica. Na década de 1980, esses sistemas passaram a ser o assunto de amplas discussões interdisciplinares sob o nome de "sistemas complexos" [11].

A *formação de padrões* é um processo auto-organizado. Possui grande número de componentes que são distribuídos num domínio espacial e suas interações (normalmente locais) criam padrões espaciais ao longo do tempo. O nosso trabalho está inserido no contexto desse tópico e na seção seguinte discutiremos mais sobre ele [11].

A *evolução e adaptação* têm sido discutidas em vários contextos distintos. Um contexto é a biologia evolutiva. Outro é desenvolvido no campo dos "sistemas complexos adaptativos" que envolve computação evolutiva, redes neurais artificiais criados pelo homem e inspirados por processos biológicos e neurológicos. Chamados de soft computing, machine learning ou inteligência computacional, foram desenvolvidos na década de 80 [11].

As *redes e comportamento coletivo* são abordagens mais recentes, embora o estudo de redes já era conhecido em teoria de grafos na matemática e iniciado por Euler no século XVIII. O desenvolvimento atual foi impulsionado pela disponibilidade cada vez maior de dados extraídos da internet e que permite analisar a estrutura da rede e desenvolver modelos dinâmicos [11].



Figura 2.2: Conceitos chave em sistemas complexos e suas sub-áreas. Retirado de [11].

Em síntese, a ciência de sistemas complexos possui raízes múltiplas. Ela não é fruto da física, das ciências sociais, da biologia ou de uma única ciência e sim uma combinação delas. Portanto, é uma ciência inerentemente transdisciplinar com uma primeira diretriz expressa nas palavras de Philip W. Anderson, em seu artigo intitulado *More is different*: "Não é verdade que cada um de nós deve cultivar nosso próprio vale, e não tentar construir estradas sobre cadeias de montanhas... entre ciências. Em vez disso, devemos reconhecer que essas estradas, embora muitas vezes sejam atalhos para outras partes da nossa própria ciência, não são visíveis apenas do ponto de vista de uma ciência" [11, 12].

## 2.2 Formação de padrões

A matéria e a radiação existentes no Universo não estão distribuídas aleatoriamente pelo espaço como as moléculas de um gás, tampouco estão concentradas em um único buraco negro. Assim, o que vemos através das lentes do telescópio e ao nosso redor é uma grande diversidade e formação de padrões [2].

Entre as mais diversas escalas de comprimento e tempo (desde contextos astronômicos à terrestres) a natureza exhibe padrões, como por exemplo, organização das galáxias em filamentos e vazios, espirais de galáxias, ondulações na areia de deser-

tos, listras de tigres e flocos de gelo. Essas estruturas são periódicas no espaço, pelo menos localmente, ou parecem regulares a um olhar casual [2, 1, 13].

Esses sistemas são caracterizados por estarem fora do equilíbrio termodinâmico. No contexto de sistemas complexos eles são chamados de sistemas dirigidos, onde o sistema é (exogenamente) afastado de seu estado de equilíbrio. A matéria viva também está fora do equilíbrio e é impulsionada por gradientes de energia [5].

Conforme veremos a seguir uma das maneiras de tirar o sistema do equilíbrio é mantê-lo sob uma diferença de temperatura. Mas, há outras maneiras como, por exemplo, induzir movimento relativo, variar algum parâmetro dependente do tempo, aplicar corrente elétrica através de um circuito, manter um ou mais gradientes químicos, entre outros. Para qualquer um desses mecanismos há os denominados mecanismos dissipativos (semelhante ao atrito) que opõem a condução e agem de forma a restaurar o equilíbrio do sistema [2].

Uma série de processos pode desempenhar um papel na formação de padrões naturais, mas geralmente eles envolvem uma interação entre o transporte e as propriedades termodinâmicas da matéria e radiação envolvidas. O transporte pode ocorrer devido a difusão ou a convecção. Os processos de reação-difusão também podem gerar padrões e foi proposto por Alan Turing em 1952 em seu trabalho 'The Chemical Basis of Morphogenesis' afim de explicar a morfogênese, o desenvolvimento da forma em plantas e animais, e as marcas em pelagem de animais [1].

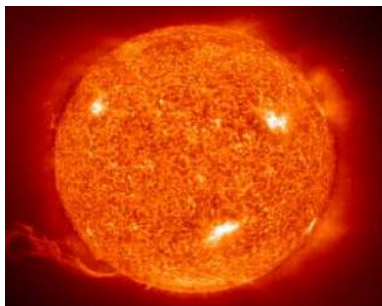
Em muitos ambientes naturais, a difusão domina o transporte como, por exemplo, na formação de redes fluviais, na geada no vidro, ou veios de minerais em formações geológicas. Da mesma forma, a difusão predomina em muitos padrões obtidos em laboratórios seja durante a deposição de íons, eletrodeposição ou outros processos de solidificação [1].

Por outro lado, a convecção também domina o transporte em muitos processos, por exemplo, no Sol o calor é difundido por colisões do núcleo pequeno, denso e extremamente quente até cerca de dois terços de seu raio, ponto em que o calor é transportado para a superfície mais fria por movimento convectivo do plasma do Sol (os pontos brilhantes na figura 2.3 são chamadas de *grânulos* e correspondem aos topos das células de convecção) [2].

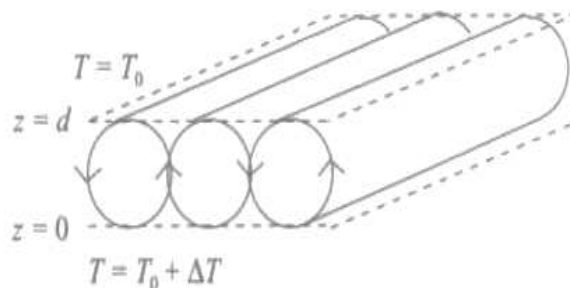
Vale ressaltar que grande parte dos primeiros trabalhos sobre formação de padrões foi motivada pelo estudo da convecção. Um dos mais conhecidos é o experimento da dinâmica de fluidos chamado de convecção de Rayleigh-Bénard [13].

O experimento de convecção Rayleigh-Bénard consiste em uma camada de fluido entre duas placas horizontais de modo que a placa inferior esteja quente e a placa superior esteja fria. Após uma diferença de temperatura crítica  $\Delta T_c$  as forças de empuxo

serão suficientemente grandes para que o fluido comece a se mover espontaneamente e uma estrutura espaço-temporal persistente apareça na forma de correntes de convecção. Nesse exemplo os mecanismos dissipativos são a viscosidade do fluido e a condução de calor [2].



(a) Os grânulos correspondem ao plasma quente vindo do interior, enquanto as bordas mais escuras correspondem ao plasma mais frio que volta ao interior. Retirado de [2].



(b) Esquema do experimento de Rayleigh-Bénard, no plano  $z = 0$  a região possui temperatura  $T = T_0 + \Delta T$  com  $\Delta T > 0$  e no plano  $z = d$  com temperatura  $T = T_0$ . Entre os planos está a formação dos rolos de convecção do fluido. Retirado de [13].

Figura 2.3: Exemplo do processo de convecção e ao lado o esquema do experimento de Rayleigh-Bénard.

A diferença de temperatura  $\Delta T$  é um parâmetro muito importante nesse experimento de convecção pois determina se o fluido está ou não em equilíbrio termodinâmico. As propriedades de não-equilíbrio, nesse caso, são controladas pelo parâmetro  $\Delta T$ , enquanto que se  $\Delta T = 0$  obviamente, após algum tempo o fluido estará em equilíbrio termodinâmico com velocidade  $v$  nula e temperatura uniforme por toda parte [2].

Os sistemas de não-equilíbrio muitas vezes tornam-se instáveis e desenvolvem um padrão espaço-temporal quando algum parâmetro adimensional atinge um certo valor crítico. O que acontece quando o sistema é conduzido acima desse limite é uma questão complexa e fascinante. A origem da complexidade pode ser entendida qualitativamente a partir do fato que o transporte de energia e matéria por diferentes partes do padrão modifica localmente o equilíbrio de condução e dissipação que por sua vez pode alterar o padrão e transporte associado. A seguir veremos alguns exemplos de sistemas fora do equilíbrio formadores de padrões encontrados na natureza [2].

Um exemplo de padrão em grande escala é a organização das galáxias em filamentos e vazios indicada na figura 2.4. Sabemos que o Universo está em expansão e que a maioria das outras galáxias está se afastando de nós. A luz dessas galáxias é desviada para comprimentos de onda mais longos (e isso significa mais vermelho) - em outras palavras, é deslocada para o vermelho ou *redshift*. Astrônomos medem

a velocidade de afastamento de galáxias distantes pela detecção da luz emitida por esses sistemas e pela lei de Hubble é possível calcular a distância da Terra até essas galáxias. Em larga escala a distribuição de galáxias não é homogênea. A explicação para tal estrutura inhomogênea é um problema em aberto e suscitou várias proposições como emergentismo, flutuações nos detalhes do *Big Bang*, presença de matéria escura, entre outros [2, 14].

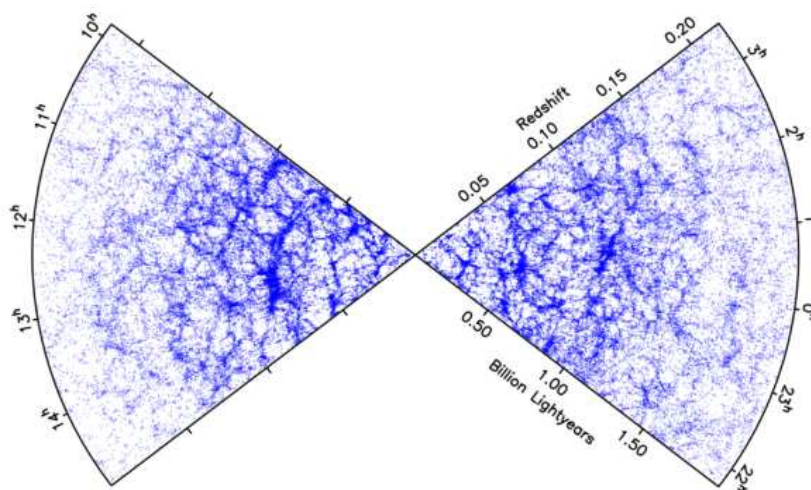
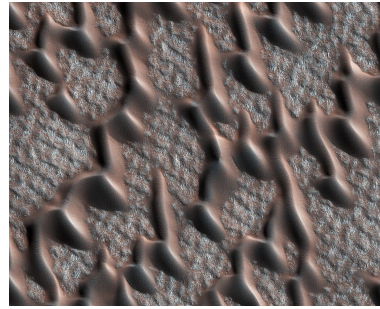


Figura 2.4: Distribuição espacial de 106.688 galáxias medido no levantamento *Galaxy Redshift 2dF* a uma profundidade de mais de 4 bilhões de anos-luz da Terra. Retirado de [14].

No contexto terrestre, em um deserto ou uma praia podemos identificar um padrão fora do equilíbrio em forma de ondulações aproximadamente periódicas como indicado na figura 2.5. Em linhas gerais a formação dessas ondas podem ser geradas via experimentos e simulações que rastreiam o movimento de milhares de grãos matemáticos que colidem de acordo com regras específicas. Como mostra a imagem 2.5, dunas também foram observadas nos solos de marte e mecanismos similares de formação de dunas atuam na Terra e no planeta vermelho [2].



(a) Padrão das ondulações na areia do deserto. Retirado de [15].



(b) Imagem do *Mars Reconnaissance Orbiter* (MRO) da NASA mostra a calota polar permanente de Marte, cercada por dunas de areia. Retirado de [16].

Figura 2.5: Dunas terrestres e marcianas.

Outro exemplo de padrão terrestre são os flocos de neve ilustrados na figura 2.6. Os flocos são formados por dendritos cristalinos (os ramos em forma de agulha) que crescem adsorvendo moléculas de água do ar circundante em sua superfície. O estado de não-equilíbrio que leva à sua formação é a presença de ar supersaturado com vapor de água. Sua simetria hexagonal reflete a estrutura cristalina subjacente das moléculas de água. Os flocos de gelo é um dos sistemas mais bem compreendidos dentre todos sistemas fora do equilíbrio. Isso deve-se ao fato que, além da sua beleza estética, pertencem a uma classe valiosa de fenômenos envolvidos na síntese de cristais e ligas. Lembre-se que o silício, por exemplo, é um cristal a partir do qual os chips de computador são fabricados [2].



Figura 2.6: Flocos de neve. Retirado de [17].

Finalmente, um exemplo terrestre e biológico é o da colônia de *Dictyostelium discoideum*, uma espécie amebóide que vive no solo pertencente ao filo *Mycetozoa*. Quando há escassez de nutrientes elas secretam a substância cAMP em seu ambiente. As amebas passam a mover-se guiadas pelo cAMP e começam a agregar entre si evoluindo para uma estrutura multicelular. No estágio inicial da agregação são observadas on-



Figura 2.7: Fotografia de uma colônia de amebas *Dictyostelium discoideum* nos estágios iniciais da agregação. As regiões claras correspondem a células alongadas que movem-se guiadas por concentrações mais altas do sinal cAMP. As regiões escuras correspondem a células achatadas que são estacionárias. Retirado de [2].

das espirais (presente em muitos meios excitáveis), como mostradas na fig 2.7 [2].

## 2.3 A inspiração do nosso modelo: a auto-organização celular

A essência da matéria viva, como conhecemos na Terra, está associada com as capacidades de autonomia, auto-organização, auto-reprodução e evolução. Em todos organismos multicelulares, a auto-organização está presente desde estruturas supra-moleculares a órgãos e tecidos [5, 18].

As moléculas de proteínas, de ácidos nucleicos e de fosfolípidos são automontadas em estruturas supramoleculares através da interação eletromagnética. Essas estruturas são os constituintes de todas as organelas e envolvem as redes complexas de reações químicas que operam dentro da célula [18].

As células, por sua vez, agregam-se por meio de estruturas de adesão e comunicação célula-célula para formar tecidos. Finalmente, os tecidos organizam-se em órgãos que irão compor sistemas e o aparelho de um indivíduo. Vale destacar que novos fenômenos emergem em cada nível subsequente e que não são vistos no nível anterior [18].

A hierarquia da vida está ilustrada na figura 2.8. Essa hierarquia de matéria viva se conecta com a hierarquia de matéria inanimada por meio das macromoléculas de DNA e RNA que constituem o genoma de todos os sistemas vivos controlando a manutenção, a replicação e a evolução [18].

O enfoque do nosso trabalho está no nível celular, rico em formas e funções, em especial na agregação celular.

A agregação de células está presente na morfogênese de organismos desde a fronteira entre formas de vida simples e multicelulares até mamíferos nos quais os tecidos são formados pela montagem das células migratórias e similares em grupos coesos. Ela é essencial no contexto da medicina regenerativa com objetivo de criar tecidos e órgãos artificiais por meio da colonização de biomateriais. Além de estar presente em distúrbios associados a doenças como a *Trombastenia de Glanzmann* tal que as plaquetas não se aderem para impedir o sangramento de um vaso sanguíneo danificado. Por sua vez, no câncer, a agregação heterotípica (células neoplásicas agregadas com outros tipos celulares para protegerem-se de turbulência e dos linfócitos) apresenta maior capacidade de formar metástases do que células invasoras isoladas [3].

Um dos processos relevantes para a agregação celular é a quimiotaxia. Esse processo refere-se à locomoção de um ser vivo orientada ao longo de um gradiente químico (o movimento pode ser na direção do gradiente químico ou na direção contrária ao gradiente) causado pela diferença de concentração de determinadas substâncias

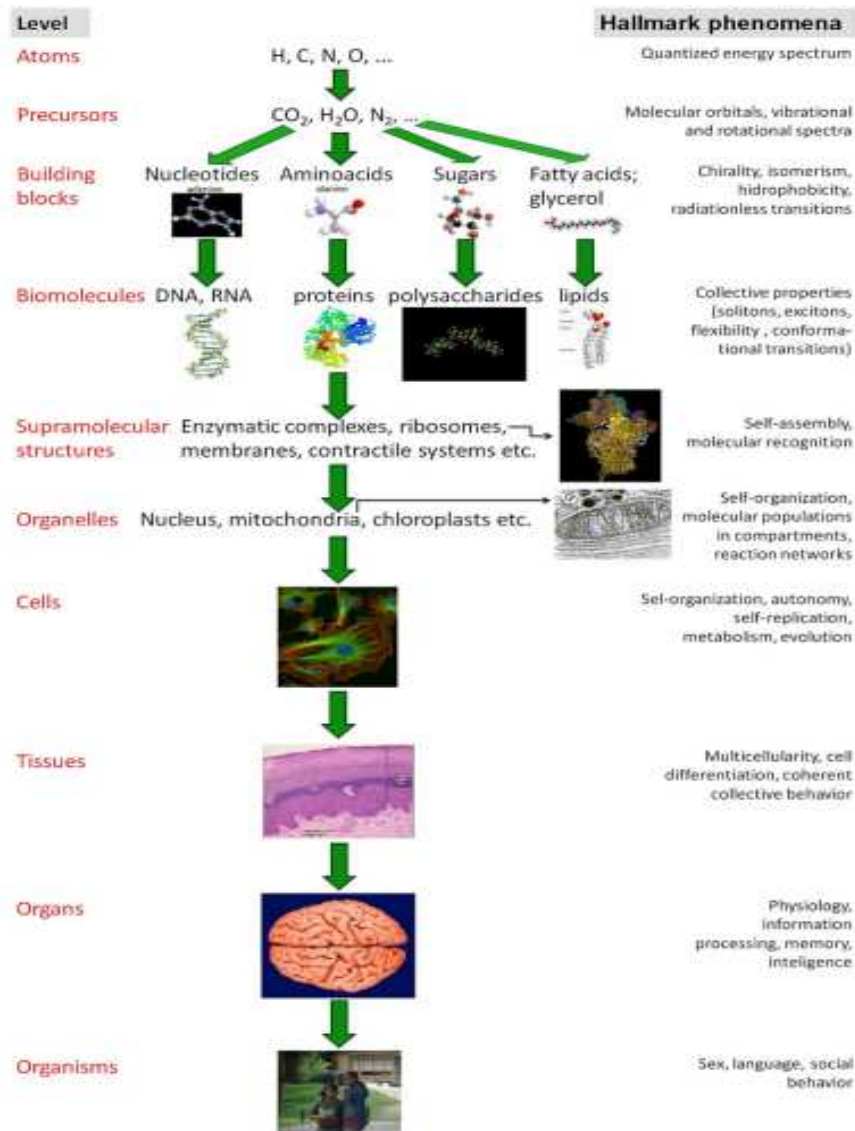


Figura 2.8: Hierarquia da vida de átomos a organismos vivos. Retirado de [18]

denominadas quimioatratores [19].

Um exemplo muito comum que destaca a importância deste processo é o ciclo de vida da *Dictyostelium discoideum* indicado na figura 2.9. Em condições com disponibilidade de alimento as amebas vivem como organismos individuais. Quando os nutrientes no ambiente ficam escassos, as amebas secretam um sinal químico denominado cAMP ou AMP cíclico. Elas começam a mover-se na direção do gradiente do sinal e se agregam para formar uma estrutura multicelular [20].

Conforme mencionado na seção anterior, nos estágios iniciais da agregação é observado um padrão de ondas espirais de células. Posteriormente, o padrão e o comportamento celular mudam substancialmente, formando fluxos semelhantes a fios. A agregação de amebas gera montes multicelulares que desenvolvem uma ponta central distinta. O monte, por sua vez, cresce em uma estrutura semelhante a um dedo, cai e

migra (denominado estágio de lesma) [20].

Finalmente, a ameba para de migrar e constrói um corpo de frutificação simples composto de uma haste delgada com células no caule e, no topo, um recipiente com células que sofrem diferenciação para células esporuladas encapsuladas imóveis. A haste sustenta o recipiente mantendo-os distantes do solo, permitindo uma dispersão mais eficiente dos esporos quando estes forem liberados. Quando os esporos chegarem no chão o ciclo iniciará [20].

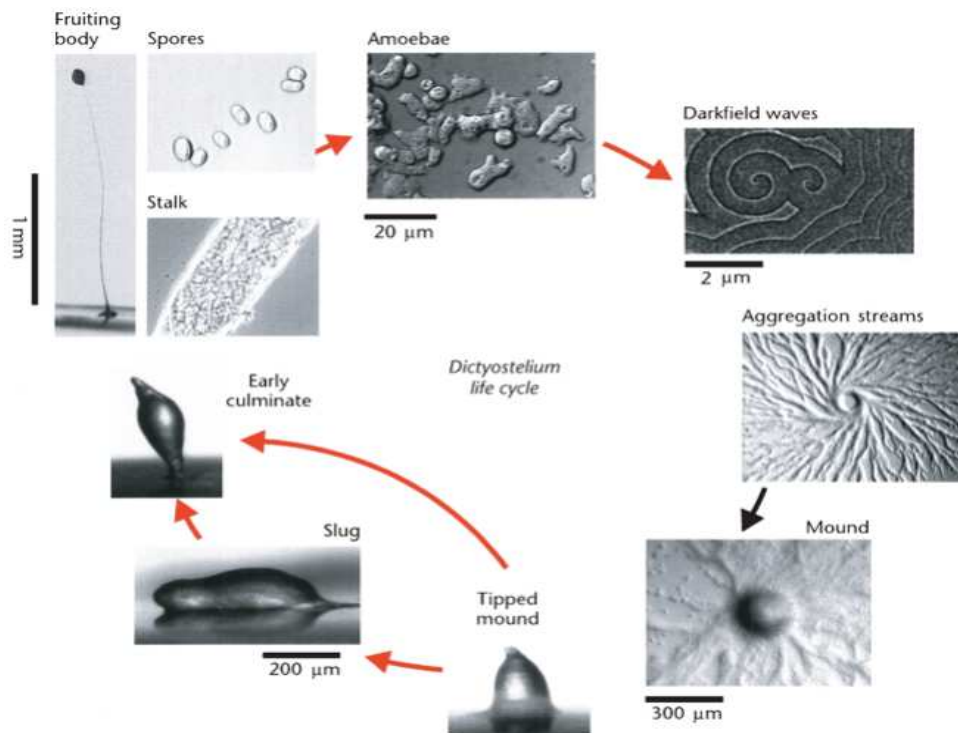


Figura 2.9: O ciclo de vida de uma colônia de amebas *Dictyostelium discoideum*. Retirado de [19]

Além da quimiotaxia, a agregação celular envolve outros processos como a replicação, a adesão célula-célula e o desprendimento de células de um agregado.

Dado o contexto da agregação celular descrito nos parágrafos anteriores é importante compreender como as células agregam-se in vivo e entender os mecanismos que regem essa dinâmica. Uma abordagem clássica para investigar a agregação é através da cultura de células em monocamada. Esses ensaios nos permitem medir com precisão a cinética de agregação celular (posições, velocidades, taxas de agregação, morfologia do cluster, correlações célula-célula etc.) que afetam a agregação de células [3].

Nessa abordagem, as células são colocadas em placas ou garrafas conforme indicado na figura 2.10 cujo meio de cultura é preparado de acordo com a linhagem celular. Quando as células atingem a confluência (termo utilizado para indicar que



Figura 2.10: Estufa contendo garrafas e placas com cultura de células que são mantidas a  $CO_2$  e temperatura controladas até que sejam aderidas ao substrato. Estufa do laboratório de cultura de células do DPF (Departamento de Física da Universidade Federal de Viçosa) [21].

toda a superfície do substrato foi coberta por células) são replicadas e colocadas em novas garrafas [21].

Na imagem 2.11 são mostradas células da linhagem B16F10 (melanoma murino) que foram cultivadas em cultura. Posteriormente, as amostras passaram por vários processos como a fixação, a dissecação e a metalização para serem analisadas no MEV (Microscópio Eletrônico de Varredura). As imagens foram obtidas pela professora Rosemairy Luciane Mendes no DBA (Departamento de Biologia Animal), UFV.

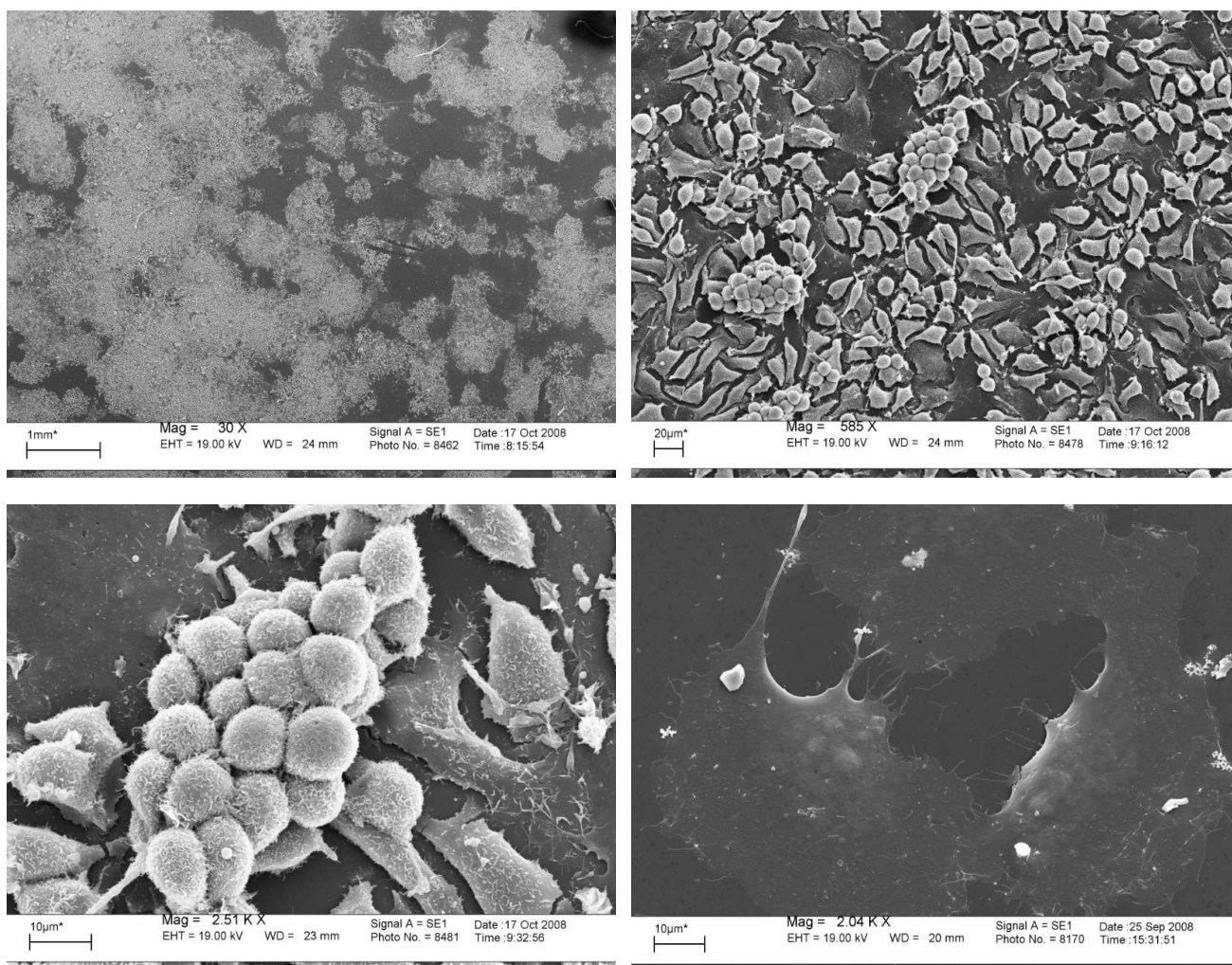


Figura 2.11: Imagens de células da linhagem B16F10 (melanoma murino) obtidas pela professora Rosemary Luciane Mendes por MEV.

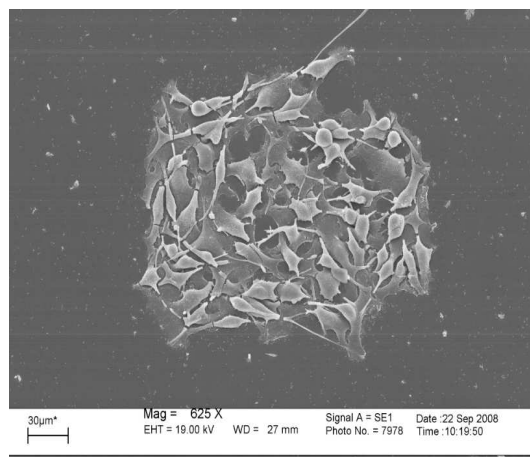
Além disso, o laboratório de cultura do DPF (Departamento de Física) possui a Biostation-IMq (figura 2.12 a) um microscópio invertido acoplado a um porta-amostra onde a temperatura, umidade e concentração de  $CO_2$  são mantidas a valores constantes. Neste ambiente controlado há redução de estresse proveniente de uma possível mudança das condições experimentais [22].

Através da análise das imagens obtidas em cultura de monocamada, podemos definir um agregado como um conjunto de células interconectadas e visualmente isoladas de outro grupo de células no padrão. Na figura 2.12 b vemos um agregado de células B16F10 [3].

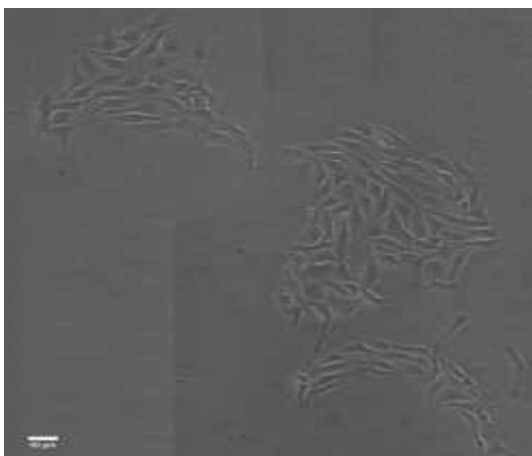
Vale destacar que cada linhagem possui características distintas. O padrão mais compacto ocorre para células mais aderentes e que tem baixa motilidade, por exemplo, o melanoma murino (B16F10) figura 2.12 c. Enquanto que o padrão mais disperso ocorre para células com fraca aderência, por exemplo, os fibroblastos de camundongo



(a) Biostation-IMq no laboratório de cultura de células do DPF. Retirado de [22]



(b) Um agregado celular da linhagem B16F10 obtido do MEV pela professora Rosemary Luciane Mendes.



(c) Padrão de agregação para melanoma murino (B16F10) obtido na Biostation-IMq. Retirado de [3]



(d) Padrão de agregação para fibroblastos de rato (NIH-3T3) obtido na Biostation-IMq. Retirado de [3]

Figura 2.12: Padrões celulares para linhagens distintas.

(NIH-3T3) indicado na figura 2.12 d [3].

Além disso, a cinética de agregação de células pode ser caracterizada em termos de suas funções de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  que corresponde a quantidade de agregados de tamanho  $s$  presentes no instante de tempo  $t$  [3].

Através dos experimentos em cultura foi verificado que a distribuição de tamanho de agregados para linhagens como HN-5 (carcinoma da cabeça e pescoço), MCF-10 (normal da mama) e MDA-MB-231 (carcinoma da mama) escalam como leis de potência a qualquer momento na cultura. Conseqüentemente, os agregados dessas linhagens não apresentam tamanho característico. Mas, para células MCF-7 (carcinoma de mama), uma transição de lei de potência para um decaimento exponencial dessa função de distribuição de tamanho de cluster ocorreu por volta de 96 h em

cultura. Essa transição foi associada ao enfraquecimento da adesão célula-célula. Assim, após a transição, os agregados MCF-7 exibem um tamanho característico e seus aglomerados maiores se decompõem progressivamente em menores. Ou ainda, pode ser identificadas transições inversas, ou seja, de uma escala exponencial para uma escala em lei de potência, observada por exemplo, em regimes de agregação de células MDCK (canina normal) e Hep-2 (carcinoma humano da laringe) [23].

Nesse sentido, inspirados na agregação de células cultivadas em monocamada e com enfoque na evolução dos agregados ao longo do tempo propomos um modelo baseado em agentes (*ABMs - Agent Based Models*) e um modelo de campo médio com equações de taxa de Smoluchowski.

## 2.4 Modelos baseados em agentes (*ABMs - Agent Based Models*)

Os ABMs são utilizados para simular comportamentos dinâmicos de sistemas com um grande número de entidades. O modelo pode ser implementado através da simulação computacional. Assim, as regras do comportamento de cada entidade (ou agente) são descritas de maneira algorítmica [11].

Os agentes são as entidades ou indivíduos discretos. Na perspectiva de Charles Macal e Michael North (modeladores baseados em agentes do *Argonne National Laboratory*) os agentes possuem características como: estão situados em um ambiente interagindo com outros agentes, são autônomos e flexíveis, podem ser capazes de aprender e adaptar-se, são discretos possuindo uma fronteira entre si e o exterior [11].

Nesse sentido, as redes mencionadas na primeira seção desse capítulo podem ser caracterizadas como um caso especial de ABMs. Ao contrário dos modelos de campo contínuo que adotam funções espaciais contínuas como uma representação do estado do sistema, elas não são consideradas nos ABMs [11].

Vale destacar que tecnicamente é possível utilizar um ABM para um sistema composto de poucos agentes. Mas nesse caso, podemos utilizar o modelo convencional baseado em equações e descrito por um número pequeno de variáveis. No cenário onde estamos interessados em estudar o comportamento coletivo de um grande número de agentes, as interações são muitas vezes específicas e descritas por um grande número de variáveis. Nesse contexto, geralmente não é possível obter uma solução analítica por meio de equações e o ABM será útil e necessário [11].

Em suma, podemos definir de forma geral que modelos baseados em agentes

(ABMs) correspondem a modelos de simulação computacional que envolve muitos agentes discretos [11].

Nos parágrafos seguintes há exemplos de alguns modelos baseado em agentes afim de elucidar os conceitos vistos anteriormente.

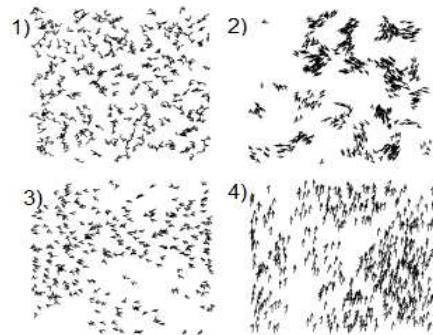
Muitos seres biológicos possuem a tendência de moverem-se como outros indivíduos fazem em sua vizinhança. O fenômeno de movimento coletivo está presente em cardumes de peixes, manadas de quadrúpedes e bando de pássaros [24].

Um modelo tipo ABM para estudar esse fenômeno de não-equilíbrio foi proposto em 1995 por Tamás Vicsek et al [24]. Os agentes são partículas que representam o ser biológico. A regra do modelo consiste em, a cada passo de tempo, uma dada partícula com módulo de velocidade constante assumir a direção média do movimento das partículas em sua vizinhança de raio  $r$  com alguma perturbação aleatória adicionada [24].

As simulações foram realizadas em uma área quadrada de tamanho  $L \times L$  com condições de contorno periódicas. As partículas foram representadas por pontos movendo-se continuamente (fora de rede) no plano. Alguns padrões do modelo estão indicados na figura 2.13 b. Para cada caso na figura 2.13 b foram consideradas  $N = 300$  partículas, módulo de velocidade  $v = 0.03$  e foram variadas os parâmetros de densidade e intensidade do ruído  $\eta$  [24].



(a) Estorninhos em movimento coletivo. Retirado de [25].

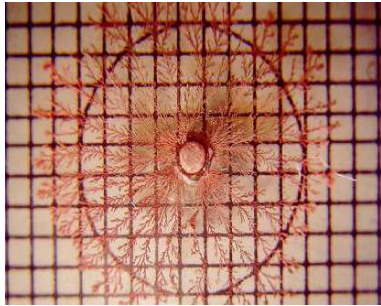


(b) No caso 1 temos tempo  $t = 0$ ,  $L = 7$  e  $\eta = 2$ . Para o caso 2, ( $t = 20$ ,  $L = 25$  e  $\eta = 0.1$ ) densidade e ruído baixos, as partículas tendem a formar grupos movendo-se coerentemente e em direções aleatórias. Já no caso 3, ( $t = 20$ ,  $L = 7$  e  $\eta = 2$ ) densidade e ruído altos, as partículas movem-se aleatoriamente. No caso 4, ( $t = 20$ ,  $L = 5$  e  $\eta = 0.1$ ) densidade alta e ruído baixo, o movimento torna-se ordenado. Retirado de [24].

Figura 2.13: Movimento coletivo na natureza e via simulação.

Outro exemplo de ABM é o modelo de crescimento de agregados conhecido como DLA (*Diffusion Limited Aggregation*) proposto por Tom Witten e Leonard Sander. Nesse modelo, uma semente é usada como condição inicial e outras partículas (os agentes) são liberadas, uma de cada vez, em posições aleatórias distantes dessa semente. As partículas movem-se seguindo uma caminhada aleatória até entrarem em contato com uma partícula do agregado, quando elas tornam-se irreversivelmente parte dele [26].

O modelo DLA produz estruturas com ramos veja a figura 2.14 (b). Essa morfologia é devido a efeitos de blindagem produzidos pelos ramos mais externos que capturam os caminhantes com eficiência maior que os ramos mais internos. O mesmo padrão é encontrado, por exemplo, na eletrodeposição indicados na figura 2.14 (a) [26].



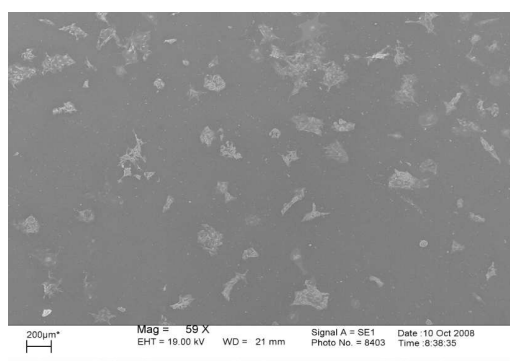
(a) Padrões de cobre eletrocristalizado. Retirado de [27].



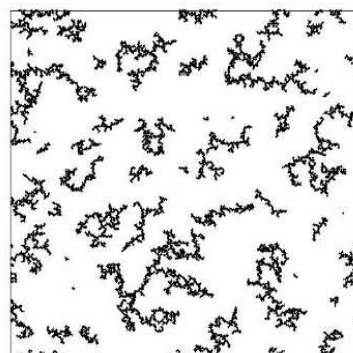
(b) Padrão do modelo DLA. Retirado de [26].

Figura 2.14: Padrão de um sistema experimental e computacional , respectivamente.

Por fim, um último exemplo de modelo ABM é o modelo de crescimento de agregados conhecido como CCA (*Cluster Cluster Aggregation*). Neste modelo todas as partículas são móveis e ao colidirem unem-se irreversivelmente formando estruturas, assim como no DLA, ramificadas devido ao efeito de blindagem. O padrão do modelo CCA está indicado na figura 2.15 b e comparamos qualitativamente com o padrão da linhagem celular B16F10 da figura 2.15. Logo, o modelo CCA foi utilizado como base neste trabalho afim de modelar a agregação de células cultivadas em monocamada.



(a) Padrão da linhagem celular B16F10 em cultura de monocamada obtida por Rosemairy.



(b) Padrão de agregação CCA obtido via simulação.

Figura 2.15: Padrões de células em cultura e do modelo CCA.

## 2.5 Agregação CCA (*Cluster-Cluster Aggregation*)

As partículas microscópicas em um meio fluido difundem-se e ao colidirem entre si pode haver união formando um agregado. O agregado, por sua vez, pode difundir-se e formar agrupamentos maiores, juntando-se com outros agregados, levando a formação de estruturas ramificadas. Essa situação física é conhecida como CCA (*Cluster-Cluster Aggregation*) [28].

O potencial de interação de curto alcance entre duas partículas isoladas ou presentes em agregados distintos é um fator importante na dinâmica do CCA e divide-se em três situações. Na primeira situação, conhecida como CCA limitado por difusão, os agregados entram em contato e unem-se rigidamente (a repulsão é desprezível). Na segunda, denominada CCA limitado por reação, quando dois agregados entram em contato há uma barreira de potencial repulsiva que impede a união deles mesmo estando próximos. Mas, após vários contatos podem unir irreversivelmente. Já na terceira, conhecida por CCA reversível, se a parte atraente não for suficiente a agregação pode ser seguida por reorganização ou dissociação e o caráter irreversível é perdido [28].

Com o propósito de estudar as estruturas e a dinâmica de agregação tipo CCA, Meakin e, independentemente, Kolb, Botet e Julian introduziram um modelo de crescimento conhecido como modelo CCA. No caso mais simples, a simulação bidimensional é iniciada ocupando aleatoriamente uma pequena fração dos locais da rede para representar as partículas. Em cada etapa de tempo um agregado é selecionado aleatoriamente e movido por uma unidade de rede na direção escolhida, dois agregados unem-se quando tornam vizinhos adjacentes. O tamanho médio dos aglomerados aumenta no tempo e em um período de tempo longo todas as partículas tornam-se parte

do único agregado veja a figura 2.16. Os experimentos e as simulações indicam que a agregação tipo CCA é altamente ramificada exibindo propriedades fractais. Esses agregados possuem asfericidade (forma não esférica) bem definida e tornam-se mais pronunciadas a medida que os aglomerados ficam maiores [28].

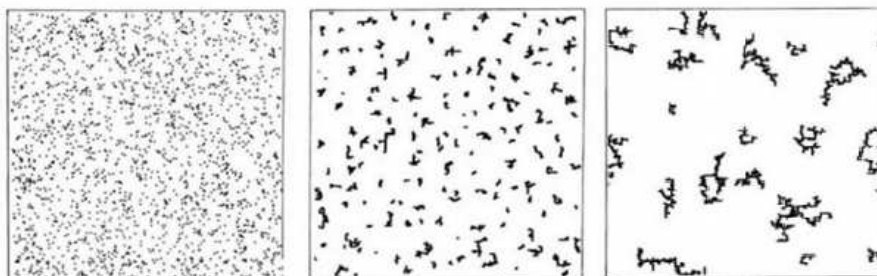


Figura 2.16: Configurações do sistema ao longo do tempo para o modelo CCA com difusão limitada bidimensional, obtido de [28].

Um padrão semelhante também foi observado no trabalho de Li e Xiong [29] conforme indicado na figura 2.17. A simulação é o modelo CCA tridimensional e foi escrita em linguagem Java. Eles simularam o caso onde os agregados maiores tinham maior probabilidade de se mover na rede e o caso onde os agregados menores tinham maior probabilidade de se mover na rede. Também analisaram as diferentes taxas de aderência entre os agregados [29].

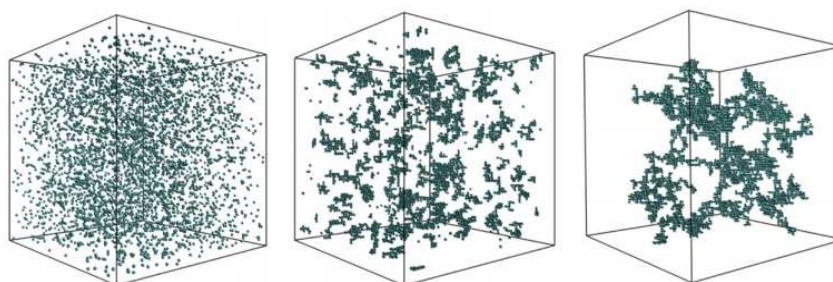


Figura 2.17: Agregação de partículas em diferentes tempos considerando o caso onde os agregados maiores possui maior chance de mover-se na rede, obtido de [29].

O modelo CCA é o candidato mais simples para investigar o processo de agregação celular em cultura de monocamada. Embora sua versão original não considere fenômenos biológicos complexos como, por exemplo, a quimiotaxia, a replicação, o desprendimento de células de um agregado e a adesão célula-célula podemos modificá-lo afim de aprimorar a descrição do processo de agregação celular. Nisso consiste o cerne do nosso trabalho que será descrito detalhadamente no próximo capítulo.

## 2.6 A teoria de Smoluchowski

No contexto geral da agregação, ao longo das décadas de 70 e 80, os primeiros trabalhos (experimental e via simulação) tinham enfoque na morfologia dos aglomerados motivados pela geometria fractal que ganhava notoriedade nessa época. Posteriormente, a atenção voltou-se para as propriedades cinéticas que avaliavam leis de escala nas funções de distribuição de tamanho de agregados ao longo do tempo [28].

No entanto, o entendimento clássico da cinética de agregação foi proposto em 1917 pelo físico polonês Marian Smoluchowski [28]. Os pressupostos da teoria são:

- A taxa de reação para dois agregados com massas  $i$  e  $j$  é a mesma para qualquer par de aglomerados com massas  $i$  e  $j$ ;
- A concentração de agregados com uma dada massa pode ser representada por sua média espacial. Assim, a dependência do espaço de todas as grandezas é negligenciada, conseqüentemente, esta abordagem é intrinsecamente uma teoria de campo médio;
- Assume-se que o sistema é suficientemente diluído para que a taxa de reação entre dois tipos de agregados não seja influenciada pela presença de outros agregados.

A teoria de Smoluchowski pode ser aplicada em diversos campos como na química coloidal, dinâmica de aerossóis, na ciência atmosférica e é uma referência na interpretação dos resultados de simulações computacionais de agregação [28].

Logo, além do modelo proposto via simulação também exploramos o campo da agregação utilizando a teoria de campo médio aqui apresentada. Os detalhes estão descritos no capítulo 3.

## Capítulo 3

---

# Metodologia

O modelo de agente CCA é um candidato simples para analisar a agregação celular em cultura de monocamada. No entanto, alguns processos da biologia celular não estão incorporados neste modelo. Um processo relevante é a replicação celular, dado que as células são capazes de gerar células filhas após a divisão [30]. Outro processo é o desprendimento de células da superfície de um agregado. Ou ainda, eventualmente uma célula pode morrer. Além disso, as células são capazes de sintetizar e liberar compostos químicos que funcionam como sinalizadoras para outras células denominados quimioatratores.

Assim, inicialmente reproduzimos o modelo CCA. Em seguida, introduzimos as ações replicação, morte e desprendimento no modelo CCA (cada ação foi introduzida separadamente no modelo original). Posteriormente, todas as ações são consideradas simultaneamente na versão original CCA. Finalmente, incluímos a quimiotaxia. Os detalhes estão descritos nas seções a seguir.

### 3.1 Modelos com movimento em caminhada aleatória

#### 3.1.1 Modelo CCA

No modelo CCA, as partículas (que simbolizam as células) são representadas por sítios ocupados em uma rede de tamanho  $L \times L$ . Inicialmente,  $N_0 = \rho L^d$  (sendo  $d$  a dimensão retratada no modelo e  $\rho$  a densidade de sítios ocupados) partículas são distribuídas ao acaso na rede. A dupla ocupação é proibida e considera-se condições de contorno periódicas com intuito de diminuir os efeitos de tamanho finito. Na versão original, sítios adjacentes não são preenchidos (não há formação de agregados no começo da simulação) [28].

Um conjunto de  $s$  partículas interconectadas por meio de uma sequência de partículas vizinhas mais próximas formam um agregado de tamanho  $s$ . Para verificar as partículas interconectadas consideramos a vizinhança de Moore com raio  $r = 1$ , veja a figura 3.1.

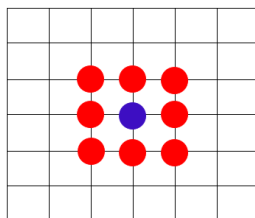


Figura 3.1: A partícula azul e sua vizinhança de Moore com raio  $r = 1$  representada por sítios em vermelho.

Logo, partículas únicas definem agregados  $s = 1$ , pares interconectados formam agregados com  $s = 2$  e assim por diante. A figura 3.2 mostra um exemplo de agregados em uma rede quadrada bidimensional [23].

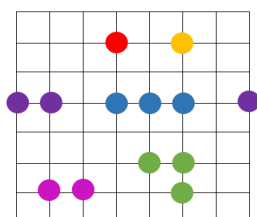


Figura 3.2: Agregados em uma rede quadrada 2D, cada cor corresponde a um agregado distinto.

O intervalo de tempo é  $\Delta t = 1/N(t)$  onde  $N(t)$  é o número total de agregados no sistema no tempo  $t$ , ou seja, a cada passo de tempo é dada a chance de todos os agregados moverem-se na rede. Considerando trajetórias brownianas, cada agregado escolhido ao acaso move-se rigidamente na direção escolhida. Após o movimento, o aglomerado (em um novo local) pode tornar-se adjacente a outro. Os agregados adjacentes são conectados por meio de pelo menos um par de partículas vizinhas mais próximas, uma delas do primeiro aglomerado e a outra do segundo aglomerado. Eles combinam para formar um agregado maior com probabilidade  $p_s$  entre  $0 \leq p_s \leq 1$  ( $p_s = 1$  no caso de CCA limitado por difusão) [28].

Na agregação CCA limitada por difusão presume-se que a mobilidade dos agregados dependa do número de partículas  $s$  das quais são feitos. Supõe que o coeficiente de difusão  $D_s$  de um agregado de tamanho  $s$  seja  $D_s = Cs^\gamma$ , onde  $C$  é uma constante e  $\gamma$  o parâmetro de controle da mobilidade em função do tamanho do agregado. Para  $\gamma = 0$ , o movimento independe da massa. Enquanto que para  $\gamma \neq 0$ , o procedimento para mover o agregado selecionado é tal que, um número aleatório  $r$

distribuído uniformemente no intervalo  $0 \leq r \leq 1$  é selecionado. O agregado é movido se  $r < p_{mig} = D_s/D_{max}$  sendo  $D_{max}$  o maior coeficiente de difusão de qualquer agregado presente no sistema no instante de tempo  $t$  [28].

Em suma, consideramos o modelo CCA bidimensional em uma rede quadrada de tamanho  $L \times L$ . Inicialmente são inseridas  $N_0$  partículas na rede onde a dupla ocupação é proibida. A cada passo de tempo em passos de Monte Carlo (MCS, do inglês, *Monte Carlo Steps*) é dada a chance de todos os agregados moverem-se na rede em trajetórias brownianas, ou seja, uma direção (esquerda, direita, acima ou abaixo) é escolhida com igual chance e o agregado move-se rigidamente com probabilidade  $p_{mig}$  na direção selecionada. Se o agregado mover é necessário verificar se coalesceu com outro.

Em um processo CCA típico há muitos clusters presentes no sistema e a análise da evolução desse conjunto de sistemas é interessante. A dependência no tempo pode ser investigada determinando a função de distribuição dinâmica de tamanho do cluster  $n_s(t)$  definida por  $n_s(t) = N_s(t)/L^d$  onde  $N_s(t)$  corresponde ao número de agregados de tamanho  $s$  no tempo  $t$  presentes na rede [28]. No modelo CCA limitado por difusão, esta distribuição obedece a lei de escala [28]:

$$n_s(t) \sim t^{-w} s^{-\tau} f(s/t^z) \quad (3.1)$$

tal que  $f(x) \simeq 1$  se  $x \ll 1$  e  $f(x) \ll 1$  se  $x \gg 1$ . Para o modelo CCA com  $\gamma = 0$  os valores obtidos para os expoentes são  $w = 1.70 \pm 0.2$ ,  $z = 1.4 \pm 0.2$  e  $\tau = 0.75 \pm 0.15$  [28].

### 3.1.2 Versão 1: CCA com replicação

Nessa versão, em cada passo de tempo, para cada agregado selecionado, é sorteada, com igual chance, uma das seguintes ações: a migração ou a replicação. Se a ação selecionada for migração segue o modelo CCA explicado anteriormente. Mas, se ação selecionada for replicação então, cada partícula da zona ativa (partículas do agregado selecionado que possuem pelo menos um primeiro vizinho vazio da vizinhança de Moore de raio  $r = 1$ , indicado na figura 3.3) gera uma partícula filha com probabilidade  $p_{div}$ . A partícula filha ocupa ao acaso um dos sítios vazios pertencentes a partícula mãe.

Cabe enfatizar que a replicação restrita às partículas ativas leva em conta o fenômeno de inibição por contato da replicação de células normais. Diferentemente de algumas linhagens celulares cancerosas, células normais não se dividirão se empilhando sobre outras células vizinhas.

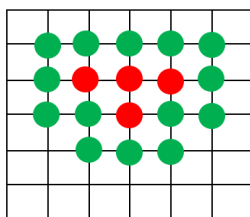


Figura 3.3: Os círculos representam as partículas de um agregado. Os círculos em verde são as partículas pertencentes a zona ativa do agregado enquanto que as partículas em vermelho estão desativadas e não podem gerar partículas filha.

A cada replicação de sítio ativo o tamanho  $s$  do agregado aumenta para  $(s + 1)$  e pode ocorrer coalescência de agregados (veja o exemplo na figura 3.4).

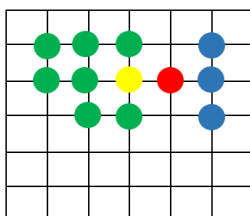


Figura 3.4: Os círculos em verde e amarelo são as partículas pertencentes a um agregado e os círculos em azul pertencem a outro cluster. A partícula em amarelo gerou uma partícula filha em vermelho, esta por sua vez, ocasionou a coalescência dos dois agregados.

### 3.1.3 Versão 2: CCA com desprendimento de partículas (*"cell shedding"*)

Nessa versão, em cada passo de tempo, para cada agregado selecionado, é sorteada, com igual chance, uma das seguintes ações: a migração ou desprendimento de partículas. Se a ação selecionada for migração segue o modelo CCA já explicado na subseção 3.1.1. Mas, se ação selecionada for desprendimento de partículas, então ela ocorrerá apenas em agregados com tamanho  $s \geq 2$ . Nesse evento, cada célula da zona ativa pode desprender-se do agregado com probabilidade  $p_{shed}$  desde que tenha pelo menos um sítio da vizinhança de Moore vazio e este sítio pertença a vizinhança de uma partícula do agregado selecionado (caso contrário, a partícula estaria apenas mudando sua posição no agregado e estamos desprezando esse efeito).

A figura 3.5 é um exemplo de configuração em que não ocorre desprendimento da partícula e a figura 3.6 é uma configuração onde a partícula desprende do agregado e agrega em outro *cluster*.

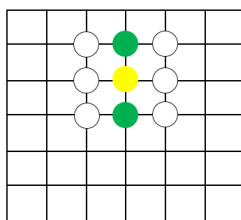


Figura 3.5: Os círculos coloridos representando um agregado. O círculo em amarelo representa uma partícula do cluster selecionada para desprender-se. Os círculos em branco são os sítios vazios que podem ser ocupados pela partícula amarela. Qualquer uma dessas posições que a partícula amarela ocupar ela ainda pertenceria ao agregado, logo a ação desprendimento não é executada.

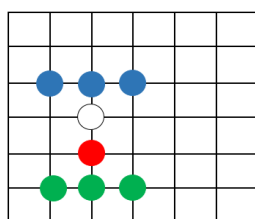


Figura 3.6: A partícula em vermelho pertence ao agregado em verde. Ela foi selecionada para desprender-se do agregado e irá ocupar o sítio representado pelo círculo em branco. Note que ao ocupar essa nova posição, a partícula irá unir-se ao agregado em azul.

O desprendimento de células de um agregado é observado em culturas 2d e 3d, particularmente em linhagens celulares cancerosas e é um passo fundamental e preliminar, "in vivo", para os processos de invasão e metástase.

### 3.1.4 Versão 3: CCA com morte

Nessa versão, em cada passo de tempo, para cada agregado selecionado, é sorteada, com igual chance, uma das seguintes ações: a migração ou a morte. Se a ação selecionada for migração segue o modelo CCA explicado na subseção 3.1.1. Mas, se a ação selecionada for a morte então, cada partícula do agregado tem probabilidade  $p_{del}$  de ser apagada da rede. A cada partícula apagada, o tamanho  $s$  do agregado diminui para  $(s - 1)$  (efeito contrário ao da replicação). Veja um exemplo na figura 3.7.

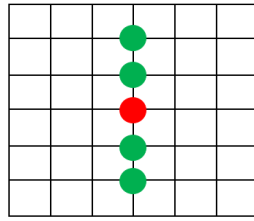


Figura 3.7: A partícula em vermelho pertence ao agregado de cor verde. O caso em que essa partícula é apagada, vemos o cluster fragmentar-se em dois agregados (um cluster acima da partícula vermelha composto de duas partículas e outro abaixo da partícula vermelha também composto de duas partículas).

### 3.1.5 Versão 4: CCA com replicação, morte e desprendimento

Nesta última versão considerando caminhada aleatória, em cada passo de tempo para cada agregado selecionado é sorteada, com igual chance, uma das seguintes ações: a migração, a replicação, a morte e o desprendimento de partículas.

Se a ação sorteada for a migração, então fazemos como nos casos anteriores: um número aleatório  $r$  distribuído uniformemente no intervalo  $0 \leq r \leq 1$  é selecionado. O agregado é movido por uma unidade de rede se  $r < p_{mig}$ . Sendo  $p_{mig} = \frac{D_s}{D_{max}} = \left(\frac{s}{s_{max}}\right)^\gamma$  se  $\gamma > 0$  ou  $p_{mig} = 1 - \left(\frac{s}{s_{max}}\right)^{|\gamma|}$  se  $\gamma < 0$ . Posteriormente uma das direções (esquerda, direita, acima ou abaixo) é sorteada com igual chance e o agregado move-se rigidamente nesta direção.

Por sua vez, se a ação sorteada for a replicação, então (como na versão 1) todas as partículas do agregado que estão na zona ativa possuem a probabilidade  $p_{div}$  de gerar uma partícula filha.

Mas, se a ação morte for selecionada, todas as partículas do agregado possuem probabilidade  $p_{del}$  de serem apagadas da rede assim como na versão 3.

Finalmente, no desprendimento de partículas, todas as partículas do agregado que estão na zona ativa têm a chance de desprender-se do agregado com probabilidade  $p_{shed}$  assim como na versão 2.

## 3.2 Modelos com movimento induzido por quimiotaxia

### 3.2.1 Modelo CCA com quimiotaxia

Novamente, em cada passo de tempo para cada agregado selecionado um número aleatório  $r$  distribuído uniformemente no intervalo  $0 \leq r \leq 1$  é selecionado. O agregado é movido por uma unidade de rede se  $r < p_{mig}$ . Sendo  $p_{mig} = \frac{D_s}{D_{max}} = \left(\frac{s}{s_{max}}\right)^\gamma$

se  $\gamma > 0$  ou  $p_{mig} = 1 - (\frac{s}{s_{max}})^{|\gamma|}$  se  $\gamma < 0$ . No entanto, a direção (esquerda, direita, acima e abaixo) não é sorteada com a mesma probabilidade. Agora o movimento será guiado por quimiotaxia.

Para descrever a quimiotaxia consideramos que as células sintetizam um sinal quimioatratante difusivo, cuja concentração  $C$  obedece a equação de difusão:

$$\frac{\partial C}{\partial t'} = D\nabla^2 C + \alpha \sum_{particulas} \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{particula}) - \beta C \quad (3.2)$$

tal que  $D$  é o coeficiente de difusão,  $\alpha$  a taxa de produção do sinal produzida por cada partícula,  $\beta$  a taxa de degradação do sinal e  $\delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_{particula})$  corresponde a função delta que recebe 0 se o sítio está vazio (não tem partícula produzindo sinal) e 1 se o sítio está ocupado. A equação acima foi resolvida utilizando o método das diferenças finitas para obtermos a concentração  $C(\mathbf{x}, t')$  no instante de tempo  $t$ . Aqui o tempo  $t$  é referente ao passo de Monte Carlo e  $t'$  o tempo da equação de difusão.

Assim, obtemos a concentração  $C$  em toda rede  $L \times L$  e no instante de tempo  $t$ . Desse modo, o gradiente de concentração de cada partícula pertencente a zona ativa de um agregado é dado por:

$$\vec{\nabla} C = \frac{\partial C}{\partial x} \hat{x} + \frac{\partial C}{\partial y} \hat{y}, \quad (3.3)$$

que na aproximação discreta de 2 pontos é:

$$\vec{\nabla} C = \frac{C(x + \Delta x, y, t) - C(x - \Delta x, y, t)}{2\Delta x} \hat{x} + \frac{C(x, y + \Delta y, t) - C(x, y - \Delta y, t)}{2\Delta y} \hat{y} \quad (3.4)$$

Posteriormente, é feita a soma vetorial do gradiente de concentração  $C$  das partículas da zona ativa do agregado:

$$\vec{\nabla} C_R = \nabla C_{xr} \hat{x} + \nabla C_{yr} \hat{y} \quad (3.5)$$

tal que  $C_{xr}$  é a concentração na direção  $x$  e  $C_{yr}$  a concentração na direção  $y$ .

Calculado o vetor resultante, então o agregado irá mover-se rigidamente com probabilidade  $p_x$  ao longo da componente  $x$  do vetor resultante e probabilidade  $p_y$  ao longo da componente  $y$  do vetor resultante. As probabilidades  $p_x$  e  $p_y$  são dadas por:

$$p_x = \frac{|\nabla C_{xr}|}{|\nabla C_{xr} + \nabla C_{yr}|} \quad (3.6)$$

$$p_y = \frac{|\nabla C_{yr}|}{|\nabla C_{xr} + \nabla C_{yr}|} \quad (3.7)$$

### 3.2.2 Modelo CCA com quimiotaxia, desprendimento de partículas replicação e morte

Por fim, consideramos todas as ações (morte, replicação e desprendimento de partículas) e a quimiotaxia no modelo CCA. Assim, em cada passo de tempo, para cada agregado selecionado, é sorteada, com igual chance, uma ação: a migração, a replicação, a morte e o desprendimento de partículas. A migração é feita como na subseção 3.2.1 e as demais ações foram implementadas conforme já discutido.

## 3.3 A equação de Smoluchowski

Os pressupostos da teoria de Smoluchowski apresentados no capítulo 2 podem ser sintetizados na equação de balanço abaixo.

$$\frac{dN(s, t)}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{s_1+s_2=s} K_c(s_1, s_2) N(s_1, t) N(s_2, t) - N(s, t) \sum_{s'=1}^{\infty} K_c(s', s) N(s', t) \quad (3.8)$$

tal que  $N(s, t)$  corresponde ao número de agregados com  $s$  células presentes no instante de tempo  $t$ ,  $K_c(s_1, s_2)$  é o kernel de colisão de agregados com  $s_1$  e  $s_2$  células.

O kernel de colisão  $K_c(s_1, s_2)$  corresponde a taxa de reação entre os pares de agregados. Nós consideramos que ele depende da difusividade dos agregados. Então, o kernel para descrever o CCA limitado por difusão proposto em [28] é dado por:

$$K_c(s_1, s_2) \sim (s_1^{1/D_f} + s_2^{1/D_f})^{d-2} (s_1^\gamma + s_2^\gamma) \quad (3.9)$$

em que  $D_f$  corresponde à dimensão fractal,  $d$  é a dimensão da simulação e  $\gamma$  mencionada no modelo CCA como o parâmetro de controle da mobilidade em função do tamanho do agregado.

A equação 3.8 fornece a taxa de variação de  $N(s, t)$  levando em consideração tanto os ganhos correspondentes ao número de eventos de fusão que geram agregados com  $s$  células quanto as perdas devido a fusão envolvendo agregados com  $s$  células. Vale destacar que a equação de taxa de Smoluchowski definida pela equação 3.8 descreve a reação e difusão de sistemas que agregam-se irreversivelmente.

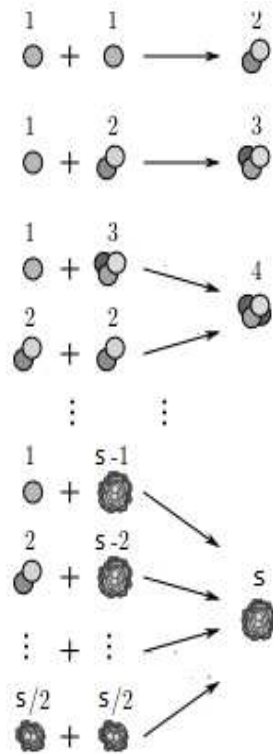


Figura 3.8: O ganho de agregados de tamanho  $s$  é devido a coalescência de agregados menores. Já a diminuição de agregados de tamanho  $s$  é devido a coalescência dos agregados de tamanho  $s$  com outros agregados (num sistema finito  $s = 1$  até  $s_{max}$ ). Modificado de [31].

### 3.3.1 Um termo de replicação na equação de Smoluchowski

A equação de taxa de Smoluchowski descreve apenas colisões entre os agregados. Sendo assim, propomos incrementar um termo referente a replicação de células escrita na equação 3.10. Esta contribuição é:

$$\sum_{n=1}^{\lfloor s/2 \rfloor} N(s'', t) p_{div}^n (1 - p_{div})^{s''-n} - \sum_{n=1}^s N(s, t) p_{div}^n (1 - p_{div})^{(s-n)} \quad (3.10)$$

O primeiro somatório da equação 3.10 é referente a agregados de tamanho  $s'' = (s - n)$  células que tiveram  $n$  divisões celulares com o vínculo  $s'' \geq \lfloor s/2 \rfloor$  e  $p_{div}$  a probabilidade de divisão. Sendo, que:

$$\lfloor \frac{s}{2} \rfloor = \begin{cases} (s - 1)/2, & \text{para } s \text{ ímpar} \\ s/2, & \text{para } s \text{ par} \end{cases}$$

Enquanto que o segundo termo refere-se a todos os eventos de divisão celular no agregado com  $s$  células.

Inserindo o termo de replicação (equação 3.10) na equação de campo médio 3.8, obtemos que a taxa de variação de  $N(s, t)$  é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dN(s, t)}{dt} = & \frac{1}{2} \sum_{s_1+s_2=s} K_c(s_1, s_2) N(s_1, t) N(s_2, t) - N(s, t) \sum_{s'=1}^{\infty} K_c(s', s) N(s', t) \\ & + \sum_{n=1}^{[s/2]} N(s'', t) p_{div}^n (1 - p_{div})^{s''-n} - \sum_{n=1}^s N(s, t) p_{div}^n (1 - p_{div})^{(s-n)} \end{aligned} \quad (3.11)$$

### 3.3.2 Um termo de morte na equação de Smoluchowski

Dado que a equação de taxa de Smoluchowski descreve apenas as colisões propomos, além do termo de replicação, o termo de morte indicado na equação 3.12.

$$\sum_{n=1}^{\infty} N(s''', t) p_{mort}^n (1 - p_{mort})^{s'''-n} - \sum_{n=1}^s N(s, t) p_{mort}^n (1 - p_{mort})^{(s-n)} \quad (3.12)$$

O primeiro somatório refere-se aos agregados com  $s''' = (s + n)$  células que tem  $n$  de suas células mortas e  $p_{mort}$  é a probabilidade de morte. Enquanto que o segundo somatório refere-se a todos os eventos de morte celular em um agregado com  $s$  células.

Inserindo o termo de morte (equação 3.12) na equação de campo médio 3.8, obtemos que a taxa de variação de  $N(s, t)$  é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dN(s, t)}{dt} = & \frac{1}{2} \sum_{s_1+s_2=s} K_c(s_1, s_2) N(s_1, t) N(s_2, t) - N(s, t) \sum_{s'=1}^{\infty} K_c(s', s) N(s', t) \\ & + \sum_{n=1}^{\infty} N(s''', t) p_{mort}^n (1 - p_{mort})^{s'''-n} - \sum_{n=1}^s N(s, t) p_{mort}^n (1 - p_{mort})^{(s-n)} \end{aligned} \quad (3.13)$$

### 3.3.3 Um termo de desprendimento na equação de Smoluchowski

A equação de taxa de Smoluchowski descreve a reação e difusão de sistemas que agregam-se irreversivelmente. Em adição propusemos um termo referente ao desprendimento de células dado pela seguinte equação:

$$K(s+1)p_{break}N(s+1,t) - K(s)p_{break}N(s,t) \quad (3.14)$$

A primeira parcela refere-se ao desprendimento de uma célula de um agregado de tamanho  $(s+1)$  gerando um agregado com  $s$  células. Enquanto que o segundo termo é referente ao desprendimento de uma célula de um agregado de tamanho  $s$ .

A probabilidade de uma adesão célula-célula ser rompida é dada por  $p_{break}$  e  $K(s)$  é um fator geométrico que mede a fração de agregados com  $s$  células que podem sofrer desprendimento de partículas rompendo uma adesão célula-célula. Esse fator geométrico foi incluído na equação porque dependendo da geometria do agregado celular, uma célula deste agregado não pode ser ejetada pela quebra de uma única adesão célula-célula.

Uma estimativa do fator  $K(s)$  pode ser feita considerando-se que os agregados estão em uma rede quadrada, que os sítios ocupados da rede representam as células e que sítios ocupados e adjacentes constituem partes de um agregado. Na tabela a seguir são enumeradas as geometrias distintas de agregados com tamanho  $s \leq 6$ .



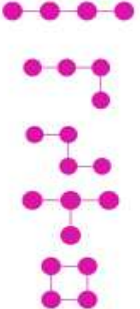
Tamanho $s$	Configurações geometricamente distintas	Probabilidade de shedding (*)
2		100 %
3		100 %
4		$\frac{4}{5} = 80 \%$
5	Possui 11 configurações distintas	$\frac{11}{11} = 100 \%$
6	Possui 35 configurações distintas	$\frac{34}{35} = 97,14 \%$

Tabela 3.1: As configurações distintas para cada tamanho de agregado e a probabilidade de *shedding*. Duas configurações serão distintas geometricamente se uma sequência de rotações e inversões (reflexões) não transformam uma na outra.

(\*) probabilidade de desprendimento (*shedding*) corresponde a razão entre o número de configurações que permitem desprendimento de célula via quebra de uma única ligação entre nós e o número total de configurações geometricamente distintas.

O número total de configurações geométricas distintas cresce exponencialmente. Isto indica que a probabilidade de desprendimento de célula tende rapidamente a 1 a medida que o tamanho  $s$  dos agregados aumenta.

Inserindo o termo de desprendimento de uma única célula (equação 3.14) na equação de campo médio 3.8, obtemos que a taxa de variação de  $N(s, t)$  é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dN(s, t)}{dt} = & \frac{1}{2} \sum_{s_1+s_2=s} K_c(s_1, s_2) N(s_1, t) N(s_2, t) - N(s, t) \sum_{s'=1}^{\infty} K_c(s', s) N(s', t) \\ & + K(s+1) p_{break} N(s+1, t) - K(s) p_{break} N(s, t) \quad (3.15) \end{aligned}$$

Finalmente, a equação de balanço levando em consideração os termos de colisão propostos por Smoluchowski com as expressões para a replicação, a morte e a perda de adesão célula-célula é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dN(s, t)}{dt} = & \frac{1}{2} \sum_{s_1+s_2=s} K_c(s_1, s_2) N(s_1, t) N(s_2, t) - N(s, t) \sum_{s'=1}^{\infty} K_c(s', s) N(s', t) \\ & + \sum_{n=1}^{[s/2]} N(s'', t) p_{div}^n (1 - p_{div})^{s''-n} - \sum_{n=1}^s N(s, t) p_{div}^n (1 - p_{div})^{(s-n)} \\ & + \sum_{n=1}^{\infty} N(s''', t) p_{mort}^n (1 - p_{mort})^{s'''-n} - \sum_{n=1}^s N(s, t) p_{mort}^n (1 - p_{mort})^{(s-n)} \\ & + K(s+1) p_{break} N(s+1, t) - K(s) p_{break} N(s, t) \quad (3.16) \end{aligned}$$

As equações 3.8, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.15 e 3.16 são equações diferenciais do tipo:

$$\frac{dy_n}{dt} = f_n(y_n, t)$$

com condição inicial  $y_n(t) = y_0$ .

Portanto, dada uma condição inicial, a solução numérica das equações pode ser obtida através do Método de Runge-Kutta de 4ª conhecido como "RK4".

## Resultados e discussão

Todos os resultados das simulações computacionais apresentados a seguir foram realizados no GISC (Grupo de Investigação de Sistemas Complexos) e no NSSC (Núcleo de Simulação de Sistemas Complexos) localizados no DPF-UFV. O algoritmo da simulação foi implementado em linguagem Fortran-90. Além disso, para cada simulação foi considerado uma rede quadrada de tamanho  $L = 400$  com quantidade inicial  $N_0 = 8000$  partículas distribuídas aleatoriamente na rede (a densidade de partículas inicial é  $\rho_0 = N_0/L^2 = 8000/400^2 = 0,05$ ) e condição de contorno periódica.

### 4.1 Modelo CCA

Inicialmente, reproduzimos o modelo CCA limitado por difusão para  $\gamma = 0$ . A figura 4.1 mostra os agregados ao longo do tempo que estão de acordo com o modelo original cujo padrão está indicado na figura 2.16. O movimento browniano promove a agregação das partículas gerando estruturas cada vez maiores e mais ramificadas.

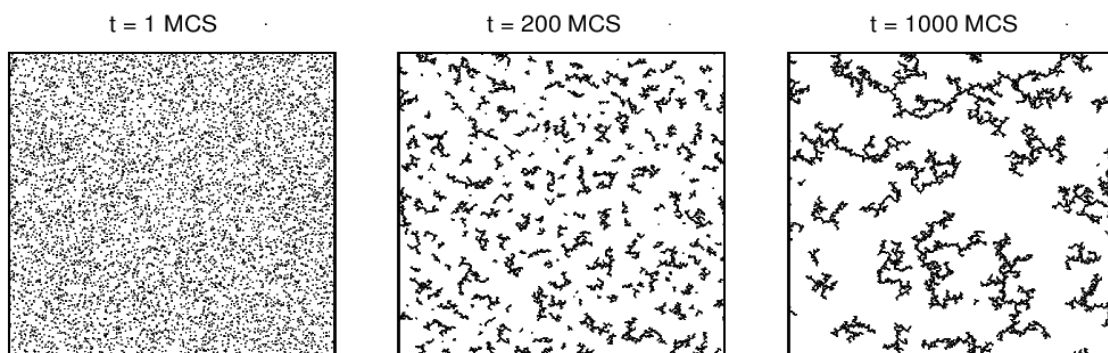


Figura 4.1: Evolução temporal do sistema gerado através da nossa simulação para o modelo CCA com difusão limitada e  $\gamma = 0$ .

Além disso, caracterizamos quantitativamente a evolução temporal dos aglomerados através da função de distribuição de tamanho de agregados  $n_s(t)$  indicada na figura 4.2.

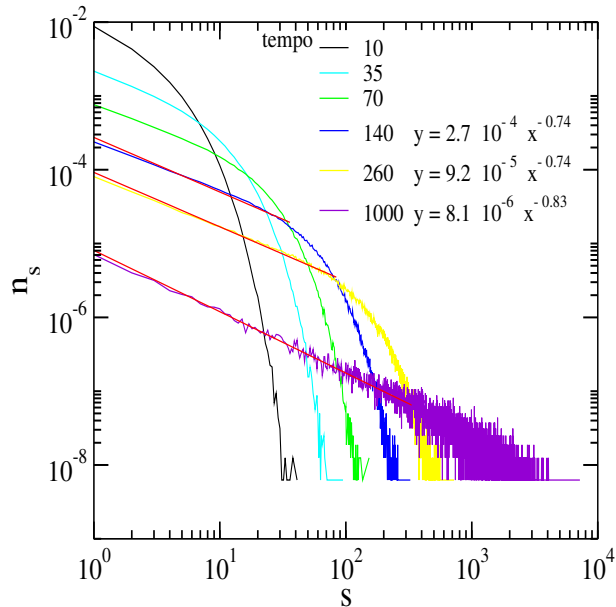


Figura 4.2: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  para distintos valores do tempo. As linhas em vermelho correspondem ao ajuste em lei de potência com  $\tau \sim 0.74$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

Conforme já indicado no capítulo 3, a distribuição de tamanho de agregados para o modelo CCA limitado por difusão segue uma lei de escala do tipo  $n_s(t) \sim t^{-w} s^{-\tau} f(s/t^z)$  (equação 3.1) e segundo Vicsek et al. [28] os valores obtidos para os expoentes são  $w = 1.70 \pm 0.2$ ,  $z = 1.4 \pm 0.2$  e  $\tau = 0.75 \pm 0.15$ . Nossos resultados figura 4.2 mostram que para faixas de tempo entre 160-640 o ajuste (em vermelho) apresenta expoente  $\tau \sim 0.74$ . Enquanto que para tempos pequenos (até cerca de 70 MCS) a função  $n_s(t)$  decai exponencialmente o que indica a presença de tamanho característico. Isso ocorre porque, para tempos pequenos, os clusters não difundiram amplamente na rede. Conseqüentemente, não se agregaram e possuem tamanhos pequenos. Já para tempos longos, por exemplo, a curva em roxo para tempo  $t = 1000$  MCS a lei de potência apresenta expoente  $\tau \neq 0.74$ . Essa mudança no expoente ocorre porque o sistema é finito e, para tempos longos,  $n_s(t)$  se aproxima do estágio final para número de agregados  $n = 1$ . No limite termodinâmico  $L \rightarrow \infty$  esse problema não ocorre.

É possível avaliar a função de distribuição  $n_s(t)$  em função do tempo para  $s$  fixo. A figura 4.3 mostra o comportamento de  $n_s(t)$  versus  $t$  com  $s$  fixo. Note que agregados de tamanho  $s = 1$  diminuem com o tempo uma vez que eles se fundem para formar agregados maiores. Enquanto que, a distribuição  $n_s(t)$  para  $s > 1$  aumenta em um regime devido a coalescência de agregados menores e em outro regime decai em lei de potência uma vez que esses clusters também começam a fundir com outros

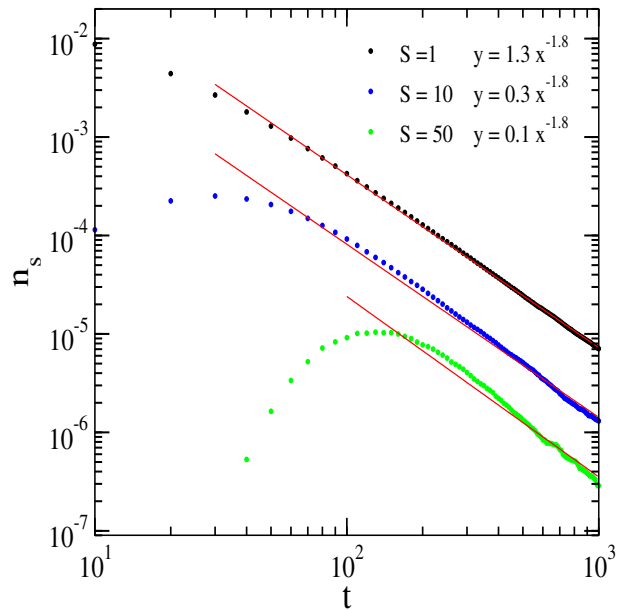


Figura 4.3: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  para  $s$  fixo. As linhas em vermelho correspondem ao ajuste em lei de potência com expoente  $w \sim 1.8$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

aglomerados. As linhas em vermelho da figura 4.3 fornecem o expoente  $w \sim 1.8$  bem próximo do valor esperado por Vicsek et al.

Posteriormente analisamos a função de distribuição de tamanhos de agregados  $n_s(t)$  variando o parâmetro de controle da mobilidade  $\gamma$  mencionado no capítulo 3. Consideramos  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$ . Se  $\gamma = -0.5$ , a probabilidade de movimento do agregado é dada por  $p_{mig} = 1 - (s/s_{max})^{-0.5}$ . Assim, os agregados menores possuem probabilidade maior de se moverem na rede conseqüentemente, coalescem formando clusters maiores. Esse efeito é visto qualitativamente na evolução temporal do padrão indicado na figura 4.4. Por outro lado, se  $\gamma = 0$ , a probabilidade de movimento do agregado é  $p_{mig} = s^0/s_{max}^0 = 1$  e todos agregados, independente da quantidade de partículas neles contidas, possuem a mesma probabilidade de se moverem, ou seja, independe da massa. Na figura 4.4 temos a evolução do padrão para  $\gamma = 0$ . Já para  $\gamma = 0.5$  a probabilidade de movimento do agregado é dada por  $p_{mig} = s^{0.5}/s_{max}^{0.5}$ . Assim, grandes agregados difundem-se na rede mais rapidamente agregando com os aglomerados ao seu redor e os clusters menores ficam espalhados na rede conforme indicado na figura 4.4.

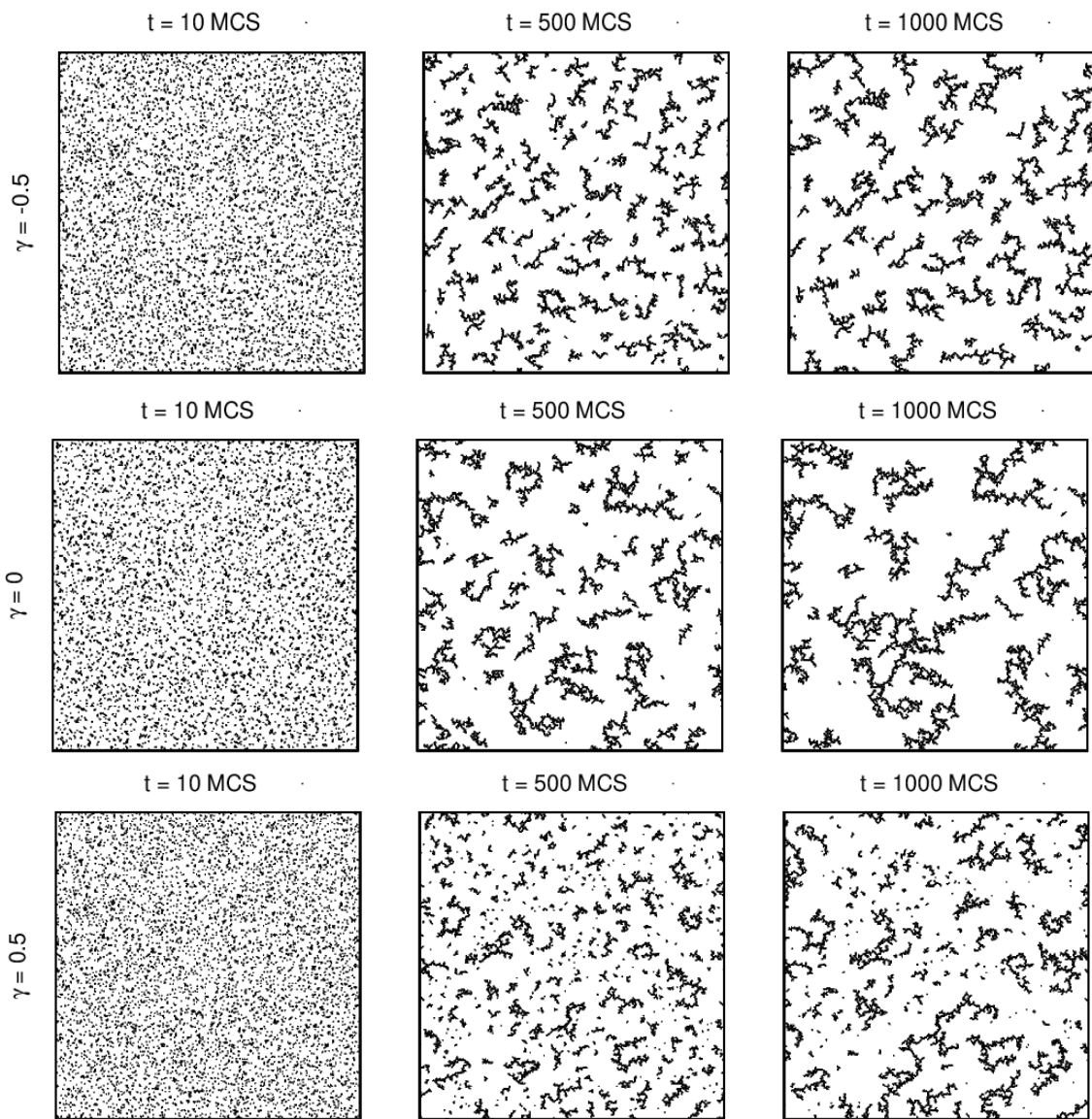


Figura 4.4: Evolução temporal dos agregados na rede para o modelo CCA limitado por difusão considerando diferentes casos de mobilidade:  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$ .

Além disso, investigamos como os expoentes da distribuição de tamanhos de agregados  $n_s(t)$  variaram com a alteração da probabilidade de migração  $p_{mig}$ . O gráfico na figura 4.5 mostra  $n_s(t)$  versus  $s$  para  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$  respectivamente. As linhas em vermelho representam o ajuste em lei de potência cujos valores dos expoentes estão indicados na tabela 4.1. Foi observado que ao aumentarmos o valor do parâmetro  $\gamma$  o expoente  $\tau$  aumenta para os tempos  $t = 260$ ,  $t = 500$  e  $t = 640$ .

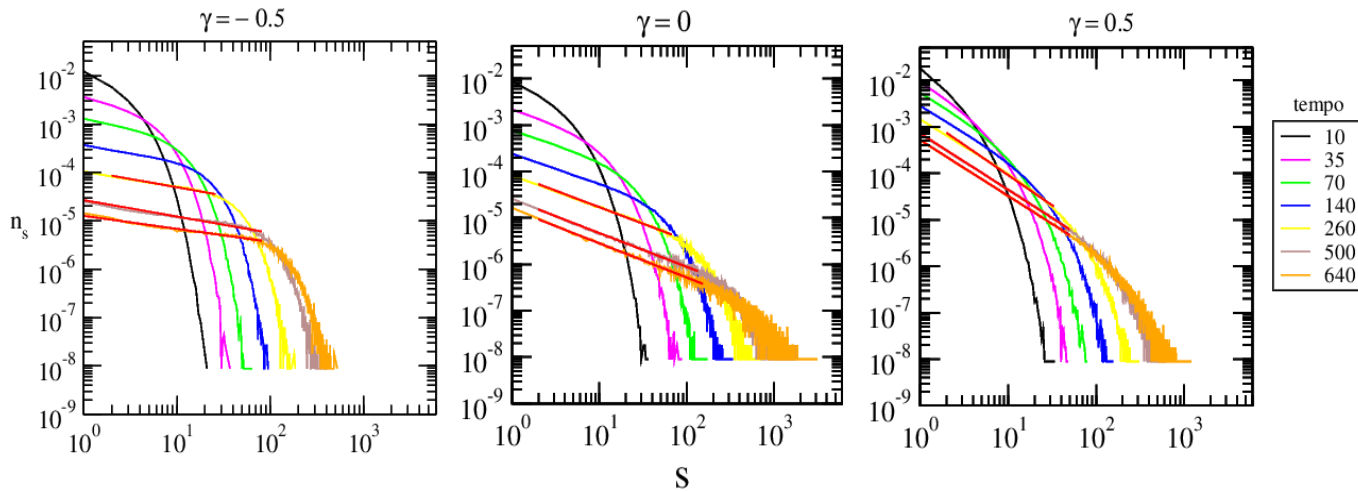


Figura 4.5: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$ . As linhas em vermelho correspondem aos ajustes em lei de potência cujos valores dos expoentes estão indicados na tabela 4.1. Resultado obtido de uma média de 700 amostras.

Tempo $t$	$\gamma = -0.5$	$\gamma = 0$	$\gamma = 0.5$
260	$1.09 \cdot 10^{-5} s^{-0.34}$	$8.73 \cdot 10^{-5} s^{-0.71}$	$1.83 \cdot 10^{-3} s^{-1.30}$
500	$2.69 \cdot 10^{-5} s^{-0.34}$	$2.51 \cdot 10^{-5} s^{-0.73}$	$7.29 \cdot 10^{-4} s^{-1.22}$
640	$1.27 \cdot 10^{-5} s^{-0.27}$	$1.54 \cdot 10^{-5} s^{-0.74}$	$5.22 \cdot 10^{-4} s^{-1.20}$

Tabela 4.1: Valores obtidos do ajuste em lei de potência do gráfico na figura 4.5 para os tempos  $t = 260$ ,  $t = 500$  e  $t = 640$  com  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$ .

O gráfico na figura 4.6 mostra  $n_s(t)$  versus  $t$  para  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$  respectivamente. As linhas em vermelho representam o ajuste em lei de potência cujos valores dos expoentes estão indicados na tabela 4.2. Foi observado que ao aumentarmos o valor do parâmetro  $\gamma$  o expoente  $w$  diminui para os tamanhos  $s = 1$ ,  $s = 3$  e  $s = 9$ . Isso ocorre porque ao aumentarmos o valor de  $\gamma$  a probabilidade de migração  $p_{mig}$  dos agregados maiores também aumenta e portanto, os agregados de tamanho pequeno decaem mais lentamente.

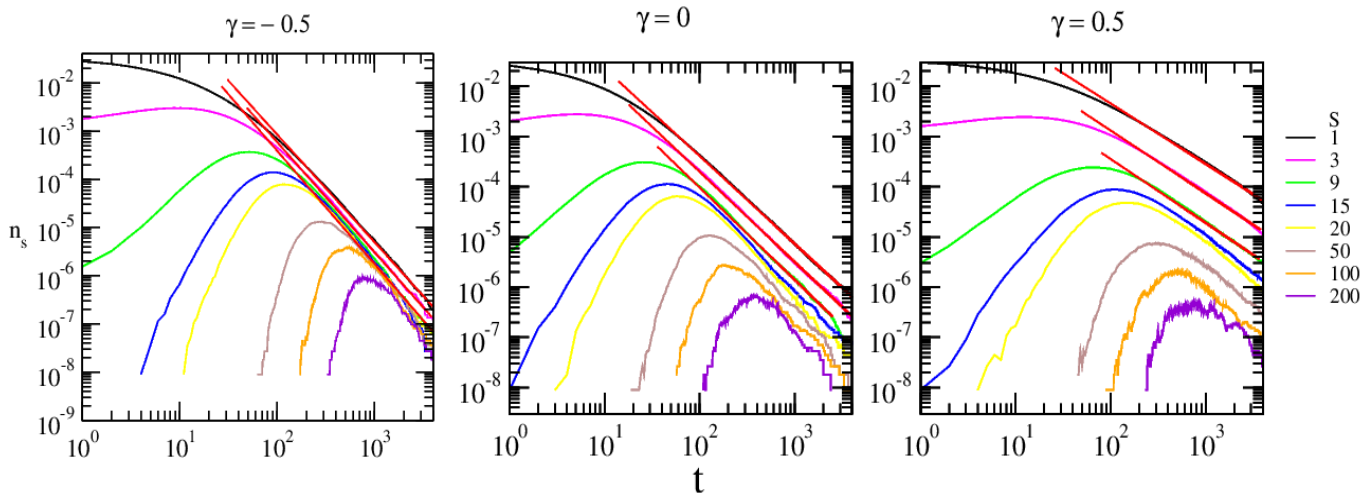


Figura 4.6: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $t$ . As linhas em vermelho correspondem aos ajustes em lei de potência cujos valores dos expoentes estão indicados na tabela 4.2. Resultado obtido de uma média de 700 amostras.

Tamanho $s$ do agregado	$\gamma = -0.5$	$\gamma = 0$	$\gamma = 0.5$
1	$25.19t^{-2.23}$	$1.27t^{-1.75}$	$1.17t^{-1.20}$
3	$22.38t^{-2.29}$	$0.77t^{-1.80}$	$0.42t^{-1.25}$
9	$19.35t^{-2.35}$	$0.45t^{-1.84}$	$0.12t^{-1.27}$

Tabela 4.2: Valores obtidos do ajuste em lei de potência do gráfico acima para os tamanhos de agregados  $s = 1$ ,  $s = 3$  e  $s = 9$  com  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$ .

## 4.2 A equação de Smoluchowski

A equação de taxa de Smoluchowski (eq. 3.8) constitui um sistema infinito de equações diferenciais não-lineares acopladas que dão a evolução temporal da distribuição de tamanho de agregados. Vale destacar que os métodos numéricos truncam o sistema em um determinado tamanho de cluster e, portanto, são válidos apenas para tempos de agregação curtos nos quais a influência de agregados maiores ainda é insignificante.

Por meio do método de Runge-Kutta obtivemos a solução da equação 3.8 cuja solução  $N(s, t)$  é mostrada na figura 4.7. É possível observar que a concentração de monômeros ( $s = 1$ ) diminui monotonicamente. Enquanto que a população de dímeros ( $s = 2$ ) aumenta inicialmente como resultado das reações monômero-monômero e atinge um pico quando os dímeros formados começam a reagir.

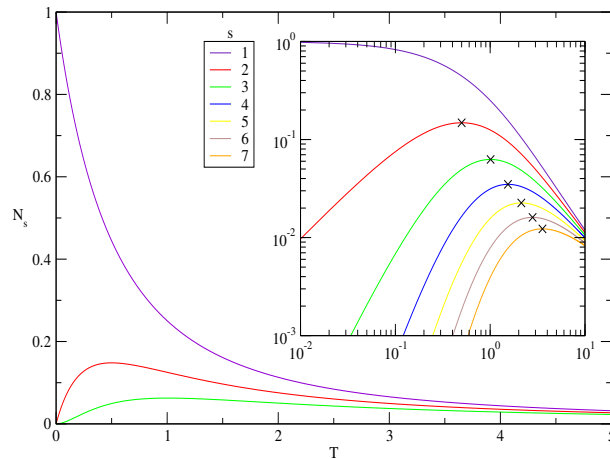


Figura 4.7: Evolução temporal da distribuição de tamanho de cluster obtida via método de Runge-Kutta considerando o kernel dado pela eq. 3.9,  $\gamma = 0$ ,  $s_{max} = 100$ , incremento de tempo  $\Delta t = 0.01$  e condição inicial  $N(s,0) = 0$  para  $s \neq 1$  e  $N(1,0) = 1$ . As linhas representam as soluções numéricas da equação 3.8 para monômeros até trímeros. A inserção no canto superior direito mostra o mesmo gráfico em uma escala logarítmica para monômeros até heptâmeros. Os símbolos x indicam a posição da concentração máxima.

Na figura 4.8 temos a distribuição de tamanhos de agregados obtido através da solução numérica da equação 3.8 (gráfico à esquerda) e obtido via simulação do modelo CCA limitado por difusão (gráfico à direita). Qualitativamente, ambas abordagens apresentam o mesmo comportamento para a distribuição de tamanhos: monômeros diminuem monotonicamente e os demais tamanhos atingem um pico e começam a decair quando coalescem com outros agregados. No entanto, na simulação não ocorre coalescência apenas de pares de agregados e a informação espacial é relevante, fatores que não são considerados na hipótese de campo médio. Vale ressaltar que as escalas de tempo são distintas nessas abordagens.

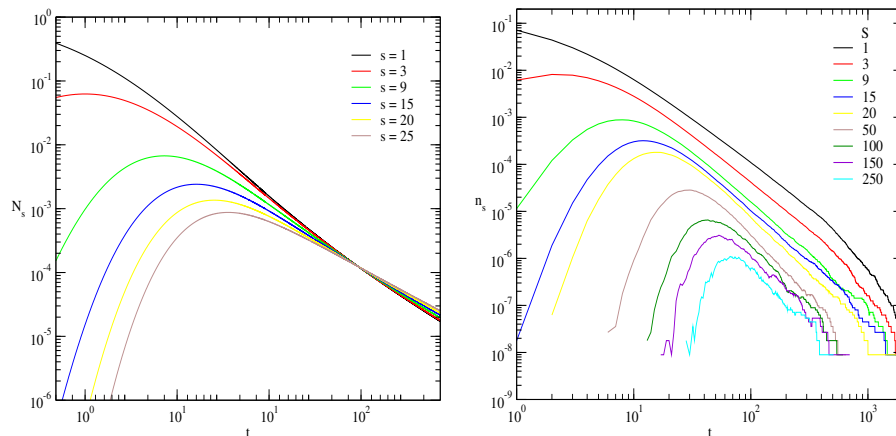


Figura 4.8: Gráfico à esquerda é solução numérica da equação 3.8 obtido via método de Runge-Kutta considerando o kernel dado pela eq. 3.9,  $\gamma = 0$ ,  $s_{max} = 100$ , incremento de tempo  $\Delta t = 0.01$  e condição inicial  $N(s,0) = 0$  para  $s \neq 1$  e  $N(1,0) = 1$ . O gráfico à direita obtido via simulação do modelo CCA limitado por difusão para tamanho de rede  $L = 400$  com densidade inicial de partículas  $\rho_0 = 0.1$ ,  $\gamma = 0$  e uma média de 700 amostras.

### 4.3 Modelo CCA com replicação

Reproduzimos o modelo CCA limitado por difusão para  $\gamma = 0$  com replicação. Neste caso, a inclusão da replicação no modelo CCA altera o padrão dos agregados conforme indicado na figura 4.9. Os clusters tornam-se maiores devido as partículas oriundas da replicação. Além disso, a probabilidade de replicação  $p_{div}$  controla a replicação das partículas ativas de um agregado. Logo, quanto maior for o valor desse parâmetro maior será a quantidade de partículas. Assim, ao longo do tempo da simulação, se  $p_{div}$  for grande chegaremos rapidamente ao limite de um agregado que ocupa toda a rede.

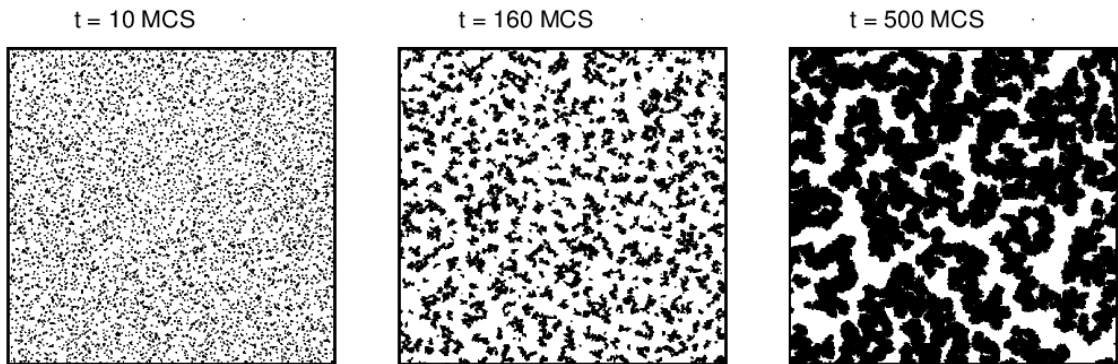


Figura 4.9: Evolução temporal do sistema gerado através da nossa simulação para o modelo CCA com  $\gamma = 0$  e probabilidade de replicação  $p_{div} = 0.015$ .

A distribuição de agregados  $n_s(t)$  em função de  $s$  é indicada na figura 4.10 para probabilidade de replicação  $p_{div} = 0.001$ . O ajuste em lei de potência (linhas em vermelho) fornece  $\tau \sim 0.74$  que corresponde a um valor próximo do obtido para o modelo CCA com difusão independente da massa. Isso pode indicar que a replicação, embora modifique o padrão, não altera a função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  com dependência em  $s$  uma vez que todas as partículas ativas dos agregados tem a mesma probabilidade de replicação.

A função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  com dependência no tempo é mostrada na figura 4.11 considerando a probabilidade de replicação  $p_{div} = 0.0015$ . As linhas em vermelho indicam o ajuste das curvas tal que  $w \neq 1.8$ . Elas mostram que a replicação altera a função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  no tempo quando comparado ao modelo CCA.

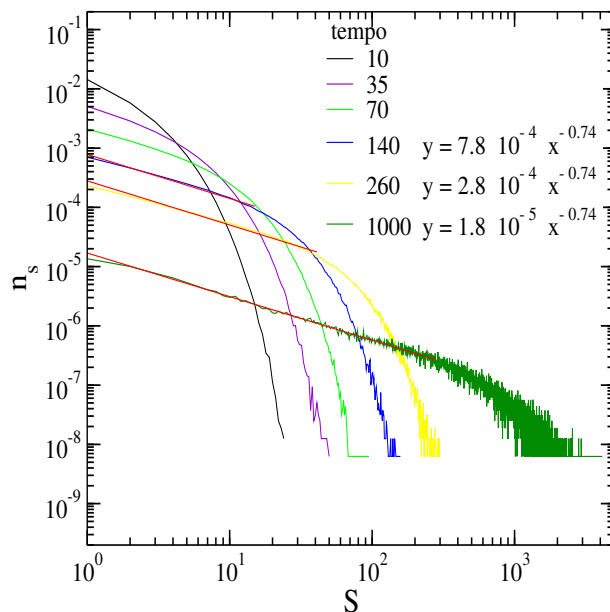


Figura 4.10: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$  para  $t$  fixo. As linhas em vermelho correspondem ao ajuste em lei de potência com expoente  $\tau \sim 0.74$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

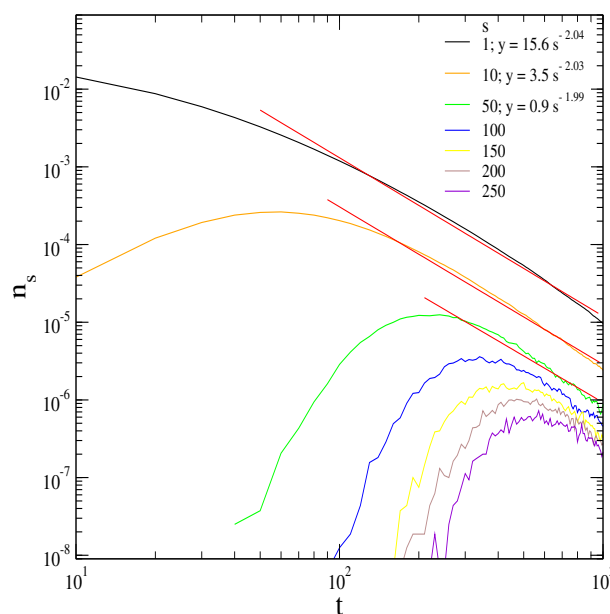


Figura 4.11: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $t$  para  $s$  fixo. As linhas em vermelho correspondem ao ajuste em lei de potência com expoente  $w \sim 2$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

## 4.4 A equação de Smoluchowski com termo de replicação

Antes de analisarmos o termo de replicação na equação de Smoluchowski considere a simulação onde as partículas da rede podem apenas replicar.

A figura 4.12 mostra o padrão dos agregados ao longo do tempo obtido dessa simulação. Observe que as posições dos agregados são fixas. Eles crescem devido apenas a replicação e possuem formas mais arredondadas. Para estágios de tempo acima de  $t = 1300\text{MCS}$  os agregados, devido ao aumento de tamanho, começam a coalescer com outros aglomerados ao seu redor. Consideramos uma densidade inicial baixa  $\rho_0 = 0.0003125$  de modo que esse efeito é visto apenas para tempos longos. Portanto, se a densidade inicial for mais elevada como, por exemplo,  $\rho_0 = 0.05$  (utilizada nas simulações anteriores) esse efeito espacial seria notado mais rapidamente.

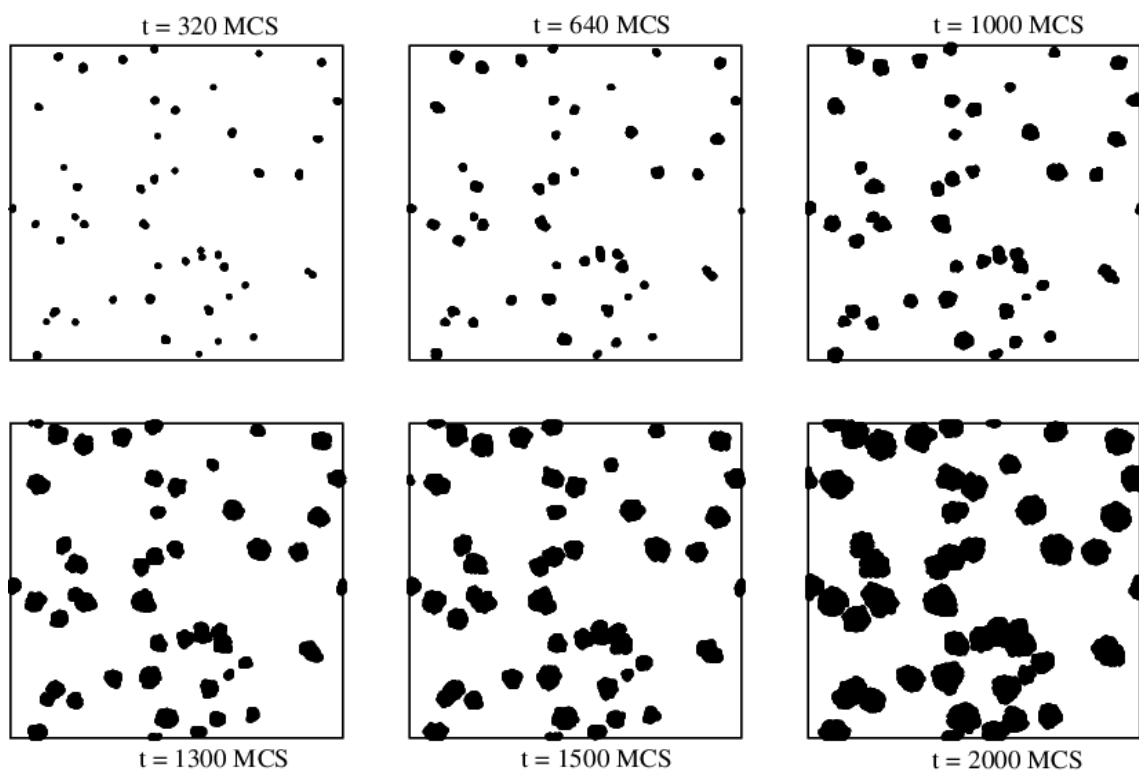


Figura 4.12: Evolução temporal para simulação considerando apenas a ação de replicação. Utilizamos tamanho de rede  $L = 400$ , com 50 partículas iniciais distribuídas ao acaso (densidade inicial  $\rho_0 = 0.0003125$ ).

Já a equação 3.10 referente ao termo de replicação considera que os agregados podem no máximo dobrar de tamanho ao replicarem. Além disso, não possui informação espacial para que devido ao aumento de tamanho possam coalescer com outros aglomerados ao seu redor. Assim, podemos comparar a função de distribuição de tamanho de agregados obtida via simulação numérica da equação 3.10 (gráfico à esquerda da figura 4.13) e a obtida da simulação com apenas a ação de replicação (gráfico à direita da figura 4.13). Foi observado que para a probabilidade de replicação maior na equação do que na simulação os gráficos possuem, qualitativamente, o mesmo comportamento. Isso ocorre porque na equação 3.10 não é levado em consideração o surgimento de agregados maiores gerados pela coalescência de aglomerados que cresceram espacialmente e que são levados em consideração na simulação. Por-

tanto, se a densidade na simulação for alta esse efeito será ainda mais relevante e a discrepância entre os gráficos da distribuição de tamanhos de agregados para ambas abordagens aumentará.

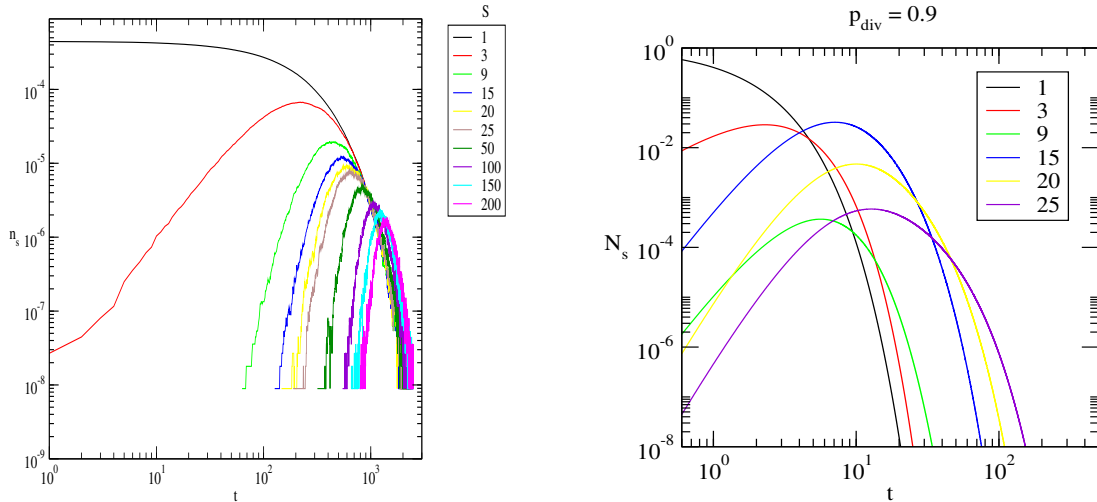


Figura 4.13: Distribuição de tamanho de agregados para a simulação (gráfico à esquerda) considerando apenas a ação de replicação, com baixa densidade inicial  $\rho_0 = 0.0003125$ ,  $L = 400$ ,  $N_0 = 50$  e probabilidade de replicação  $p_{div} = 0.005$ . À direita, a solução numérica da equação 3.10 obtida via método de Runge-Kutta com  $s_{max} = 100$ , incremento de tempo  $\Delta t = 0.01$ , condição inicial  $N(s,0) = 0$  para  $s \neq 1$  e  $N(1,0) = 1$ , com probabilidade de replicação  $p_{div}=0.9$ .

Finalmente, resolvendo numericamente a equação 3.11 (equação de Smoluchowski com termo de replicação) obtivemos o gráfico na figura 4.14 que, quando comparado ao gráfico na figura 4.10 correspondente a simulação CCA com replicação, diferem em razão das equações de campo médio não considerarem informações espaciais dos agregados que são relevantes na simulação.

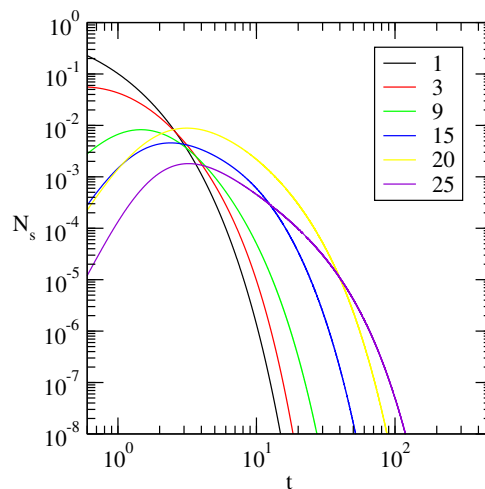


Figura 4.14: Solução numérica da equação 3.11 obtida via método de Runge-Kutta considerando o kernel dado pela eq. 3.9,  $\gamma = 0$ ,  $s_{max} = 100$ , incremento de tempo  $\Delta t = 0.01$ , condição inicial  $N(s,0) = 0$  para  $s \neq 1$  e  $N(1,0) = 1$ , com probabilidade de replicação  $p_{div}=0.9$ .

## 4.5 Modelo CCA com desprendimento de partículas

A inserção da ação de desprendimento de partículas no modelo CCA altera as estruturas dos agregados ao longo do tempo, conforme pode ser visto qualitativamente na figura 4.15. Isso ocorre porque o desprendimento de partículas promove a formação de pequenos agregados ao redor do aglomerado original do qual desprenderam.

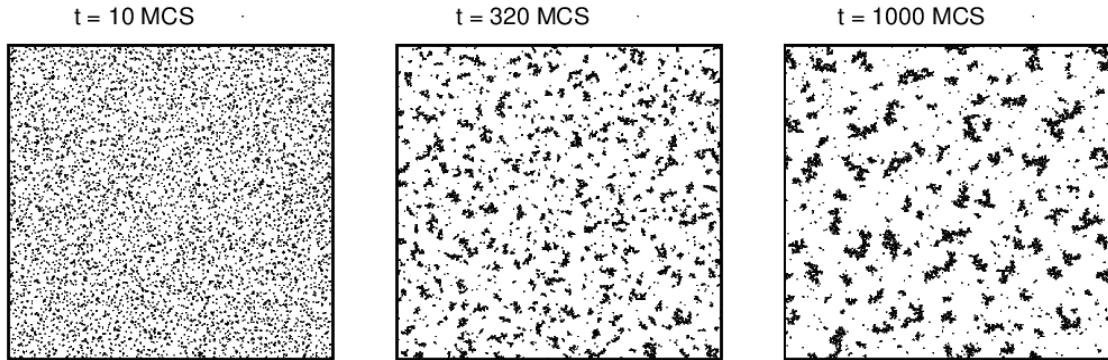


Figura 4.15: Evolução temporal do sistema gerado através da nossa simulação para o modelo CCA com  $\gamma = 0$  e probabilidade de desprendimento  $p_{shed} = 0.01$ .

A função de distribuição  $n_s(t)$  versus  $s$  está indicada na figura 4.16. O gráfico indica que o desprendimento de partículas altera o comportamento das curvas em relação ao modelo CCA.

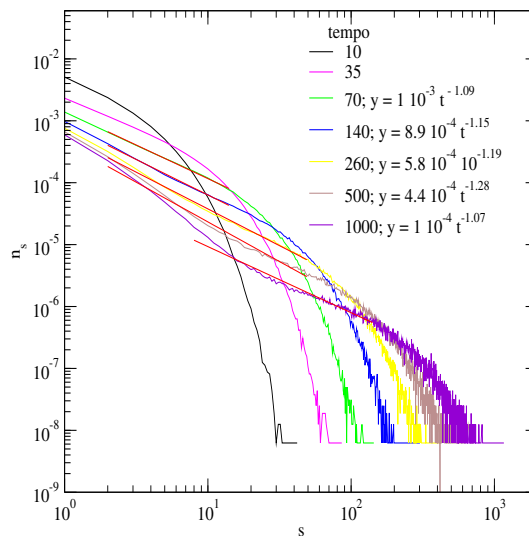


Figura 4.16: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$  para  $t$  fixo obtido do modelo CCA limitado por difusão com desprendimento de partículas. Foi considerado  $\gamma = 0$  e probabilidade de desprendimento  $p_{shed} = 0.01$ . As linhas em vermelho correspondem ao ajuste com expoente  $\tau \neq 0.74$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

A função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  com dependência no tempo é mostrada na figura 4.17 considerando a probabilidade de desprendimento  $p_{shed} = 0.01$ . O gráfico mostra que o desprendimento de partículas altera a função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  no tempo quando comparado ao modelo CCA. Os agregados de tamanho  $s = 1$ , por exemplo, não decaem monotonicamente como no modelo CCA uma vez que partículas ativas podem desprender de um aglomerado e se tornarem agregados de tamanho unitário.

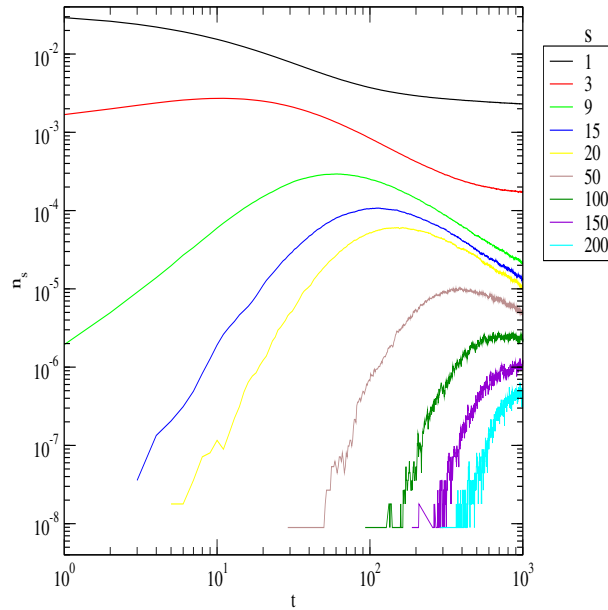


Figura 4.17: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $t$  para  $s$  fixo obtido do modelo CCA limitado por difusão com desprendimento de partículas. Foi considerado  $\gamma = 0$  e probabilidade de desprendimento  $p_{shed} = 0.01$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

## 4.6 A equação de Smoluchowski com termo de desprendimento

Resolvendo numericamente a equação 3.15 (equação de Smoluchowski com termo de desprendimento de partículas) obtivemos o gráfico na figura 4.18 que, quando comparado ao gráfico da figura 4.16 (referente a simulação do modelo CCA com desprendimento de partículas), é qualitativamente semelhante. Por exemplo, em ambos gráficos os agregados de tamanho  $s = 1$  não decaem como no modelo CCA. Entretanto, na simulação para cada agregado pode ocorrer de várias partículas ativas desprenderem-se e na equação 3.15 considera-se que apenas uma partícula por vez desprende-se do agregado.

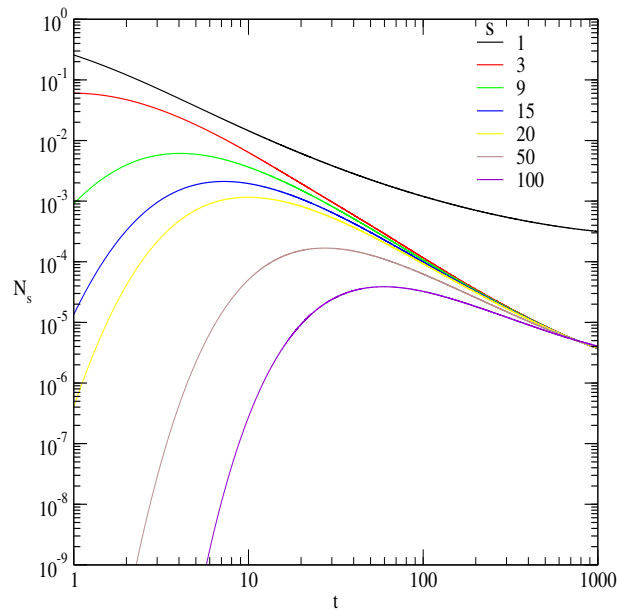


Figura 4.18: Gráfico obtido via solução numérica da equação 3.15 através do método de Runge-Kutta considerando o kernel dado pela eq. 3.9,  $\gamma = 0$ ,  $s_{max} = 250$ , incremento de tempo  $\Delta t = 0.01$ , condição inicial  $N(s,0) = 0$  para  $s \neq 1$  e  $N(1,0) = 1$ , probabilidade de desprendimento  $p_{break}=0.1$  com  $K = 1$  se  $s \neq 4$  e  $K = 0.8$  se  $s = 4$ .

## 4.7 Modelo CCA com morte

A inclusão da ação morte no modelo CCA faz com que o tamanho dos agregados diminua com o tempo (efeito contrário ao da replicação) e para a probabilidade  $p_{del}$  alta a rede torna-se vazia rapidamente. Na figura 4.19 nota-se que a quantidade de partículas diminui com o passar do tempo e, conseqüentemente, os agregados diminuem de tamanho.

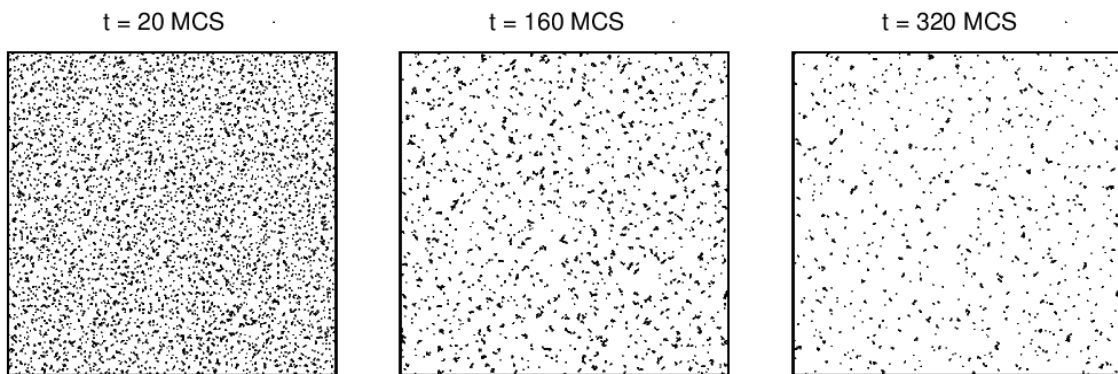


Figura 4.19: Evolução temporal do sistema gerado através da nossa simulação para o modelo CCA com  $\gamma = 0$  e probabilidade de morte  $p_{del} = 0.01$ .

A função de distribuição  $n_s(t)$  com dependência em  $s$  está indicada na figura 4.20. O gráfico mostra que para todos os tempos fixos as curvas decaem mais rapidamente que no modelo CCA e não há regime em lei de potência. Os agregados tendem a

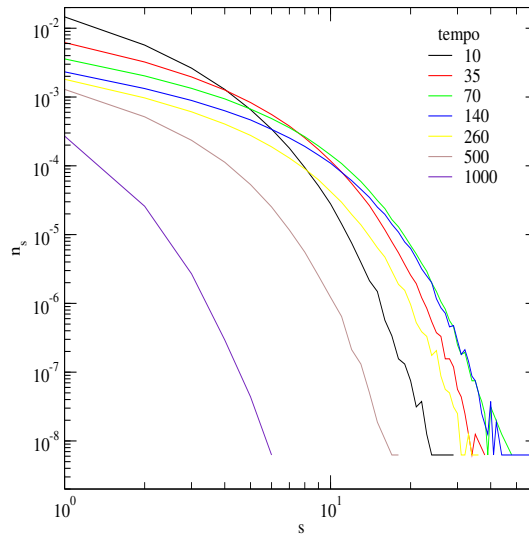


Figura 4.20: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$  para  $t$  fixo obtido do modelo CCA limitado por difusão com morte. Foi considerado  $\gamma = 0$  e probabilidade de morte  $p_{del} = 0.01$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

adquirir um tamanho característico devido a ação de morte.

A função de distribuição  $n_s(t)$  com dependência em  $t$  na figura 4.21 é diferente do modelo CCA. A inclusão da ação morte faz com que agregados diminuam seu tamanho ao longo do tempo e o tamanho  $s = 1$  predomine.

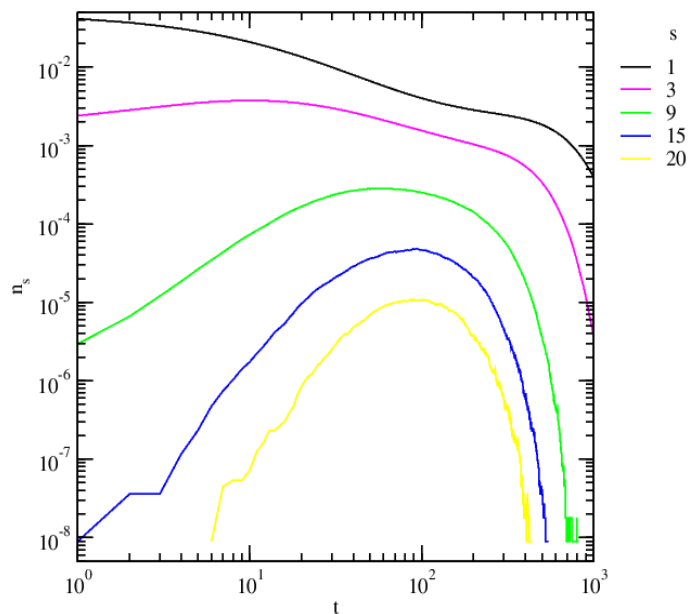


Figura 4.21: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $t$  para  $s$  fixo obtido do modelo CCA limitado por difusão com morte. Foi considerado  $\gamma = 0$  e probabilidade de morte  $p_{del} = 0.01$ . Resultado obtido de uma média de 1000 amostras.

## 4.8 A equação de Smoluchowski com termo de morte

Resolvendo numericamente a equação 3.13 (equação de Smoluchowski com termo de morte) obtivemos o gráfico na figura 4.22 que, comparado ao gráfico da figura 4.7, mostra que as distribuições de tamanhos são menores uma vez que o termo de morte diminui os agregados.

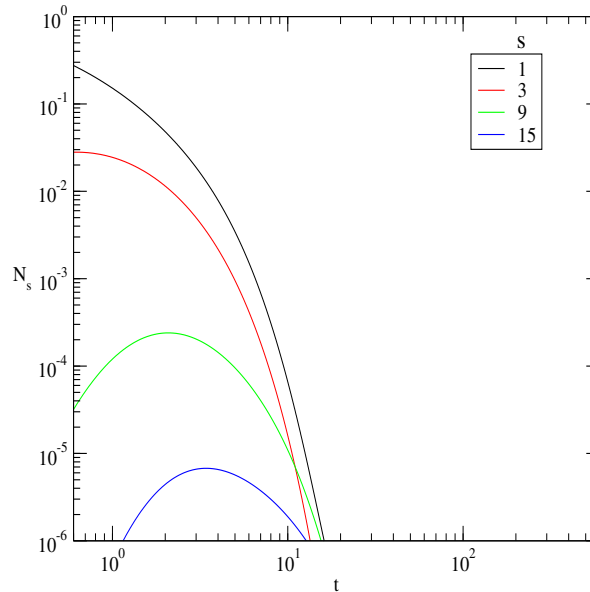


Figura 4.22: Gráfico obtido via solução numérica da equação 3.13 através do método de Runge-Kutta considerando o kernel dado pela eq. 3.9,  $\gamma = 0$ ,  $s_{max} = 200$ , incremento de tempo  $\Delta t = 0.01$ , condição inicial  $N(s,0) = 0$  para  $s \neq 1$  e  $N(1,0) = 1$ , probabilidade de morte  $p_{mort} = 0.9$ .

## 4.9 Modelo CCA com replicação, morte e desprendimento

A inclusão de todas as ações simultaneamente no modelo CCA altera as estruturas do agregados. Assim, ao compararmos a imagem 4.23 com a imagem 4.1 podemos observar que os agregados tornam-se menos ramificados (devido a replicação) e com partículas unitárias, resultantes do desprendimento, ao seu redor.

A distribuição de agregados  $n_s(t)$  em função de  $s$  é indicada na figura 4.24. Podemos notar que para  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$  as distribuições são exponenciais indicando presença de tamanho característico com tempo  $t \leq 260$ . Para  $t > 260$  as distribuições possuem ajuste em lei de potência. Esse comportamento da distribuição com transição de exponencial para lei de potência também é observado no modelo CCA. No entanto, a inclusão simultânea das ações de morte, replicação e desprendimento alteram os valores dos expoentes do ajuste em lei de potência indicados na tabela 4.3.

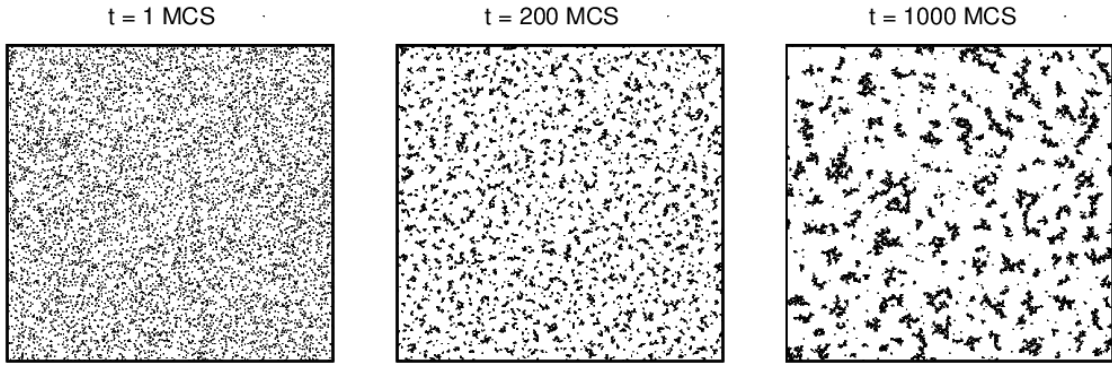


Figura 4.23: Evolução temporal do sistema gerado através da nossa simulação para o modelo CCA com morte, replicação e desprendimento de partículas. Os valores dos parâmetros utilizados foram:  $\gamma = 0$ ,  $p_{shed} = 0.005$ ,  $p_{del} = 0.0001$  e  $p_{div} = 0.001$ .

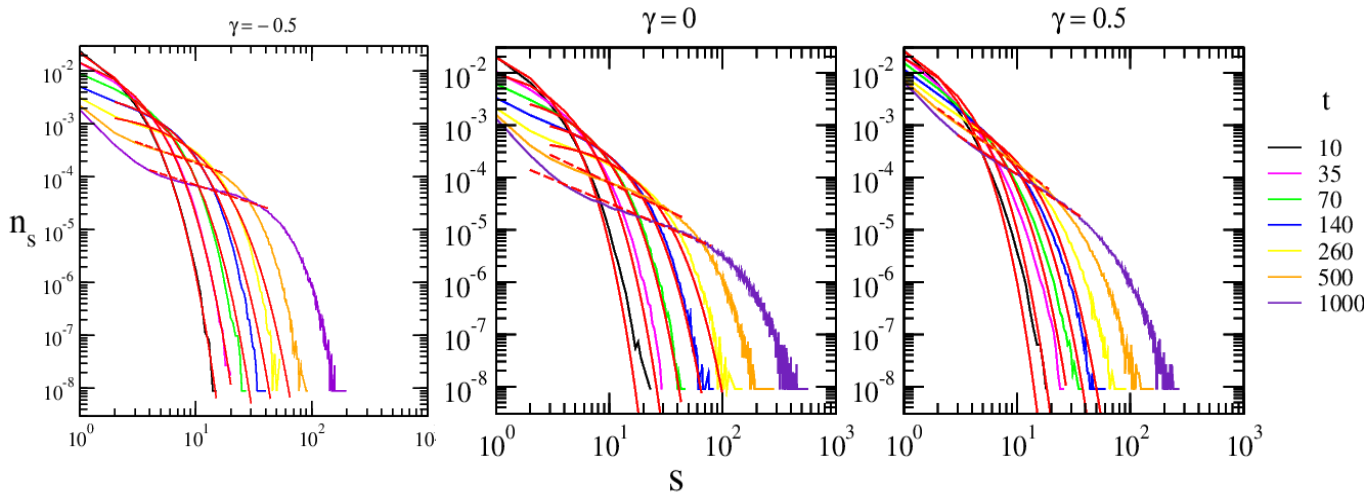


Figura 4.24: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$  para  $t$  fixo. Os gráficos foram obtidos do modelo CCA com morte, replicação e desprendimento de partículas. Os valores dos parâmetros utilizados foram:  $p_{shed} = 0.005$ ,  $p_{del} = 0.0001$  e  $p_{div} = 0.001$ . Resultado obtido de uma média de 700 amostras. As linhas contínuas em vermelho correspondem ao ajuste exponencial  $ae^{(-bx)}$  e os valores dos parâmetros estão indicados nas tabelas A1, A2 e A3 do apêndice. As linhas tracejadas em vermelho correspondem ao ajuste linear e os valores dos parâmetros estão na tabela 4.3.

Tempo $t$	$\gamma = -0.5$	$\gamma = 0$	$\gamma = 0.5$
500	$1.08 \cdot 10^{-3} t^{-0.77}$	$8.32 \cdot 10^{-4} t^{-1.02}$	$61.54 \cdot 10^{-4} t^{-1.57}$
1000	$3.59 \cdot 10^{-4} t^{-0.71}$	$1.89 \cdot 10^{-4} t^{-0.82}$	$30.75 t \cdot 10^{-4} t^{-1.43}$

Tabela 4.3: Valores obtidos do ajuste em lei de potência do gráfico na figura 4.24 para os tempos  $t = 500$  e  $t = 1000$  com  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$ .

A função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  com dependência no tempo é mostrada na figura 4.25. O comportamento do gráfico é diferente do observado no modelo CCA na figura 4.6 e semelhante ao observado no modelo CCA com desprendimento de partículas indicado na figura 4.17. Isso ocorre porque a probabilidade de desprendimento

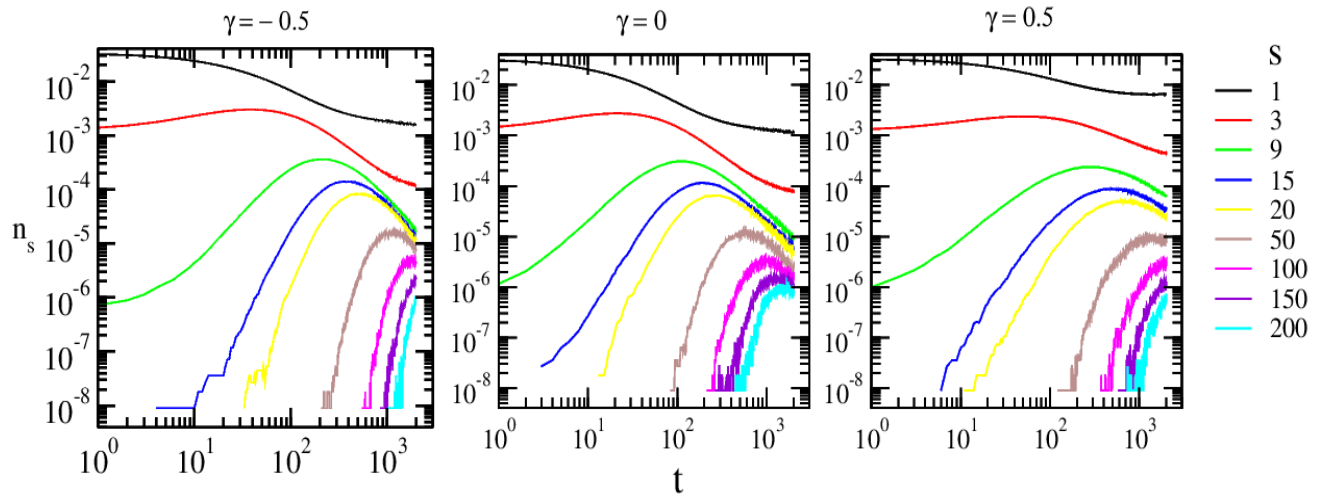


Figura 4.25: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $t$  para  $s$  fixo obtido do modelo CCA com replicação, morte e desprendimento de partículas. Os valores dos parâmetros utilizados foram:  $p_{shed} = 0.005$ ,  $p_{del} = 0.0001$  e  $p_{div} = 0.001$ . Resultado obtido de uma média de 700 amostras.

$p_{shed}$  é maior que  $p_{div}$  e  $p_{del}$ . Logo, a dinâmica é dominada pelo desprendimento.

## 4.10 Modelo CCA com quimiotaxia

O modelo CCA com quimiotaxia altera significativamente a dinâmica de formação dos agregados. Assim, ao compararmos a imagem 4.26 com a imagem 4.4 podemos observar que a agregação ocorre rapidamente quando há quimiotaxia uma vez que o movimento não é aleatório como no caso do CCA.

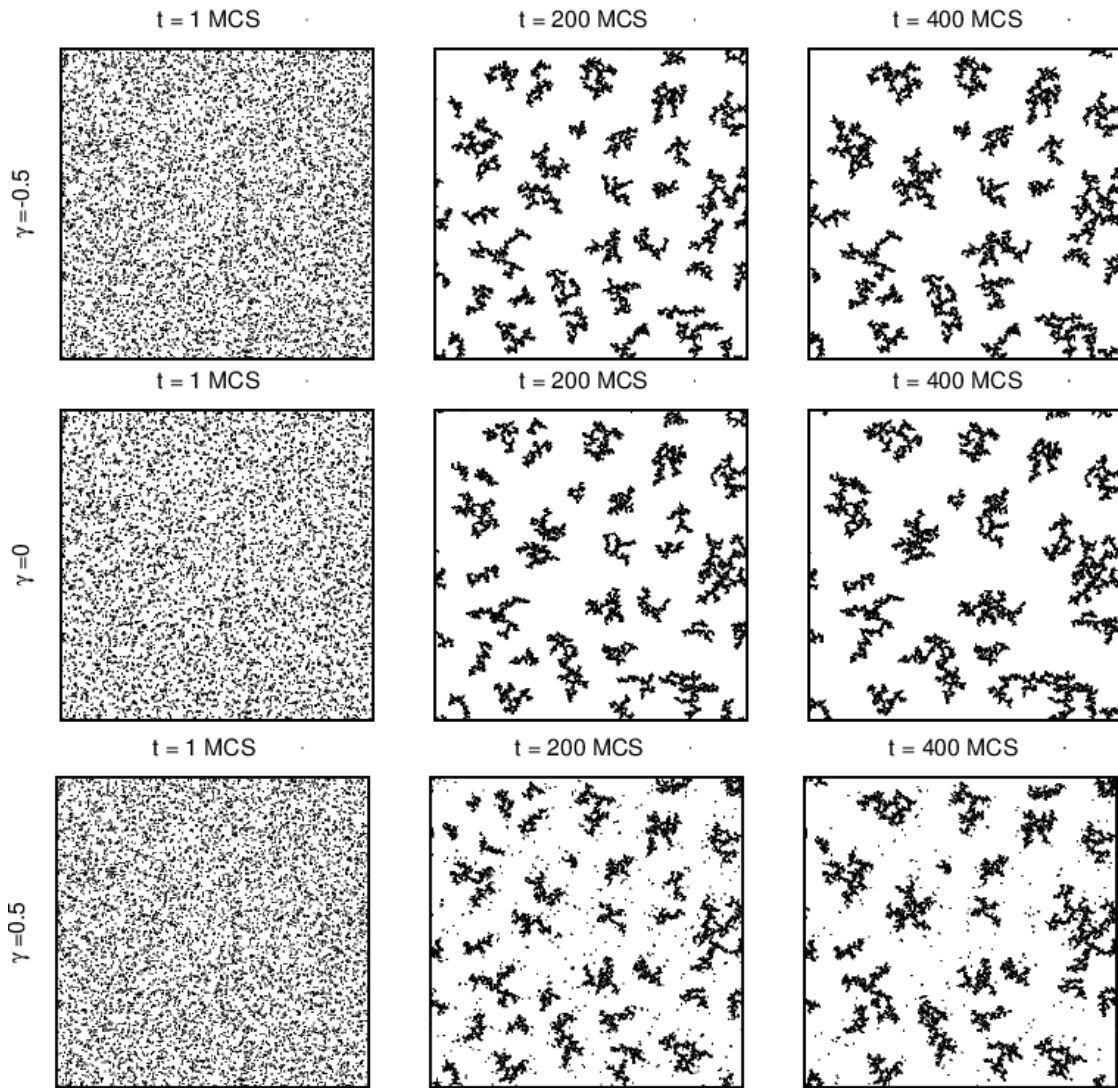


Figura 4.26: Evolução temporal do sistema gerado através da nossa simulação para o modelo CCA com  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$ ,  $\gamma = 0.5$  e guiado por quimiotaxia. Os parâmetros utilizados na equação de difusão (eq. 3.2) foram  $D = 0.2$ ,  $\alpha = 0.1$  e  $\beta = 0.0001$ .

A distribuição de agregados  $n_s(t)$  em função de  $s$  é indicada na figura 4.27. Neste caso, para  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$  as distribuições não apresentam comportamento em lei de potência. Assim, a presença da quimiotaxia altera profundamente as distribuições que passaram a ser do tipo distribuição gama. Os ajustes foram feitos nestes casos e alteraram o comportamento para exponenciais do tipo  $\frac{a}{c} \frac{(x-b)}{c} \exp\left(-\frac{a(x-b)}{c}\right)$ .

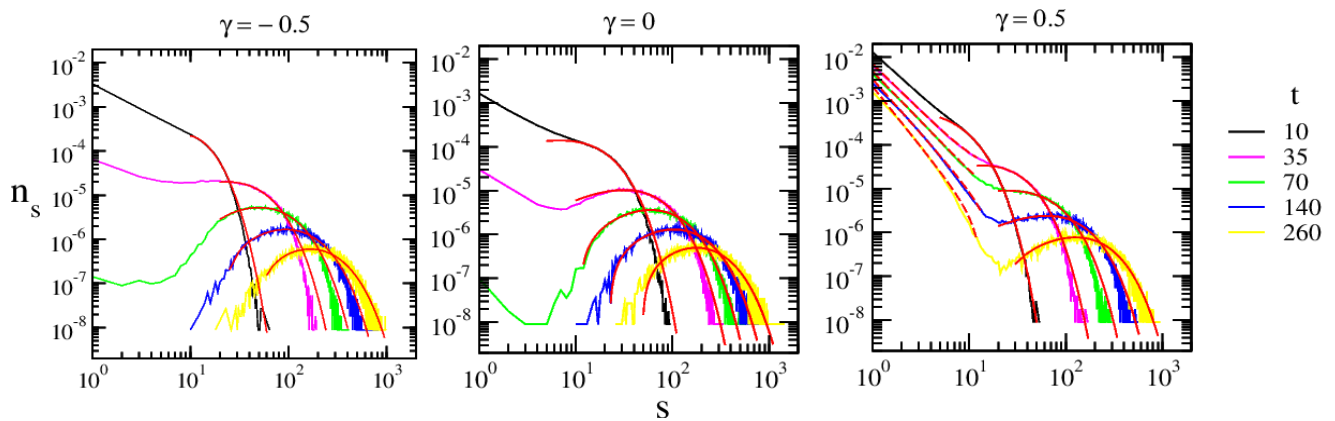


Figura 4.27: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$  para  $t$  fixo. Os gráficos foram obtidos do modelo CCA com quimiotaxia. Os parâmetros utilizados na equação de difusão (eq. 3.2) foram  $D = 0.2$ ,  $\alpha = 0.1$  e  $\beta = 0.0001$ . Resultado obtido de uma média de 700 amostras. As linhas em vermelho correspondem ao ajuste exponencial  $ae^{-bx}$  para  $t = 10$  e ao ajuste  $\frac{a}{c} \frac{(x-b)}{c} \exp\left(-\frac{a(x-b)}{c}\right)$  para  $t > 10$ . As linhas tracejadas correspondem ao ajuste em lei de potência. Os valores dos parâmetros dos ajustes estão indicados nas tabelas A4, A5, A6 e A7 do apêndice.

A função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  com dependência no tempo é mostrada na figura 4.28. O comportamento do gráfico é diferente do observado no modelo CCA na figura 4.6. Isso ocorre porque na presença de quimiotaxia os agregados menores coalescem rapidamente formando agregados maiores para tempos menores que no modelo CCA onde o movimento é aleatório. Vale destacar que para  $\gamma = 0.5$  os agregados menores, como por exemplo,  $s = 1$  e  $s = 3$  decaem mais lentamente que para  $\gamma = -0.5$  e  $\gamma = 0$ . Isso acontece, conforme já discutido no modelo CCA, porque ao aumentarmos o valor de  $\gamma$  a probabilidade de migração  $p_{mig}$  dos agregados maiores também aumenta e portanto, os agregados de tamanho pequeno decaem mais lentamente.

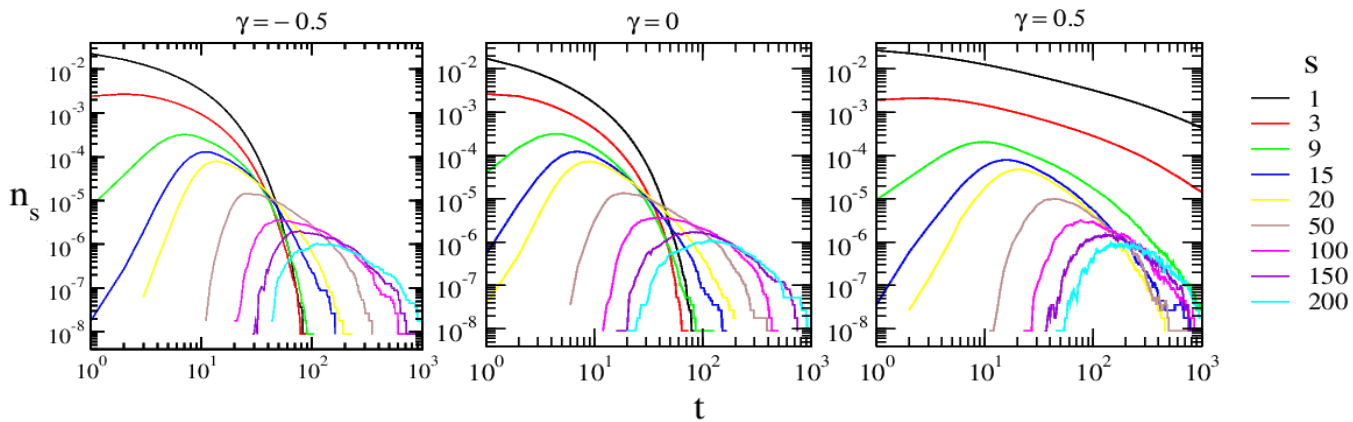


Figura 4.28: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $t$ . Os gráficos foram obtidos do modelo CCA com quimiotaxia. Os parâmetros utilizados na equação de difusão (eq. 3.2) foram  $D = 0.2$ ,  $\alpha = 0.1$  e  $\beta = 0.0001$ . Resultado obtido de uma média de 700 amostras.

## 4.11 Modelo CCA com replicação, morte, desprendimento e quimiotaxia

Finalmente, temos o modelo CCA com quimiotaxia e as ações de replicação, de morte e de desprendimento de partículas. O padrão está indicado na figura 4.29.

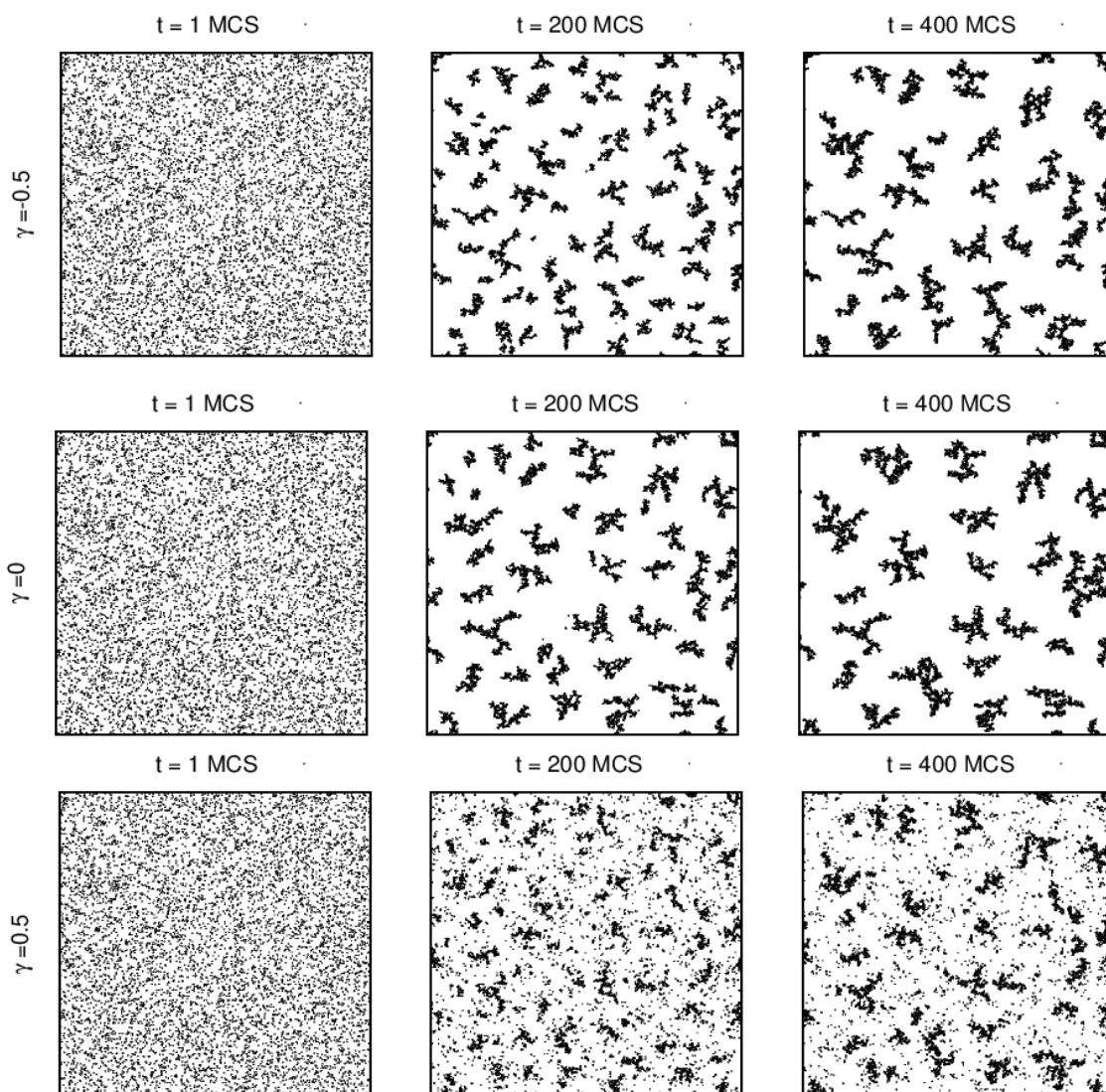


Figura 4.29: Evolução temporal do sistema gerado através da nossa simulação para o modelo CCA com quimiotaxia morte, replicação e desprendimento de partículas considerando  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$ . Os valores dos parâmetros utilizados foram:  $p_{shed} = 0.005$ ,  $p_{del} = 0.0001$  e  $p_{div} = 0.001$ . Os parâmetros utilizados na equação de difusão (eq. 3.2) foram  $D = 0.2$ ,  $\alpha = 0.1$  e  $\beta = 0.0001$ .

Nessa versão, o efeito de replicação é pequeno porque  $p_{div} = 0.001$  possui valor baixo. Já o desprendimento de partículas (uma vez soltas seguem o gradiente de concentração de outros agregados) associado com a quimiotaxia tendem a uniformizar os tamanhos dos agregados para  $\gamma = -0.5$  e  $\gamma = 0$  como visto na figura 4.29. Mas, para  $\gamma = 0.5$  isso não acontece pois mesmo que os agregados maiores liberem mais partículas para agregados menores vemos que essas partículas, que foram desprendidas, ficam ao redor do agregado original porque os agregados maiores é que possuem maior probabilidade de migração.

A distribuição de agregados  $n_s(t)$  em função de  $s$  é indicada na figura 4.30. Neste caso, para  $\gamma = -0.5$ ,  $\gamma = 0$  e  $\gamma = 0.5$  as distribuições possuem forma em sino como no caso do modelo CCA com quimiotaxia na figura 4.27. As distribuições também apresentam um regime cujo comportamento é do tipo  $\frac{a}{c} \frac{(x-b)}{c} \exp(-\frac{a(x-b)}{c})$ . Mas, a presença da replicação, mesmo com probabilidade baixa, afeta as distribuições de tamanho quando comparadas ao modelo CCA com quimiotaxia. Também podemos observar uma diferença nos gráficos da figura 4.27 entre as distribuições com  $\gamma = -0.5$  e  $\gamma = 0$  em relação à  $\gamma = 0.5$ . Isso é decorrente do efeito citado no parágrafo anterior.

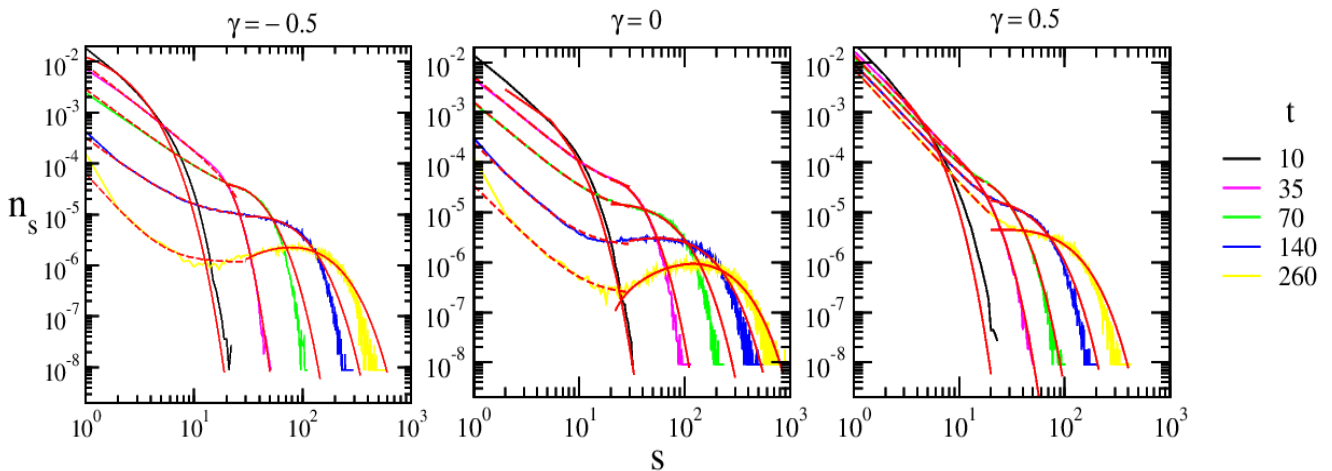


Figura 4.30: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$ . Os gráficos foram obtidos do modelo CCA com quimiotaxia, morte, replicação e desprendimento de partículas. Os valores dos parâmetros utilizados foram:  $p_{shed} = 0.005$ ,  $p_{del} = 0.0001$  e  $p_{div} = 0.001$ . Os parâmetros utilizados na equação de difusão (eq. 3.2) foram  $D = 0.2$ ,  $\alpha = 0.1$  e  $\beta = 0.0001$ . Resultado obtido de uma média de 700 amostras. As linhas em vermelho correspondem ao ajuste exponencial  $ae^{(-bx)}$  para  $t = 10$  e ao ajuste  $\frac{a}{c} \frac{(x-b)}{c} \exp(-\frac{a(x-b)}{c})$  para  $t > 10$ . As linhas tracejadas correspondem ao ajuste em lei de potência. Os valores dos parâmetros dos ajustes estão indicados nas tabelas A8, A9, A10, A11, A12 e A13 do apêndice.

A função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  com dependência no tempo é mostrada na figura 4.31. O comportamento do gráfico é semelhante ao observado no modelo CCA com morte, replicação e desprendimento de partículas indicado na figura 4.25. Mas, em na figura 4.31, além das ações já mencionadas, a presença de quimiotaxia faz com que os agregados menores coalesçam rapidamente formando agregados maiores para tempos menores. Já no modelo CCA com todas ações 4.25 isso não ocorre pois o movimento é aleatório.

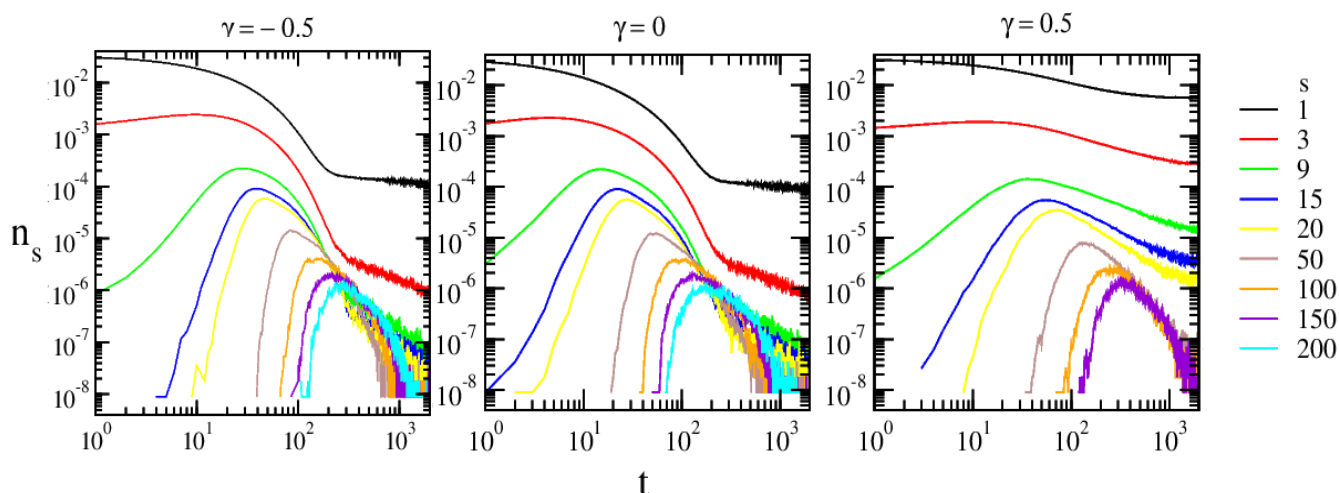


Figura 4.31: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $t$ . Os gráficos foram obtidos do modelo CCA com quimiotaxia, morte, replicação e desprendimento de partículas. Os parâmetros utilizados na equação de difusão (eq. 3.2) foram  $D = 0.2$ ,  $\alpha = 0.1$  e  $\beta = 0.0001$ . Resultado obtido de uma média de 700 amostras.

## 4.12 Função de distribuição de tamanho de agregados da linhagem MDCK

A linhagem MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) corresponde a células de rim canino possui distribuição de tamanho de agregados com transições de um padrão de decaimento exponencial para outro em lei de potência. No início, estas células exibem um crescimento marcado pela presença de agregados de tamanhos característico. A observação de agregados muito maiores do que estes torna-se um evento exponencialmente raro. Após este período inicial, as células crescem de acordo com leis de potência conforme indicado no gráfico da figura 4.32 [32].

#### 4.12. FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE AGREGADOS DA LINHAGEM MDCK69

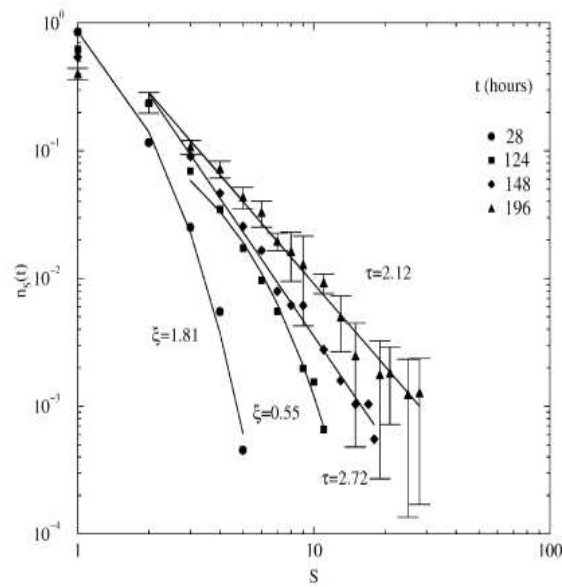


Figura 4.32: Função de distribuição de tamanho  $n_s(t)$  versus  $s$  obtido experimentalmente para a linhagem MDCK em cultura de monocamada. Para o regime em lei de potência temos que  $n_s(t) = As^{-\tau}$  e para o regime exponencial temos  $n_s(t) = Aexp(-\tau/s^*)$ . No gráfico  $\zeta = 1/s^*$ . Retirado de [32].

Qualitativamente, observamos o mesmo comportamento para as distribuições de tamanho do modelo CCA com morte, replicação e desprendimento de partículas. Além disso, a quimiotaxia é um processo biológico relevante para agregação de células mas, as distribuições dos agregados obtidas das nossas simulações com quimiotaxia diferem, qualitativamente, dos resultados experimentais.

## Capítulo 5

---

### Considerações Finais

Nosso trabalho propôs um modelo baseado em agentes híbrido para a agregação celular em cultura de monocamada. Iniciamos com o candidato mais simples de agregação: o CCA. Assim, reproduzimos as estruturas ramificadas e as funções de distribuição de tamanho que exibem comportamento em lei de potência para alguns regimes.

Posteriormente, introduzimos a replicação de partículas ativas que leva em conta o fenômeno de inibição por contato da replicação de células normais. Observamos que o padrão dos agregados foi alterado adquirindo formas mais compactas.

Por sua vez, incluímos o desprendimento de partículas, observado em culturas 2d e 3d, no modelo CCA. O padrão foi modificado para agregados compostos de partículas menores ao seu redor e as distribuições de tamanho de agregados alteraram o valor dos expoentes da lei de potência.

Já a inclusão da morte no modelo CCA alterou o comportamento em lei de potência para um decaimento exponencial, o que indica presença de tamanho característico uma vez que partículas são apagadas e restam apenas agregados cada vez menores.

Por outro lado, as equações de campo médio propostas neste trabalho possuem a vantagem de serem resolvidas numericamente com pouco custo computacional. No entanto, não levam em consideração informações espaciais que são relevantes para o contexto de agregação celular em cultura. Logo, os resultados das distribuições de tamanho de agregados obtidos via solução numérica diferem das soluções obtidas via simulação.

Além disso, consideramos todas as ações simultaneamente no modelo CCA e alteramos o movimento browniano dos agregados para um movimento guiado por sinais químicos (quimiotaxia) via equação de difusão. Os resultados mostraram que a presença da quimiotaxia alterou significativamente o comportamento das distribuições de

tamanhos de agregados para formas tipo distribuição gama. O padrão foi modificado porque o desprendimento de partículas associado com a quimiotaxia uniformizaram os tamanhos dos agregados para  $\gamma = -0.5$  e  $\gamma = 0$ . Mas, para  $\gamma = 0.5$  isso não aconteceu pois, mesmo que os agregados maiores liberem mais partículas para agregados menores, vimos que essas partículas ficam ao redor do agregado original uma vez que os agregados maiores é que possuem maior probabilidade de migração.

Finalmente, ao compararmos qualitativamente a distribuição de tamanho de agregados da linhagem MDCK (células de rim canino) com a nossa simulação observamos o mesmo comportamento para as distribuições de tamanho do modelo CCA com morte, replicação e desprendimento de partículas. Porém, as distribuições dos agregados obtidas das nossas simulações com quimiotaxia diferem, qualitativamente, dos resultados experimentais.

## Capítulo 6

---

### Referências Bibliográficas

- [1] T. C. Halsey. Diffusion-limited aggregation: A model for pattern formation. *Physics Today*, 2000.
- [2] M. Cross and H. Greenside. *Pattern Formation and Dynamics in Nonequilibrium Systems*. Cambridge University Press, New York, 2009.
- [3] P. C. A. Silva, A. A. Santos, S. G. Alves, and M. L. Martins. Cell aggregation in monolayer culture: Clues to a universal kinetics. *Physica A*, 510:725–740, 2018.
- [4] S Rulands, F Lescroart, S Chabab, C. J. Hindley, and et al. Universality of clone dynamics during tissue development. *Nature Physics*, 14:469–474, 2018.
- [5] S. Thurner, R. Hanel, and P. Klimek. *Introduction to the Theory of Complex Systems*. Oxford University Press, Madison Avenue, New York, NY 10016, United States of America, 2018.
- [6] K. C. Chung. *Introdução à física nuclear*. EdUERJ, Rua São Francisco Xavier, 524 - Maracanã, 2001.
- [7] Ecological networks in R. Acesso em 2023. Disponível em: [https://mlurgi.github.io/networks\\_for\\_r/](https://mlurgi.github.io/networks_for_r/).
- [8] E. Fossum. *Intraviral and virus-host protein-protein interaction network from different species of herpesviruses*. PhD thesis, University of Bergen, 2008.
- [9] R. Interian, J. R. Moreno, and C. C. Ribeiro. Polarization reduction by minimum-cardinality edge additions: Complexity and integer programming approaches. *International Transactions in Operational Research*, 2020.
- [10] Sun, Xiaoqian, V. Gollnick, and S. Wandelt. Robustness analysis metrics for worldwide airport network: A comprehensive study. *Chinese Journal of Aeronautics*, 30, 2017.

- [11] H. Sayama. *Introduction to the Modeling and Analysis of Complex Systems*. Open SUNY Textbooks, State University of New York at Geneseo, 2015.
- [12] P. W. Anderson. More is different. *Science*, 177, 1972.
- [13] R. Hoyle. *Pattern Formation An introduction to methods*. Cambridge University Press, Cambridge, 2006.
- [14] What is 'red shift'? Acesso em 2023. Disponível em: [https://www.esa.int/Science\\_Exploration/Space\\_Science/What\\_is\\_red\\_shift#:~:text='Red](https://www.esa.int/Science_Exploration/Space_Science/What_is_red_shift#:~:text='Red).
- [15] Foto vertical dos padrões nas belas dunas de areia do deserto. Acesso em 2023. Disponível em: [https://br.freepik.com/fotos-gratis/foto-vertical-dos-padroes-nas-belas-dunas-de-areia-do-deserto\\_11354046.htm](https://br.freepik.com/fotos-gratis/foto-vertical-dos-padroes-nas-belas-dunas-de-areia-do-deserto_11354046.htm).
- [16] Corduroy dunes. Acesso em 2023. Disponível em: <https://www.jpl.nasa.gov/images/pia22464-corduroy-dunes>.
- [17] Cristais de gelo que não parecem deste planeta. Acesso em 2023. Disponível em: <https://nationalgeographic.pt/natureza/grandes-reportagens/328-flores-deste-mundo>.
- [18] M. L. Martins, S. C. Ferreira Jr., and M. J. Vilela. Multiscale models for biological systems. *Current Opinion in Colloid Interface Science*, 15, 2010.
- [19] G. A. S. Carvalho. *Modelos matemáticos para a quimiotaxia e formação de padrões*. PhD thesis, Universidade de Coimbra, 2016.
- [20] A. J. Durston. Dictyostelium: The mathematician's organism. *Bentham Science*, 14:355–360, 2013.
- [21] T. S. V. Podestá. *Estudo da dinâmica de migração, da forma e da extração de nanotubos de membrana em células*. PhD thesis, Universidade Federal de Viçosa, 2017.
- [22] T. V. Rosembach. *Migração de células MDCK em cultura : uma caracterização quantitativa de matéria ativa viva*. PhD thesis, Universidade Federal de Viçosa, 2017.
- [23] S. G. Alves and M. L. Martins. Cluster-cluster aggregation with particle replication and chemotaxy: a simple model for the growth of animal cells in culture. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment An IOP and SISSA journal*, 10, 2010.
- [24] T. Vicsek, A. Czirók, E. Ben-Jacob, I. Cohen, and O. Shochet. Novel type of phase transition in a system of self-driven particles. *Physical Review Letters*, 75, 1995.

- [25] A física da revoada. Acesso em 2023. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/a-fisica-da-revoada/>.
- [26] S. G. Alves. *Leis de escala e crossovers em modelos de crescimento*. PhD thesis, Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.
- [27] A. G. Silva. *Eletrocristalização de cobre a partir de eletrolitos quasi-bidimensionais sujeitos a campos magnéticos*. PhD thesis, Universidade Federal de Viçosa, 2004.
- [28] T. Vicsek. *Fractal Growth Phenomena*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, Singapore, 1992.
- [29] C. Li and H. Xiong. 3d simulation of the cluster cluster aggregation model. *Computer Physics Communications*, 185:3424–3429, 2014.
- [30] P. C. A. SILVA. *Caracterização e modelagem de fenômenos de migração e agregação celular in vitro*. PhD thesis, Universidade Federal de Viçosa, 2014.
- [31] C. P. Beatrici. *Análise da Segregação Celular: Modelos Estatísticos e Simulações*. PhD thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014.
- [32] R. L. Mendes, A. A. Santos, M.L. Martins, and M.J. Vilela. Cluster size distribution of cell aggregates in culture. *Physica A*, 298:471–487, 2001.

## Apêndice A

### Valores dos parâmetros de ajuste das distribuições de tamanho de agregados

#### A.1 Modelo CCA com replicação, morte e desprendimento

	$\gamma = -0.5$		
	$a * \exp(-bx)$		
Tempo t	a	b	r-squared
10	0.06369	1.0726	0.998337
35	0.030098	0.73688	0.9989092
70	0.01202612	0.48855224	0.999901094865659
140	0.00482049	0.3075578	0.9993764102620645
260	0.00189292	0.193029	0.9949894649807742

Tabela A.1: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = -0.5$  indicado na figura 4.23.

	$\gamma = 0$		
	$a * \exp(-bx)$		
Tempo t	a	b	r-squared
10	0.0492057	0.91679476	0.996767
35	0.0169294	0.55083502	0.992448
70	0.0047136	0.31936994	0.9997818653373647
140	0.00167181	0.18932966	0.9988697055445338
260	0.0005804	0.11315627	0.9945415282809953

Tabela A.2: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0$  indicado na figura 4.23.

$\gamma = 0.5$			
$a * \exp(-bx)$			
Tempo t	a	b	r-squared
10	0.0807609	1.13196474	0.995433
35	0.0432063	1.13196474	0.989953
70	0.01910271	0.67556509	0.9975989279124664
140	0.16367915	0.18316887	0.9978449772719581
260	0.03665532	0.38965379	0.9977390706222011

Tabela A.3: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0.5$  indicado na figura 4.23.

## A.2 Modelo CCA com quimiotaxia

$\gamma = -0.5$				
$(a/c) * ((x - b)/c) * \exp(-(a/c) * (x - b))$				
Tempo t	a	b	c	r-squared
10	418.31131963	5.34539511	1643.37237304	0.9994521359141172
35	8.65237215e+02	2.45761103e+00	1.84516904e+04	0.9966385742204428
70	1.71931534e+03	9.39784347e+00	7.02186115e+04	0.9934597521484875
140	3.07923288e+03	2.15946516e+01	2.21352574e+05	0.9784869779843995
260	5.20419324e+03	4.77010938e+01	6.13368976e+05	0.9385893230716484

Tabela A.4: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = -0.5$  indicado na figura 4.25.

$\gamma = 0$				
$(a/c) * ((x - b)/c) * \exp(-(a/c) * (x - b))$				
Tempo t	a	b	r-squared	
10	3.28067619e+02	-1.32785280e+00	2.65973768e+03	0.9992050535886569
35	1.19007999e+03	1.43011603e+00	3.58202019e+04	0.9970958963432904
70	2.11504150e+03	1.09377157e+01	1.02429141e+05	0.9917162120252172
140	3.51382565e+03	2.23697364e+01	2.84034819e+05	0.9816810766344267
260	5.76890038e+03	4.85697718e+01	7.42910962e+05	0.9426583369210806

Tabela A.5: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0$  indicado na figura 4.25.

$\gamma = 0.5$				
$(a/c) * ((x - b)/c) * \exp(-(a/c) * (x - b))$				
Tempo t	a	b	c	r-squared
10	164.4331653	-2.84138823	583.94268431	0.9999076719030815
35	8.22615856e+02	5.24168427e-01	1.10540756e+04	0.998869737070881
70	1.31456092e+03	-7.16413740e+00	4.10211735e+04	0.995766199090706
140	2.57838083e+03	2.92161554e+00	1.54410957e+05	0.9873153410351952
260	4.50854747e+03	1.93534412e+01	4.78809235e+05	0.9560568758566382

Tabela A.6: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0.5$  indicado na figura 4.25.

$\gamma = 0.5$				
$a * (x * (-b)) + c$				
Tempo t	a	b	c	r-squared
35	7.01485058e-03	2.18213590e+00	1.95411927e-05	0.999956228689293
70	4.65946671e-03	2.28383841e+00	2.14241428e-06	0.9998829992159751
140	3.11685290e-03	2.48312852e+00	-2.10810036e-06	0.9998221077642271
260	2.10919713e-03	2.74260001e+00	-1.67156838e-06	0.9996682660749088

Tabela A.7: Parâmetros do ajuste (linhas tracejadas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0.5$  indicado na figura 4.25.

### A.3 CCA com replicação, morte, desprendimento e quimiotaxia

$\gamma = -0.5$				
$a * \exp(-bx)$				
Tempo t	a	b		r-squared
10	0.02740347	0.79173516		0.9985690844963943
Tempo t	$(a/c) * ((x - b)/c) * \exp(-(a/c) * (x - b))$			
	a	b	c	r-squared
35	2917.89159503	15.38871338	8359.41565883	0.9995570552113827
70	899.16839024	9.98359168	9919.04748679	0.9961822174565045
140	1.26907937e+03	3.31046194e+00	4.05852509e+04	0.9916967464805295
260	2.43476432e+03	1.09723766e+01	1.62668896e+05	0.978324743631976

Tabela A.8: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = -0.5$  indicado na figura 4.27.

$\gamma = -0.5$				
$a * (x ** (-b)) + c$				
Tempo t	a	b	c	r-squared
35	8.66548845e-03	1.63800211e+00	-2.43835729e-05	0.9995750310198224
70	2.87597178e-03	1.58696728e+00	1.68014532e-05	0.9998068645777349
140	3.16286278e-04	1.61625613e+00	8.56291260e-06	0.9996437991175308
260	6.33423647e-05	2.40851750e+00	1.15838556e-06	0.9874075287467682

Tabela A.9: Parâmetros do ajuste (linhas tracejadas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = -0.5$  indicado na figura 4.27.

$\gamma = 0$				
$a * exp(-bx)$				
Tempo t	a	b		r-squared
10	0.00666061	0.423428		0.924580
Tempo t	$(a/c) * ((x - b)/c) * exp(-(a/c) * (x - b))$			
	a	b	c	r-squared
35	1006.19585701	11.2918997	8174.34119455	0.9986543035956361
70	9.34191598e+02	-9.06016826e+00	2.52658402e+04	0.9932709850302925
140	2.05512179e+03	-3.36057242e+00	1.20563397e+05	0.9901591866288584
260	3.85983071e+03	1.74232174e+01	3.96689199e+05	0.9660625635652209

Tabela A.10: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0$  indicado na figura 4.27.

$\gamma = 0$				
$a * (x ** (-b)) + c$				
Tempo t	a	b	c	r-squared
35	5.16899876e-03	1.77983545e+00	2.05182122e-05	0.999862588585176
70	1.59919325e-03	1.79023238e+00	9.17432980e-06	0.9999689822747321
140	2.40174275e-04	2.03613122e+00	2.05552342e-06	0.9989925960632587
260	3.39926034e-05	2.07934999e+00	2.22513732e-07	0.9918218578000512

Tabela A.11: Parâmetros do ajuste (linhas tracejadas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0$  indicado na figura 4.27.

$\gamma = 0.5$				
$a * exp(-bx)$				
Tempo t	a	b		r-squared
10	0.01751981	0.7461456		0.9985949918260509
Tempo t	$(a/c) * ((x - b)/c) * exp(-(a/c) * (x - b))$			
	a	b	c	r-squared
35	269.91129254	-2.98622826	1019.83016024	0.9998323609792943
70	1.12938429e+03	5.76442730e+00	7.99512756e+03	0.9991865585018221
140	9.57155808e+02	-1.13536619e+01	1.86704679e+04	0.9947040226030173
260	1.89208663e+03	-1.72179901e+01	8.19316580e+04	0.9849584462080385

Tabela A.12: Parâmetros do ajuste (linhas contínuas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0.5$  indicado na figura 4.27.

	$\gamma = 0.5$			
	$a * (x * (-b)) + c$			
Tempo t	a	b	c	r-squared
35	2.20683752e-02	2.38647291e+00	2.31948232e-05	0.999987489016845
70	1.42348435e-02	2.25100705e+00	1.67687293e-05	0.9999438313760612
140	9.92113743e-03	2.24886333e+00	7.13212018e-06	0.9999896528313438
260	7.42594581e-03	2.28477100e+00	1.11207562e-06	0.9999869500389816

Tabela A.13: Parâmetros do ajuste (linhas tracejadas em vermelho) do gráfico com  $\gamma = 0.5$  indicado na figura 4.27.