

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica

ÍTALO JOSÉ LIMA DE SOUSA

Modelos Celulares nas Criptas do Cólon: Análise e Implementação Numérica

Campinas 2024 Ítalo José Lima de Sousa

Modelos Celulares nas Criptas do Cólon: Análise e Implementação Numérica

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Matemática Aplicada.

Orientador: Giuseppe Romanazzi

Este trabalho corresponde à versão final da Dissertação defendida pelo aluno Ítalo José Lima de Sousa e orientada pelo Prof. Dr. Giuseppe Romanazzi.

> Campinas 2024

Ficha catalográfica Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Biblioteca do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica Ana Regina Machado - CRB 8/5467

 Sousa, Ítalo José Lima de, 2000-Modelos celulares nas criptas do cólon : análise e implementação numérica / Ítalo José Lima de Sousa. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.
 Orientador: Giuseppe Romanazzi. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.
 1. Criptas do cólon. 2. Análise numérica. 3. Modelos matemáticos. I. Romanazzi, Giuseppe, 1976-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Cellular models in colon crypts : numerical analysis and amplementation Palavras-chave em inglês: Colon crypts Numerical analysis Mathematical models Área de concentração: Matemática Aplicada Titulação: Mestre em Matemática Aplicada Banca examinadora: Giuseppe Romanazzi [Orientador] Marcos Eduardo Ribeiro do Valle Mesquita Regina Célia Cerqueira de Almeida Data de defesa: 16-08-2024 Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a) - ORCID do autor: https://orcid.org/0009-0007-9147-7742 - Currículo Lattes do autor: https://lattes.cnpq.br/0570887596421907

Dissertação de Mestrado defendida em 16 de agosto de 2024 e aprovada

pela banca examinadora composta pelos Profs. Drs.

Prof(a). Dr(a). GIUSEPPE ROMANAZZI

Prof(a). Dr(a). MARCOS EDUARDO RIBEIRO DO VALLE MESQUITA

Prof(a). Dr(a). REGINA CÉLIA CERQUEIRA DE ALMEIDA

A Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria de Pós-Graduação do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

Este trabalho é dedicado às crianças adultas que, quando pequenas, sonharam em se tornar cientistas.

Agradecimentos

Começo agradecendo a Deus por ter me concedido saúde, sabedoria e força para realizar os estudos durante este curso, por ter derramado bênçãos na minha vida nesses 2 anos e meio, e por ter colocado grandes pessoas na minha vida durante essa longa caminhada. Agradeço à minha mãe, Marlene Almiralice Lima de Sousa, e ao meu pai, Gerson Gomes de Sousa, que sempre me ensinaram o caminho dos estudos e fizeram de tudo para que eu não me desviasse. Com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida. De forma especial, agradeço à minha namorada, Nathália Caroline Costa Mesquita Pinto. Só nós sabemos o que passamos juntos. Mesmo à distância, você sempre continuou a me dar amor, carinho e apoio em todas as minhas decisões. Te amo muito.

Agradeço aos meus irmãos Jefferson Saylon Lima de Sousa e Gerson Gomes de Sousa Júnior, que são exemplos, principalmente para a minha vida acadêmica, e sempre me ajudaram e incentivaram. À minha amiga de longas datas Jessiara Bravos Alves, aos meus amigos José Adson Reis Santos e Lucas Vinícius da Silva, que dividiram quarto comigo durante todo esse processo, e a todos os amigos que o IMECC proporcionou.

Não poderia deixar de agradecer ao Prof. Dr. Felix Silva Costa, que traçou junto comigo o caminho das pedras e me incentivou a fazer o mestrado nesta instituição. Agradeço pela orientação, dedicação e paciência. Também gostaria de expressar minha gratidão ao meu orientador de Mestrado, o Prof. Dr. Giuseppe Romanazzi, à UNICAMP e à FAPEMA.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, bem como da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) - Código de Financiamento BM-06193/22.

"Não vos amoldeis às estruturas deste mundo, mas transformai-vos pela renovação da mente, a fim de distinguir qual é a vontade de Deus: o que é bom, o que Lhe é agradável, o que é perfeito. (Bíblia Sagrada, Romanos 12, 2)

Resumo

Este trabalho se concentra na modelagem das dinâmicas celulares nas criptas do cólon, com ênfase em modelos baseados em células. Inicialmente, realizamos uma análise abrangente do Cellular Potts Model (CPM) e do Cell-Centre Voronoi Tesselation Model (VT), ambos pertencentes à categoria de modelos discretos baseados em células. Nossa exploração inclui a implementação e simulação desses modelos, abordando a reorganização celular sem proliferação ou diferenciação em uma cripta, considerando a Hipótese de Adesão Celular Diferenciada e as preferências regionais de três grupos de células presentes na cripta. Além disso, desenvolvemos um modelo de simulação que combina a abordagem discreta dos modelos baseados em células com o rigor das equações diferenciais dos modelos contínuos celulares, denominado Modelo Celular Híbrido (MCH). Este modelo é parte principal dos resultados desta pesquisa e representa um avanço significativo na compreensão de um possível cenário de proliferação celular "anormal" dentro de uma única cripta representada em uma superfície bidimensional.

Palavras-chave: Criptas do Cólon. Dinâmica Celular. Modelos Celulares.

Abstract

This study focuses on modeling the cellular dynamics within colon crypts, emphasizing cell-based models. Initially, we provide a comprehensive analysis of the Cellular Potts Model (CPM) and the Cell-Centre Voronoi Tesselation Model (VT), both of which belong to the category of discrete cell-based models. Our investigation includes the implementation and simulation of these models, addressing cellular reorganization without proliferation or re-specification in a crypt, considering the Differential Adhesion Hypothesis and the regional preferences of three groups of cells within the crypt. Furthermore, we developed a simulation model that combines the discrete approach of cell-based models with the rigor of differential equations from continuous cellular models, termed the Hybrid Cellular Model (HCM). This model, developed as part of the results of this research, represents a significant advancement in understanding potential scenarios of "abnormal" cellular proliferation within a single crypt represented on a two-dimensional surface.

Keywords: Colon Crypts. Cellular Dynamics. Cellular Models.

Lista de ilustrações

Figura 1 –	Imagem endoscópica de uma cripta no epitélio do cólon. Foram marcadas as regiões das três famílias principais de células da cripta: stem (células tronco), differentiating ou semi-differentiated (células semi diferenciadas)	
	e fully differentiated (células totalmente diferenciadas)	17
Figura 2 $-$	Fluxograma do Algoritmo de Metropolis	32
Figura 3 $-$	Um exemplo de Diagrama de Voronoi, com pontos geradores, escolhidos	
	aleatoriamente.	38
Figura 4 $-$	Ilustração da região de dominância	40
Figura 5 $$ –	Sobreposição de um Diagrama de Voronoi (em preto) e a Triangulação	
	de Delaunay (em vermelho)	42
Figura 6 $-$	Figura (a) Triangulação de Delaunay e Figura (b) Triangulação Delaunay	
	com os círculos circunscritos representados. $\ldots \ldots \ldots \ldots \ldots$	44
Figura 7 $-$	Imagem endoscópica das criptas no epitélio do cólon . \ldots . \ldots .	48
Figura 8 $-$	Diagrama indicando a simplificação geométrica e as coordenadas uti-	
	lizadas em nosso modelo. Aproximamos a cripta por uma superfície	
	cilíndrica que por conveniência de modelagem computacional "desenro-	
	lamos" em um retângulo com lados periódicos	49
Figura 9 $-$	Simulação da Adesão diferenciada na cripta colônica, Modelo CPM.	
	As células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são	
	representadas pelas cores: verde, azul e amarelo, respectivamente. A	
	figura $9(a)$ representa a configuração inicial da cripta, as figuras $9(b)$,	
	9(c), 9(d), 9(e) e 9(f) é a evolução da cripta ao longo do tempo, sendo	
	feitas 10, 100, 250, 500 e 1000 iterações, respectivamente	54
Figura 10 –	Simulação da Adesão diferenciada na cripta colônica, Modelo VT. As	
	células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são repre-	
	sentadas pelas cores: verde, azul e amarelo, respectivamente. A figura	
	10(a) representa a configuração inicial da cripta, as figuras $10(b)$, $10(c)$,	
	10(d), $10(e) e 10(f)$ é a evolução da cripta ao longo do tempo, sendo	
	feitas 10, 100, 250, 500 e 1000 iterações, respectivamente	58
Figura 11 –	Representação do domínio Ω de uma cripta obtido como descrito na	
	Figura 8 do Capítulo 4. Em particular o lado Γ_3 coincide com o lado	
	Γ_4 , Γ_1 representa o fundo da cripta e Γ_2 o topo da cripta	62
Figura 12 –	Exemplo de uma Malha de Elementos Finitos usando elementos trian-	
	gulares que é o caso das nossas implementações	67

Figura 13 –	Figura 13(a) Malha de elementos Finitos e 13(b) Representação Gráfica da interface entre os nós da malha de elementos finitos e as regiões celulares na geometria do modelo VT. Os nós da malha na figura 13(a) são os centros dos quadrados na figura 13(b), que são usados no Algoritmo 6 para determinar os valores das densidades contínuas.	79
Figura 14 –	Representação Gráfica da função ξ .	84
Figura 15 –	Representação gráfica das funções: α_B , β_{AB} , β_{BC}	86
Figura 16 –	Resultados da simulação do Caso Normal. Os resultados a seguir es- tão organizadas da seguinte forma: As figuras (a), (b), (c), (d) e (e) representam respectivamente, as condições iniciais para C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e a velocidade v no tempo inicial, $t = 0$. A partir desses dados iniciais o modelo Híbrido inicia todo o seu processo, onde o resultado final é descrito nas figuras (f), (g), (h), (i) e (j) que são respectivamente C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e velocidade v no tempo final, $t = 1$ hora. O Modelo Híbrido realiza um total de 100 iterações, sendo que a cada passagem no domínio discreto, são realizadas 100 iterações no VT. Ao final, é apresentado a representação final no VT das células na figura (k), onde as células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores:	
	verde, azul e amarelo, respectivamente	87
Figura 19 –	Representação gráfica de α_B	90
Figura 20 –	Resultados da simulação do Caso Anormal 1. Os resultados a seguir estão organizadas da seguinte forma: As figuras (a), (b), (c), (d) e (e) representam respectivamente, as condições iniciais para C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e a velocidade v no tempo inicial, $t = 0$. A partir desses dados iniciais o modelo Híbrido inicia todo o seu processo, onde o resultado final é descrito nas figuras (f), (g), (h), (i) e (j) que são respectivamente C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e velocidade v no tempo final, $t = 1$ hora. O Modelo Híbrido realiza um total de 100 iterações, sendo que a cada passagem no domínio discreto, são realizadas 100 iterações no VT. Ao final, é apresentado a representação final no VT das células na figura (k), onde as células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores:	
	verde, azul e amarelo, respectivamente	91

Lista de tabelas

Tabela 1 –	Representação descritiva da distribuição de células usando o modelo
	CPM. Cada um dos sítios da rede com o mesmo índice de célula
	(indicado por um número) pertence a uma célula específica. Neste
	exemplo temos 15 células, cada uma localizada em 4 sítios e as cores
	verde, azul e amarelo representam respectivamente as células: stem,
	semi-differentiated e fully differentiated
Tabela 2 –	Parâmetros do modelo CPM
Tabela 3 –	Parâmetros do modelo VT
Tabela 4 –	Outros parâmetros do modelo Híbrido
Tabela 5 –	Erro e taxa de convergência em função do tamanho dos elementos 100

Lista de algoritmos

Algoritmo 1 – Algo	oritmo de Metropolis Potts Model.	33
Algoritmo 2 – Algo	oritmo de Metropolis Modificado (MMA).	36
Algoritmo 3 – Algo	pritmo CPM Implementação	53
Algoritmo 4 – Algo	oritmo VT Implementação	57
Algoritmo 5 – Inte	gração Contínuo-Celular	78
Algoritmo 6 – Inte	gração Celular-Contínuo	79
Algoritmo 7 – O M	Iodelo Celular Híbrido (MCH)	80

Sumário

In	trodι	ıção
1	Um	a Breve Análise dos Modelos Matemáticos nas Criptas do Cólon 20
	1.1	Modelos de Compartimento
	1.2	Modelos Contínuos
	1.3	Modelos baseado em Células
2	Cell	ular Potts Model (CPM) 24
	2.1	Modelo de Ising
	2.2	Modelo de Potts
	2.3	Fundamentos essenciais para compreender a dinâmica do Modelo CPM \ldots 27
		2.3.1 Hipótese de Adesão Celular Diferenciada
		2.3.2 Método de Monte Carlo
		2.3.3 Algoritmo de Metropolis
		2.3.3.1 Algoritmo de Metropolis aplicado ao modelo de Potts (MPM) 33
	2.4	O Modelo CPM
3	Cell	-Centre Voronoi Tesselation Model (VT)
	3.1	Fundamentos essenciais para compreender a dinâmica do Modelo VT \ldots 37
		3.1.1 Tesselação de Voronoi
		3.1.2 Triangulação de Delaunay
	3.2	O Modelo VT
4	Imp	lementação e Simulação dos Modelos CPM e VT nas Criptas 47
	4.1	Modelando a Adesão Celular
		4.1.1 CPM
		4.1.2 VT
		4.1.3 Análise e Discussão dos Resultados
		4.1.3.1 Modelo CPM (Cellular Potts Model)
		4.1.3.2 Modelo VT (Cell-Centre Voronoi Tesselation Model) \ldots 59
		4.1.3.3 Comparação entre os modelos
5	Mo	delo Celular Híbrido (MCH)
	5.1	Modelo contínuo espacial
	5.2	O Método de Elementos Finitos (FEM)
		5.2.1 O Método de Elementos Finitos aplicado ao modelo contínuo 66
		5.2.1.1 Método de Galerkin aplicado a equação da pressão em (5.3) 67
		5.2.1.2 Método de Galerkin aplicado a equação de C_A em (5.3) 69
		5.2.1.3 Método de Galerkin aplicado a equação de C_B em (5.3) 72
		5.2.1.4 Determinação de C_C a partir de C_A e C_B
	5.3	O Software FEniCS

	5.4	Descri	ção do M	lodelo Celular Híbrido e determinação dos parâmetros do	
		model	0		77
	5.5	Simula	ações do l	Modelo Celular Híbrido (MCH)	80
		5.5.1	Caso No	rmal	81
		5.5.2	Casos A	normais	90
			5.5.2.1	Anormalidade 1 - Mudança na taxa de proliferação α_B e	
				velocidade celular	90
			5.5.2.2	Anormalidade 2 - Modificação do Input das condições	
				iniciais $C_A \in C_B$	94
	5.6	Conve	rgência d	o método de elementos finitos no Modelo Contínuo	98
6	Con	sideraç	ões Fina	is	02

REFERÊNCIAS		•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	1	04	F
-------------	--	---	---	---	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	---	---	---	---	---	----	---

Introdução

Modelos celulares têm sido amplamente utilizados para investigar o comportamento e a dinâmica das células em diversos contextos biológicos. Nesse cenário pode-se destacar o estudo da dinâmica das células nas criptas do cólon, estruturas encontradas no revestimento interno do intestino grosso em formato de cavidades, distribuídas quase uniformemente no epitélio do cólon (ver Figura 1). Essas criptas são responsáveis pela renovação contínua das células epiteliais do cólon, desempenhando assim um papel fundamental na manutenção da saúde intestinal. Estudos (OSBORNE, 2015), (PINHO, 2009) reconhecem que o Câncer Colorretal (CRC), um dos tumores malignos mais comuns no mundo ocidental (World Health Organization, 2018), pode potencialmente originar-se nessas criptas. Devido a essa característica, há um crescente interesse no estudo da dinâmica celular intrínseca a essas estruturas.

Figura 1 – Imagem endoscópica de uma cripta no epitélio do cólon. Foram marcadas as regiões das três famílias principais de células da cripta: stem (células tronco), differentiating ou semi-differentiated (células semi diferenciadas) e fully differentiated (células totalmente diferenciadas).



Fonte: (CHANDRASINGHE, 2018)

Existem diferentes tipos de modelos celulares que podem ser aplicados para simular a dinâmica da população celular nas criptas do cólon. Cada tipo de modelo possui suas características e níveis de complexidade, permitindo abordar diferentes aspectos do comportamento celular e da dinâmica das criptas. Esses modelos podem ser divididos em dois grupos principais: "on-lattice" e "off-lattice". Os modelos "on-lattice" são baseados em uma malha ou rede regular, em que as células são posicionadas em sítios ou locais específicos da malha. Cada célula ocupa um sítio ou coleção de sítios a depender do modelo e interage apenas com as células vizinhas em posições adjacentes. Esses modelos são particularmente úteis para simular processos em que a geometria e a organização espacial das células são importantes, como proliferação, migração e interações locais. Por outro lado, os modelos "off-lattice" são caracterizados pela ausência de uma malha regular. Nesses modelos, as células são representadas como entidades individuais que possuem posições e interagem umas com as outras de forma livre, sem restrições estritas de vizinhança fixa. Isso permite que as células se movam e interajam em um ambiente contínuo, simulando com maior fidelidade a natureza dinâmica e a heterogeneidade dos tecidos multicelulares.

No âmbito da modelagem das dinâmicas celulares nas criptas do cólon ambos os tipos de modelos celulares foram utilizados nas últimas décadas (ALMET et al., 2020). Em particular podemos referenciar o modelo on-lattice Cellular Potts Model (CPM) (GRANER; GLAZIER, 1992) e o modelo off-lattice Cell-centre model Voronoi tessellation (VT) (MEINEKE; POTTEN; LOEFFLER, 2001). Uma recente comparação entre modelos on-lattice e off-lattice para testar algumas propriedades tumorais ao nível celular foi desenvolvida no trabalho (OSBORNE et al., 2017) que utilizando uma única plataforma computacional Chaste (MIRAMS et al., 2013) conseguiu analisar o mesmo problema de dinâmica celular com os vários modelos.

O processo de carcinogênese, ou seja, o conjunto de eventos que ocorrem no organismo e levam ao desenvolvimento do câncer respeita uma sequência de passos: iniciação, promoção, progressão e invasão (FEARON; VOGELSTEIN, 1990). Ao longo desse trabalho busca-se focar somente no passo de iniciação da carcinogênese onde as mutações ao nível celular estão presentes somente numa única cripta, que levam as células mutáveis também chamadas "anormais" a ter uma taxa de proliferação elevada que pode induzir uma deformação das paredes da cripta e do seu orifício.

De todo modo, com o objetivo de compreender detalhes específicos sobre a proliferação do câncer colorretal, este trabalho se dedica ao estudo de modelos celulares nas criptas do cólon, concentrando-se na simulação de um cenário potencial de proliferação celular "anormal" dentro de uma única cripta representada como uma superfície bidimensional. Para isso, nos aprofundamos com detalhes em dois modelos: o CPM (modelo de células em rede "on-lattice") e o VT (modelo fora da rede "off-lattice"). A escolha desses dois modelos se baseia na necessidade de explorar diferentes abordagens para a simulação da interação celular, permitindo assim uma análise comparativa abrangente dos processos envolvidos. Além disso, como parte essencial do projeto, inspirados em trabalhos anteriores (OLIVEIRA; ROMANAZZI, 2022), reconhecemos a necessidade de desenvolver um Modelo Híbrido que combine elementos contínuos e celulares, visto que informações complementares de ambas as abordagens são essenciais para uma representação mais precisa e abrangente da dinâmica celular nas criptas. Esse Modelo Híbrido é desenvolvido ao acoplar o modelo VT com um sistema de equações diferenciais, representando três tipos de células que desempenham funções específicas dentro de uma cripta. Esse sistema de equações diferenciais é resolvido em diferentes instantes do tempo, contribuindo para uma análise mais abrangente da proliferação celular em um contexto de uma cripta "anormal".

No Capítulo 1 é feita uma breve apresentação dos modelos de compartimento, modelos contínuos e modelos baseados em células, que são três possíveis abordagens utilizadas no estudo das criptas.

Já no Capítulo 2, há a apresentação e discussão sobre o Cellular Potts Model (CPM), que é um tipo de modelo baseado em células bastante utilizado para investigar as propriedades celulares nas criptas.

O Capítulo 3 é dedicado à exposição de outro modelo baseado em células, o Cell-Centre Voronoi Tesselation Model (VT), que desempenha um papel significativo na compreensão e na análise dos fenômenos abordados neste trabalho principalmente por permitir uma representação celular um pouco mais realista do que o CPM.

Na sequência, o Capítulo 4 fica encarregado de apresentar a implementação e simulação dos modelos CPM e VT para um caso de auto reorganização celular na ausência de proliferação ou diferenciação dentro de uma cripta, assumindo que as células presentes na cripta têm preferências por certas regiões e que a Hipótese de Adesão Celular Diferenciada é satisfeita.

Por fim, o Capítulo 5 apresenta o desenvolvimento do Modelo Celular Híbrido (MCH), que integra o modelo celular VT com um sistema de equações diferenciais. Este sistema de equações diferenciais descreve a densidade celular de três tipos distintos de células em cada instante de tempo, permitindo uma análise mais detalhada e dinâmica do funcionamento das criptas.

1 Uma Breve Análise dos Modelos Matemáticos nas Criptas do Cólon

No estudo das criptas, encontramos três abordagens principais utilizando modelos matemáticos, cada uma com sua própria perspectiva. Os Modelos de Compartimento (TOMLINSON; BODMER, 1995) investigam como as células interagem dentro das criptas, sem se preocupar com sua localização espacial específica. Por outro lado, os Modelos Contínuos" (BYRNE; DRASDO, 2009) recorrem a sistemas de equações diferenciais para mapear as quantidades de interesse em todos os pontos do tecido. Já os Modelos baseado em Células" (MEINEKE; POTTEN; LOEFFLER, 2001) se concentram na representação das células individuais, assumindo que o movimento celular pode ser explicado por um conjunto limitado de forças, concentrações de proteínas ou por outras variáveis em pontos específicos do domínio. Neste Capítulo, vamos conhecer um pouco mais essas abordagens de modelagem e suas implicações.

1.1 Modelos de Compartimento

Esses modelos analisam diferentes populações de células, como por exemplo as "stem", "semi-differentiated" e "fully differentiated", que são possíveis tipos de células dentro de uma cripta, interagem umas com as outras. Em vez de modelar o comportamento de células individuais, os modelos de compartimento descrevem o comportamento geral das populações celulares. Eles usam relações de recorrência e rastreiam a contagem de células em cada compartimento ao longo do tempo. Uma das simplificações desses modelos é que eles não levam em consideração a localização espacial específica das células dentro da cripta. Isso significa que eles não modelam a estrutura detalhada da cripta, mas se concentram nas dinâmicas populacionais. Através dos modelos de compartimento, são analisadas, por exemplo, três principais características: "proliferação sustentada", "resistência à apoptose" e "imortalidade replicativa", centrando-se na alteração das três populações celulares consideradas. A introdução de mutações é representada pela modificação dos parâmetros de taxa, permitindo uma simulação precisa e informativa do processo de mutação (KERSHAW et al., 2013).

Os modelos de compartimento têm desempenhado um papel fundamental na busca por uma compreensão mais profunda de distúrbios como o câncer colorretal (CRC). Pesquisas, como as realizadas por Britton, Wright e Murray (1982), e o trabalho de Boman et al. (2001), têm destacado a superprodução de células-tronco (stem cells) como um fator causal importante no desenvolvimento do CRC. Alguns outros modelos posteriores direcionaram sua atenção para a dinâmica da população de células em trânsito, explorando a complexidade desse processo, como o realizado por Garbo et al. (2010).

Um exemplo notável é o modelo desenvolvido por Boman et al. (2008), que adota uma abordagem minuciosa ao dividir o sistema em 81 compartimentos distintos, cada um representando uma geração celular separada. Esses compartimentos são, por sua vez, compostos por subcompartimentos que englobam células em fases específicas do ciclo celular. Uma característica marcante desse modelo é a variação das taxas de transição da fase S (estágio do ciclo celular em que ocorre a síntese de DNA, crucial para a replicação celular), escolhidas para refletir os dados experimentais disponíveis. Essas taxas variam ao longo da extensão da cripta, evidenciando a heterogeneidade do processo de divisão celular. A mitose, nesse contexto, é um evento assimétrico, no qual uma célula da geração g se divide para dar origem a duas células-filhas, uma pertencente à geração g e outra à geração g+1. Essa estrutura de compartimentalização permite uma análise da contribuição de fenômenos como a superpopulação celular e o encurtamento da fase do ciclo celular para o desenvolvimento inicial de tumores. De maneira intrigante, os resultados sugerem que a desregulação dos mecanismos da fase S no compartimento das células-tronco pode desempenhar um papel crucial na iniciação do processo tumoral.

Uma limitação dos modelos de compartimento é que eles podem não capturar totalmente as nuances das interações celulares em um contexto espacial, dessa forma, não conseguem incorporar a informação espacial necessária para estudar processos como "invasão tecidual" e "metástase" (KERSHAW et al., 2013). Em criptas reais, as células estão organizadas em camadas e têm interações locais complexas que podem influenciar seu comportamento.

1.2 Modelos Contínuos

Os modelos contínuos, por outro lado, adotam uma abordagem matemática mais ampla, descrevendo as interações celulares em um contexto espacial contínuo. Isso permite uma análise mais detalhada da distribuição de células e substâncias ao longo do tecido intestinal. Embora alguns exemplos 1D utilizem equações diferenciais ordinárias (EDOs), como é o caso de (EDWARDS; CHAPMAN, 2007), os modelos contínuos empregam comumente sistemas de equações diferenciais parciais para descrever as quantidades de interesse em todos os pontos do domínio e vários autores têm contribuído para o desenvolvimento e aplicação desses modelos.

Em um exemplo específico, temos um modelo espacial contínuo baseado em EDPs, que determina a densidade e a pressão de adesão célula-célula de células completamente diferenciadas e células de trânsito proliferativas em uma única cripta (OLIVEIRA; ROMANAZZI, 2022). Com o uso desse modelo é possível analisar como diferentes posições da anormalidade no tecido afetam a evolução do processo de desenvolvimento do câncer colorretal. Além de ser possível também modelar como células anormais caracterizadas por proliferação excessiva podem levar à deformação das criptas, que pode ocorrer antes do aparecimento do câncer. O trabalho sugere ainda que é possível entender onde as células anormais estão agindo, observando o orifício deformado e as paredes das criptas, o que pode ser útil para forçar os medicamentos alvo a agirem em regiões específicas do epitélio do cólon, a fim de bloquear a formação do câncer colorretal ou reduzir o seu crescimento.

Outro exemplo é o modelo desenvolvido por Murray e colaboradores (MURRAY et al., 2011b), um modelo contínuo 1D da cripta saudável. Este modelo demonstrou ser compatível com dados experimentais existentes sobre as velocidades celulares. O modelo assume simetria em relação ao eixo longitudinal da cripta e utiliza uma equação de difusão não linear para descrever a evolução da densidade celular, incorporando um termo de fonte que representa a proliferação celular, mas com cessação de proliferação acima de uma altura limite específica.

Além desses exemplos podemos explorar também o modelo contínuo 2D (OS-BORNE et al., 2010). Neste modelo, a lei de Darcy desempenha um papel fundamental como uma relação constitutiva que descreve o movimento das células em resposta a um gradiente de pressão gerado pela proliferação celular. Essa representação, combinada com uma equação conservativa de balanço de massa, permite caracterizar o fluxo celular impulsionado pela pressão em toda a extensão do domínio. A proliferação celular é incorporada por meio de um termo de fonte que varia espacialmente, enquanto o domínio é concebido como sendo cilíndrico e abriga duas populações distintas de células, separadas por uma interface móvel. Vale destacar que a variação da viscosidade relativa, que representa a resistência ao movimento celular, entre essas duas populações, demonstrou ter um impacto significativo nas propriedades da interface, revelando a complexidade desse fenômeno (KERSHAW et al., 2013).

1.3 Modelos baseado em Células

Os modelos discretos ou modelos baseado em células que foram escolhidos para serem o foco principal desse trabalho permitem testar hipóteses específicas sobre o comportamento das células e como fatores ambientais ou genéticos podem influenciá-lo. Diferentemente dos modelos contínuos, que tratam o tecido como um meio contínuo, os modelos celulares se concentram na representação de células individuais e suas interações.

Como mencionado anteriormente esses modelos se enquadram em duas classes principais: on-lattice, nos quais as células são confinadas para se mover dentro de uma malha específica, e modelos off-lattice, onde tais restrições são suspensas. Basicamente para os modelos on-lattice as regras para atualização da rede são definidas pelo usuário e envolvem considerações como: definir a vizinhança de uma célula e, portanto, os locais próximos para os quais uma célula pode se mover, bem como definir a probabilidade de uma célula se dividir ou se mover em uma determinada direção. Para os modelos off-lattice as células têm maior liberdade de movimento e interação e as regras variam entre os modelos.

A pesquisa sobre a dinâmica das criptas intestinais e o desenvolvimento de modelos baseados em células começou a ganhar destaque nas últimas décadas. Esses modelos têm como objetivo entender como as células dentro das criptas intestinais se comportam, se reproduzem e interagem umas com as outras. Um dos primeiros modelos notáveis nesse campo foi desenvolvido por Loeffler e colaboradores na década de 1980 (LOEFFLER et al., 1986), (LOEFFLER et al., 1988). Eles criaram modelos de criptas intestinais tratandoas como uma grade em 2D, o que implicava em várias simplificações não realistas. No entanto, esses modelos ajudaram a estabelecer as bases para pesquisas futuras. Modelos mais realistas começaram a surgir com base no trabalho de Glazier e Graner em 1992 e 1993 (GRANER; GLAZIER, 1992), (GLAZIER; GRANER, 1993), que desenvolveram o chamado Cellular Potts Model (CPM). Esse modelo foi uma inovação, pois levou em consideração a adesão celular e a dinâmica de rearranjo das células devido a diferenças nas propriedades de adesão. O CPM se baseou em princípios da mecânica estatística, especificamente no modelo de spin ferromagnético de Potts, e permitiu simulações do comportamento celular. Além disso, houve o desenvolvimento de outros modelos espaciais, como os baseados em redes de Voronoi e Delaunay (MEINEKE; POTTEN; LOEFFLER, 2001), que ajudaram a capturar características de geometria celular em 2D e 3D. A seguir, nos Capítulos 2 e 3 conheceremos ainda mais detalhes sobre os modelos CPM e VT.

2 Cellular Potts Model (CPM)

O presente Capítulo tem como foco a apresentação do Cellular Potts Model (CPM), amplamente reconhecido por seu papel nos estudos relacionados à morfogênese e à dinâmica de tecidos biológicos. Esse modelo desempenha um papel significativo na simulação da dinâmica celular nas criptas do cólon. Neste Capítulo, vamos explorar os fundamentos teóricos subjacentes a esse modelo e suas estratégias de implementação.

2.1 Modelo de Ising

O Cellular Potts Model foi desenvolvido a partir do modelo de Ising, um modelo da física estatística usado para descrever comportamentos magnéticos em materiais ferromagnéticos. Proposto por Wilhelm Lenz ao seu orientando Ernst Ising em 1920, o modelo foi solucionado para uma estrutura unidimensional por Ising em 1924 e para uma rede quadrada (2D) por Lars Onsager em 1944 (ONSAGER; HEMMER; HOLDEN, 1996). O modelo de Ising surgiu como uma resposta para compreender a transição de fase de segunda ordem, que se manifesta quando materiais ferromagnéticos são aquecidos e perdem suas características magnéticas distintivas (ISING, 1925). A ideia central do modelo de Ising é representar cada átomo ou íon magnético em um material como um dipolo magnético, um "spin". Cada spin desse interage com seus spins vizinhos, o que significa que eles podem influenciar uns aos outros. Essas interações são descritas em termos de uma energia que depende da orientação dos spins adjacentes. No modelo, esses spins assumem a forma mais simples possível, que não é particularmente realista, de variáveis escalares σ_i que podem assumir apenas dois valores ± 1 . Na situação mais simples, todas as interações têm a mesma força, representada por J, e ocorrem exclusivamente entre spins que ocupam sítios adjacentes na rede. A trajetória evolutiva do sistema é delineada por uma dinâmica que adota as propriedades inerentes ao processo de Markov de balanceamento detalhado e ergodicidade (ROSA; PIRES; DORIA, 2020). Isso assegura ao sistema que seu curso de desenvolvimento conduz a estados de equilíbrio, delineados com precisão pela distribuição de Boltzmann. Esses conceitos são explorados em maior detalhe na Seção 2.3. No contexto do modelo de Ising, na ausência de qualquer campo magnético externo, o Hamiltoniano que representa a energia total do sistema é definido da seguinte maneira (NEWMAN; BARKEMA, 1999):

$$H = -J \sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_i \sigma_j.$$
(2.1)

A notação $\langle i, j \rangle$ é utilizada para denotar que os sítios i e j que surgem na soma são sítios vizinhos. A inclusão do sinal negativo nessa notação é uma convenção estabelecida, servindo apenas para determinar o sinal do parâmetro de interação J. Com os sinais mantidos conforme convencionados, um valor positivo de J implica que os spins têm uma tendência intrínseca a se alinharem uns com os outros. Esse comportamento é característico de um modelo ferromagnético, no qual os spins buscam uma orientação paralela. Por outro lado, se o valor de J for negativo, isso resulta em um modelo antiferromagnético, no qual os spins têm uma preferência por se alinharem de forma antiparalela, apontando em direções opostas. Essa escolha de sinais desempenha um papel fundamental na determinação do comportamento do sistema e é essencial para distinguir entre modelos ferromagnéticos e antiferromagnéticos, destacando a riqueza de fenômenos magnéticos que podem ser explorados através da Hamiltoniana de Ising.

A base da dinâmica do Modelo de Ising é a aplicação do Algoritmo de Metropolis, para decidir se um spin deve ser alterado e, em caso afirmativo, como ele deve ser alterado. Esse Algoritmo leva em consideração a variação de energia que ocorreria como resultado da mudança do spin.

Adicionalmente, pode-se introduzir um campo magnético externo B acoplado aos spins. A Hamiltoniana assume então a forma:

$$H = -J \sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_i \sigma_j - B \sum_i \sigma_i.$$
(2.2)

Nesse cenário, os spins têm uma tendência intrínseca de alinhar-se na mesma direção do campo externo. Eles são positivos quando B > 0 e negativos quando B < 0. Esse alinhamento é uma resposta à influência do campo magnético externo sobre seu comportamento, uma busca pela harmonia com o ambiente magnético circundante. Além disso, pode-se introduzir um campo magnético variável espacialmente no Hamiltoniano, tendo assim:

$$H = -J \sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_i \sigma_j - \sum_i B_i \sigma_i.$$
(2.3)

O Hamiltoniano do modelo é formulado de tal forma que os spins adjacentes têm uma tendência a se alinhar na mesma direção, o que representa a interação magnética favorável entre eles. Por outro lado, os spins antiparalelos têm uma energia mais alta, representando a tendência de spins opostos se repelirem. A minimização do Hamiltoniano no contexto do Modelo de Ising significa encontrar a configuração mais estável e de menor energia dos spins magnéticos em um material. Isso equivale a encontrar a disposição dos spins que minimiza a energia total do sistema. Em temperaturas baixas, o sistema tende a se magnetizar, ou seja, todos os spins tendem a alinhar na mesma direção para minimizar a energia. No entanto, em temperaturas mais elevadas, o sistema pode se tornar desordenado, com os spins apontando em direções aleatórias (NEWMAN; BARKEMA, 1999). Devido à sua simplicidade, o Modelo de Ising tem ampla aplicação no tratamento estatístico de sistemas físicos, sendo considerado um dos modelos mais importantes na física estatística.

2.2 Modelo de Potts

A extensão conceitual do modelo de Ising apresentada por Potts (POTTS, 1952), em vez de dar apenas dois estados possíveis para os spins, permite que cada spin possa ter q estados diferentes, onde q é um número inteiro positivo. Cada estado é associado a um valor de energia e, assim como no modelo de Ising, os spins interagem com seus vizinhos mais próximos. A motivação por trás da extensão proposta por Potts foi desenvolver uma generalização que se encaixaria melhor com uma variedade de fenômenos físicos, abrindo as portas para a modelagem de sistemas mais complexos.

O modelo de Potts, originalmente idealizado para investigar processos de difusão relacionados à energia de superfície em contextos não biológicos, revelou-se uma ferramenta surpreendentemente versátil. Ele se destacou ao desvendar a evolução temporal em cenários tão diversos quanto a mudança no tamanho médio dos grãos durante o recozimento de agregados policristalinos (HAESSNER, 1978), (ANDERSON et al., 1984) e experimentos envolvendo metais e espumas líquidas (GLAZIER; ANDERSON; GREST, 1990), (WEAIRE et al., 1991). Mas o alcance do modelo de Potts não se limitou a esse domínio. Sua aplicabilidade se estendeu ao campo biológico, onde se mostrou capaz de replicar com precisão o desenvolvimento de organismos complexos, como o mofo mucilaginoso Dictyostelium discoideum (SAVILL; HOGEWEG, 1997) e o crescimento de tecidos (DRASDO; KREE; MCCASKILL, 1995). No cerne desse modelo reside a representação de um material puro, onde as interações entre "células", representadas como spins, são quantificadas por meio de energias de ligação. Ligações entre spins distintos recebem uma energia J, enquanto ligações entre spins semelhantes são energeticamente favoráveis, com uma energia 0. Essa descrição é formalizada pelo Hamiltoniano, que encapsula as contribuições energéticas das interações entre os spins. O Hamiltoniano pode ser escrito da seguinte forma:

$$H = -J \sum_{\langle i,j \rangle} \delta(\sigma_i, \sigma_j), \qquad (2.4)$$

onde $\delta(\sigma_i, \sigma_j)$ representa a função delta de Kronecker, que é igual a 1 se $\sigma_i = \sigma_j$ e 0 caso contrário. A soma é feita da mesma forma que no modelo de Ising e *J* segue sendo a energia de interação entre spins. No caso q = 2, o modelo de Potts é equivalente ao modelo de Ising, com uma constante aditiva no Hamiltoniano (NEWMAN; BARKEMA, 1999).

2.3 Fundamentos essenciais para compreender a dinâmica do Modelo CPM

2.3.1 Hipótese de Adesão Celular Diferenciada

É verdade que se células embrionárias de dois ou mais tipos histológicos entrarem em contato umas com as outras, elas poderão sofrer padrões espontâneos e reprodutíveis de rearranjo e classificação. Por exemplo, este processo pode permitir com que um tipo de célula seja envolvida por outro tipo de célula (OSBORNE et al., 2017). A Hipótese de Adesão Diferenciada, amplamente aceita na biologia celular, oferece uma compreensão fundamental desse fenômeno observado. Trata-se de um modelo termodinâmico no qual a interação entre as células ocorre por meio de uma energia de adesão superficial, que depende das moléculas de adesão nas membranas celulares. Assim, a hipótese de adesão diferenciada, afirma que as células tendem a preferir o contato com alguns tipos de células mais do que com outros devido à adesão intercelular diferencial específica de cada tipo (STEINBERG, 1970). A minimização dessa energia que pode ser considerada uma tensão superficial guia a evolução do sistema, nos agrupamentos celulares, as interfaces entre células de tipos distintos abrigam energias diversas, traduzidas em tensões superficiais. Essas tensões, por sua vez, têm o poder de influenciar a integração ou a segregação de diferentes tipos celulares. Em situações em que as tensões superficiais são negativas, células de diferentes tipos se misturam, enquanto tensões superficiais positivas impulsionam a segregação desses grupos celulares. Dessa forma, essas energias regem o equilíbrio entre a mistura e a segregação de tipos celulares distintos nos agregados celulares. Uma mistura de dois tipos hipotéticos, células claras e escuras foi apresentada no trabalho (GRANER, 1993) onde as tensões superficiais entre agregados celulares foram definidas matematicamente.

2.3.2 Método de Monte Carlo

Método de Monte Carlo, ou simulação de Monte Carlo, como também é conhecido, pode ser usado para descrever qualquer técnica que aproxima soluções para problemas quantitativos por meio de amostragem estatística. Suas aplicações são vastas, permeando diversas áreas do conhecimento, como Matemática, Física, Ciências Econômicas, Ciências Médicas e muitas outras. Quando cientistas trabalhavam no desenvolvimento da bomba atômica durante o projeto Manhattan na Segunda Guerra Mundial, eles se depararam com problemas complexos de física nuclear e termodinâmica que não podiam ser resolvidos por métodos analíticos convencionais. Para simular a difusão aleatória de nêutrons em materiais radioativos, Stanisław Ulam recorreu a simulações usando números aleatórios, reinventando os métodos de amostragem estatística de Fermi (NEWMAN; BARKEMA, 1999). Embora tenha chamado a atenção nesse período, a base conceitual do método já era familiar há bastante tempo. Há registros de que Lord Kelvin, muitos anos antes, empregou técnicas semelhantes ao Monte Carlo em suas análises das equações de Boltzmann (KEL-VIN, 1901). Isso demonstra que os fundamentos desse método já estavam presentes muito antes de sua formalização moderna. O método foi formalizado em 1949, em um artigo de Metropolis e Ulam sobre técnicas estatísticas para estudar equações integro-diferenciais. Esse artigo contém em seu título o primeiro uso do termo "Monte Carlo" para descrever esse tipo de cálculo. O nome Monte Carlo foi adotado porque as simulações de Monte Carlo compartilham uma característica fundamental com os jogos de cassino: a aleatoriedade. Ele foi cunhado por Nicholas Metropolis, que também foi um dos pioneiros na aplicação dessa abordagem à física estatística. Em 1953 junto com outros pesquisadores descreveu pela primeira vez a técnica de Monte Carlo que veio a ser conhecida como Algoritmo de Metropolis, sendo esse posteriormente conhecido como o mais utilizado nas simulações de Monte Carlo.

A essência do Método de Monte Carlo reside em criar uma simulação de um sistema físico, permitindo-nos deduzir suas propriedades termodinâmicas com base em suas características estatísticas. Seguindo as ideias em (NEWMAN; BARKEMA, 1999), pode-se dizer então que o objetivo usual na simulação de Monte Carlo aplicada a um sistema físico é o cálculo de um valor esperado $\langle A \rangle$ para um sistema em equilíbrio de alguma quantidade observável A. Em sistemas muito pequenos, o método mais apropriado para calcular essa expectativa é determinar a média da quantidade de interesse em todos os estados μ do sistema, levando em consideração o peso de cada estado determinado pela distribuição de probabilidade de Boltzmann correspondente:

$$\langle A \rangle = \frac{\sum_{\mu} A_{\mu} e^{-\beta E_{\mu}}}{\sum_{\mu} e^{-\beta E_{\mu}}}.$$
(2.5)

onde E_{μ} é a energia do estado μ , $\beta = \frac{1}{KT}$, onde T é a característica física do sistema, Ka constante de Boltzmann e Z a função de partição do sistema definida como $\sum_{\mu} e^{-\beta E_{\mu}}$ (JENSEN, 2003). Em sistemas maiores, o melhor que pode-se fazer é calcular a média $\langle A \rangle$ em algum subconjunto dos estados, uma vez que calcular $\langle A \rangle$ para todos os estados pode se tornar impraticável, o que pode resultar em imprecisões nos cálculos. Utilizando as técnicas de Monte Carlo um subconjunto dos estados é escolhido aleatoriamente a partir de alguma distribuição de probabilidade p_{μ} especificada. Assim, supondo que são escolhidos M desses estados a estimativa da quantidade A agora é dada por:

$$A_M = \frac{\sum_{i=1}^{M} A_{\mu_i} p_{\mu_i}^{-1} e^{-\beta E_{\mu_i}}}{\sum_{j=1}^{M} p_{\mu_j}^{-1} e^{-\beta E_{\mu_j}}}.$$
(2.6)

Este A_M é denominado o estimador de A. Perceba que, a medida que o número M de estados aumenta, A_M se torna uma estimativa cada vez melhor de $\langle A \rangle$. Para escolher os M estados de tal forma que A_M seja um bom estimador de A, ou seja, escolher a distribuição de probabilidade p_{μ} adequada, os Métodos de Monte Carlo utilizam a ideia chamada de amostragem por importância, que é a técnica de selecionar os estados importantes dentre um grande número de possibilidades (NEWMAN; BARKEMA, 1999). A forma mais comum de amostragem por importância que a maioria dos Algoritmos utiliza é a de tentar obter uma amostra dos estados do sistema em que a probabilidade de qualquer um em particular aparecer é proporcional ao seu peso de Boltzmann. A estratégia é descrita melhor a seguir.

Amostragem por importância: Selecionamos os M estados de acordo com a probabilidade de um estado específico μ ser escolhido, representada por:

$$p_{\mu} = \frac{1}{Z} e^{-\beta E_{\mu}},\tag{2.7}$$

que é a distribuição de probabilidade para os estados no caso de um sistema termodinâmico em equilíbrio (SALINAS, 2005) denominada por Distribuição de Boltzmann ou Distribuição Canônica. Dessa forma, o estimador para $\langle A \rangle$, conforme definido na equação 2.6, simplificase para:

$$A_M = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M A_{\mu_i}.$$
 (2.8)

Note que um estimador para A pode ser uma média aritmética. Entretanto, ainda falta determinar um método preciso para selecionar os M estados de forma que cada um deles contribua com sua probabilidade de Boltzmann apropriada. Em (NEWMAN; BARKEMA, 1999) é utilizado um mecanismo conhecido como "Processo de Markov" sendo a solução padrão para esse problema.

Processo de Markov: Podemos entender um processo de Markov como um mecanismo que, partindo de um sistema no estado μ , gera um novo estado ν para esse sistema. Essa geração é realizada de maneira aleatória, o que significa que não produzirá o mesmo estado ν a cada vez que começa com o estado inicial μ . A probabilidade de transição de μ para ν , denotada como $P(\mu \rightarrow \nu)$, é o fator que determina a chance desse processo gerar ν a partir de μ . Para ser considerado um verdadeiro processo de Markov, todas as probabilidades de transição precisam obedecer a duas condições fundamentais:

- (i) Elas não devem variar com o tempo.
- (*ii*) Devem depender exclusivamente das características dos estados atuais $\mu \in \nu$, não sendo influenciadas por quaisquer outros estados pelos quais o sistema possa ter passado anteriormente.

As probabilidades de transição também devem satisfazer as condições:

$$\sum_{\nu} P(\mu \to \nu) = 1. \tag{2.9}$$

$$P(\mu \to \nu) \ge 0. \tag{2.10}$$

O processo de Markov é selecionado de forma a garantir que, ao ser executado por um tempo suficientemente longo, a partir de qualquer estado do sistema, ele eventualmente gere uma sequência de estados cujas probabilidades seguem a distribuição de Boltzmann (NEWMAN; BARKEMA, 1999). Esse processo, conhecido como "alcançar o equilíbrio", reflete precisamente o caminho que um sistema real percorre quando atinge o equilíbrio à temperatura ambiente. Para alcançar esse objetivo, outras duas condições ao processo de Markov, além das mencionadas anteriormente, chamadas de "ergodicidade" e "equilíbrio detalhado" são necessárias. Essas condições são fundamentais para garantir que o processo reproduza adequadamente as características do sistema em equilíbrio termodinâmico (NEWMAN; BARKEMA, 1999).

Ergodicidade: A condição de ergodicidade estabelece que podemos tornar algumas das probabilidades de transição do nosso processo de Markov iguais a zero, mas deve haver pelo menos um caminho de probabilidades de transição não nulas entre quaisquer dois estados que escolhermos. É um requisito fundamental, pois é essencial que o nosso processo de Markov possa atingir qualquer estado do sistema a partir de qualquer outro estado, desde que o executemos por um tempo suficientemente longo. Essa condição é crucial para alcançar o objetivo de gerar estados com suas probabilidades corretas de Boltzmann (NEWMAN; BARKEMA, 1999).

Equilíbrio detalhado ou Balanceamento detalhado: O equilíbrio detalhado descreve uma condição importante que deve ser satisfeita para que um sistema atinja o estado de equilíbrio termodinâmico. Essa condição é a que garante que é a distribuição de probabilidade de Boltzmann que é gerada após o sistema ter alcançado o equilíbrio, e não qualquer outra distribuição (NEWMAN; BARKEMA, 1999). Em termos simples, o equilíbrio detalhado afirma que, em um sistema físico, as taxas de transição entre diferentes estados devem ser as mesmas, independentemente de a transição ocorrer no sentido direto ou reverso. Em outras palavras, se um sistema pode fazer a transição de um estado μ para um estado ν com uma certa probabilidade, ele também deve ser capaz de fazer a transição de ν para μ com a mesma probabilidade. Assim como feito em (NEWMAN; BARKEMA, 1999) vamos estudar essa condição matematicamente. Considere a equação que governa a evolução de $w_{\mu}(t)$ que representa a probabilidade de que o sistema esteja no estado μ no tempo t.

$$\frac{dw_{\mu}(t)}{dt} = \sum_{\nu} [w_{\nu}(t)P(\nu \to \mu) - w_{\mu}(t)P(\mu \to \nu)].$$
(2.11)

No equilíbrio temos que $\frac{dw_{\mu}(t)}{dt} = 0$, isto é,

$$\sum_{\nu} [w_{\nu}(t)P(\nu \to \mu) - w_{\mu}(t)P(\mu \to \nu)] = 0, \qquad (2.12)$$

$$\sum_{\nu} w_{\nu}(t) P(\nu \to \mu) = \sum_{\nu} w_{\mu}(t) P(\mu \to \nu).$$
(2.13)

A equação (2.13) admite diversas soluções, mas segundo (NEWMAN; BAR-KEMA, 1999) a condição de equilíbrio estará assegurada se, ao examinarmos os termos da soma, verificarmos que eles se anulam mutuamente, um a um. Sendo assim, matematicamente a condição de equilíbrio detalhado é apresentada da seguinte forma:

$$w_{\mu}P(\mu \to \nu) = w_{\nu}P(\nu \to \mu). \tag{2.14}$$

Uma vez que o objetivo é garantir que a distribuição de equilíbrio seja a distribuição de Boltzmann, é evidente que deseja-se selecionar os valores de w_{μ} como sendo as probabilidades de Boltzmann, ou seja, $w_{\mu}(t) = p_{\mu}$. A condição de equilíbrio detalhado, portanto, estipula que as probabilidades de transição devem obedecer à seguinte relação:

$$\frac{P(\mu \to \nu)}{P(\nu \to \mu)} = \frac{p_{\nu}}{p_{\mu}} = e^{-\beta(E_{\nu} - E_{\mu})}.$$
(2.15)

Essa equação, juntamente com a condição de ergodicidade, estabelecem as diretrizes para a seleção das probabilidades de transição $P(\mu \rightarrow \nu)$. Ao atender a essas restrições, garante-se que a distribuição de equilíbrio dos estados no processo de Markov corresponderá à distribuição de Boltzmann.

2.3.3 Algoritmo de Metropolis

Dentro a classe dos métodos de Monte Carlo, um dos Algoritmos fundamentais é o Algoritmo de Metropolis. Ele desempenha um papel crucial na construção do Processo de Markov que representa o comportamento estatístico de sistemas complexos. O Algoritmo de Metropolis opera gerando configurações de acordo com a distribuição de Boltzmann, por meio de uma sequência de seleções aleatórias de transições entre estados. Esse processo é projetado de forma a assegurar que, ao final, a configuração atinja o equilíbrio desejado. Uma característica importante desse Algoritmo é a escolha das taxas de transição entre estados $\mu e \nu$, que obedecem a condição de equilíbrio detalhado e a egordicidade. Essas taxas são selecionadas de modo a priorizar as configurações mais prováveis, aumentando a probabilidade de ocorrência das grandezas de interesse. Em outras palavras, o Algoritmo de Metropolis restringe a busca a um subconjunto de configurações estacionárias que são energeticamente favoráveis, permitindo uma exploração eficiente do espaço de estados do sistema. Seguindo o Algoritmo, é fundamental que as probabilidades de transição satisfaçam:

$$P(\mu \to \nu) = \begin{cases} e^{-\beta(E_{\nu} - E_{\mu})} & \text{para } E_{\nu} - E_{\mu} > 0\\ 1 & \text{caso contrário} \end{cases}.$$
 (2.16)

Dessa forma, podemos compreender o funcionamento do Algoritmo de Metropolis da seguinte maneira: quando selecionamos um novo estado para o sistema, se esse novo estado apresentar uma energia igual ou menor à do estado atual, a transição é sempre aceita. No entanto, se o novo estado possuir uma energia superior à do estado atual, a aceitação da transição é uma possibilidade, determinada pela probabilidade mencionada anteriormente (ver Figura 2). Isso significa que, mesmo em estados de energia mais alta, ainda existe a chance de aceitar a transição, embora seja menos provável.





Fonte: Elaborado pelo autor

Mesmo que essa regra possa parecer contraintuitiva à primeira vista, o Algoritmo de Metropolis demonstrou ser altamente eficiente e eficaz na prática. Ele satisfaz o equilíbrio detalhado, uma condição crucial para garantir que a distribuição de equilíbrio do sistema seja a distribuição de Boltzmann correta. Como resultado, o Algoritmo de Metropolis se tornou uma possível escolha em uma ampla gama de estudos de Monte Carlo envolvendo modelos estatísticos simples ao longo das últimas quatro décadas (NEWMAN; BARKEMA, 1999).

2.3.3.1 Algoritmo de Metropolis aplicado ao modelo de Potts (MPM)

O Algoritmo de Metropolis aplicado ao modelo de Potts consiste nas seguintes etapas (DURAND; GUESNET, 2016): Selecione aleatoriamente um sítio da rede *i* (candidato), sendo σ_i seu valor. Selecione aleatoriamente um valor σ' (alvo) entre os *q* possíveis valores que o sítio pode ter. Calcule a mudança na energia resultante na alteração do valor do spin σ para σ' . Aceite a modificação do valor do spin com probabilidade $P(\sigma \rightarrow \sigma') = min(1, e^{-\beta \Delta H})$. Para facilitar o entendimento (ver Algoritmo 1).

Algoritmo 1 – Algoritmo de Metropolis Potts Model.

```
1 for passo \leftarrow 1 to Quantidade de MCS do
 \mathbf{2}
         Calcule o Hamiltoniano no estado atual, H_0;
        Selecione aleatoriamente um sítio i na rede, com valor \sigma_i;
 3
        Selectione aleatoriamente um valor \sigma'_i entre os q possíveis valores;
 \mathbf{4}
         Altere a configuração para que o sítio i agora tenha o valor \sigma'_i;
 \mathbf{5}
        Calcule o Hamiltoniano no novo estado, H_1;
 6
        if \Delta H = H_1 - H_0 \leq 0 then
 \mathbf{7}
             Aceitar a mudança;
 8
        end
 9
        else
10
             Avalie p = e^{\frac{-\Delta H}{T}};
\mathbf{11}
             Amostar um número a \in [0, 1);
12
             if a < p then
\mathbf{13}
                  Aceitar a mudança;
14
             end
\mathbf{15}
             else
\mathbf{16}
                  Volte a configuração anterior
17
             end
\mathbf{18}
         end
19
20 end
```

2.4 O Modelo CPM

O Cellular Potts Model (CPM), foi proposto inicialmente por Graner e Glazier (GRANER; GLAZIER, 1992), é um modelo computacional usado para simular a morfogênese e a dinâmica de tecidos biológicos. Ele é baseado no modelo de Potts, que, como já foi apresentado, é uma generalização do modelo de Ising, com a capacidade de representar diferentes tipos de células e suas interações. Graner e Glazier estavam interessados em testar a hipótese de adesão diferenciada e generalizaram o modelo de Potts para fazer seu estudo. Na sua generalização incluíram o conceito de célula, em substituição ao domínio. Em uma abordagem simplificada, podemos imaginar uma malha ou rede em que cada ponto anteriormente representava uma entidade identificada por um spin. No entanto, agora, em vez de pontos individuais, regiões contíguas com o mesmo índice (spin) passam a representar uma unidade, que chamaremos de célula. É fundamental observar que essa "célula" não precisa ser uma entidade biológica; pode ser uma bolha de ar, uma gotícula de água ou qualquer outro objeto com uma estrutura semelhante à de células. Portanto, estamos considerando diferentes tipos de células em um contexto mais amplo. Assim, a motivação por trás desse modelo está relacionada à hipótese de adesão diferenciada entre essas entidades, sejam elas biológicas ou não. Para testar essa hipótese, Graner e Glazier introduziram uma energia de interação que depende dos tipos de células em contato umas com as outras. No entanto, para descrever completamente essas células, a energia de interação por si só não é suficiente. Uma das restrições possíveis que podem ser adicionadas ao modelo está relacionada ao volume das células. Isso é particularmente relevante no contexto de células biológicas, que possuem um volume específico que não deve ser significativamente alterado. Para abordar essa questão, os pesquisadores se inspiraram em um modelo anterior, o modelo de espumas de Wejchert, Weaire e Kermode (WEJCHERT; WEAIRE; KERMODE, 1986). Esse modelo introduziu a ideia de restrições ao volume das células. Assim, o Cellular Potts Model pode ser formulado para levar em consideração não apenas as interações entre os diferentes tipos de células, mas também as restrições de volume que garantem que as células mantenham características específicas, como tamanho e forma, durante as simulações. Esse modelo oferece uma maneira interessante de explorar fenômenos relacionados à adesão e ao comportamento de células e estruturas celulares em diversos contextos. Dessa forma, um possível hamiltoniano do Cellular Potts Model pode ser definido da seguinte maneira:

$$H = \sum_{\langle i,j \rangle} J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j)) (1 - \delta(\sigma_i, \sigma_j)) + \sum_{\sigma} \lambda_{\text{Vol}}(\tau) (v(\sigma) - V_t(\tau(\sigma)))^2.$$
(2.17)

O primeiro termo de H representa a energia de contato, aqui temos uma soma sobre os pares de sítios de rede $i \in j$ e a notação $\langle i, j \rangle$ é utilizada para denotar que são sítios vizinhos. A função $J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j))$ mede a interação entre os spins $\sigma_i \in \sigma_j$ após a aplicação τ nos spins, onde $\tau(\sigma)$ é o tipo associado. É importante destacar que um grupo g de spins σ com o mesmo índice define uma célula, sendo que o tamanho de cada grupo g pode ser escolhido de acordo com a preferência do usuário na implementação. Temos também que, $\delta(\sigma_i, \sigma_j)$ é a delta de Kronecker que verifica se os spins $\sigma_i \in \sigma_j$ são diferentes. Se eles forem diferentes, o termo contribui para a energia total. O segundo termo da definição de H é uma energia de volume que depende do volume de todas as células. A expressão $(v(\sigma) - V_t(\tau(\sigma)))^2$ mede o desvio ao quadrado entre o volume atual $v(\sigma)$ de cada célula e o volume alvo $V_t(\tau(\sigma))$ após a aplicação das transformações τ . Esse termo penaliza desvios do volume alvo ao quadrado, indicando a energia associada a esses desvios. Por fim o termo $\lambda_{\text{Vol}}(\tau)$ determina o peso do desvio na energia.

O processo de evolução do sistema no modelo CPM ocorre em etapas discretas, denominadas "passos de Monte Carlo (MCS)" usando o Algoritmo de Metropolis modificado (MMA) (ver Algoritmo 2). O Algoritmo MMA como o nome sugere é uma adaptação do Algoritmo de Metropolis aplicado ao modelo de Potts (MPM) (ver Algoritmo 1) (ANDERSON; CHAPLAIN; REJNIAK, 2007), (NEWMAN; BARKEMA, 1999). Essa adaptação é feita, pois o Algoritmo MPM permite a formação de um valor de sítio diferente daqueles em sua vizinhança. Em termos científicos o Algoritmo oferece a capacidade de induzir nucleação espontânea (DURAND; GUESNET, 2016). Sendo que em sistemas celulares reais cada célula deve estar conectada de forma contígua, essa abordagem é uma escolha ruim para representar fielmente esses sistemas. Dessa forma, para adaptar o Algoritmo de Metropolis (MPM) e evitar a nucleação, conforme proposto por Graner Glazier (GRANER; GLAZIER, 1992), (GRANER, 1993), e subsequentemente adotado na maioria das literaturas científicas, faz-se uma modificação no terceiro passo onde ao invés de selecionar aleatoriamente um valor σ' (alvo) entre os q possíveis valores de sítio agora seleciona-se aleatoriamente um sítio na lista de vizinhos do sítio candidato. Essa modificação específica do Algoritmo de Metropolis (MMA) visa preservar a conectividade entre células, garantindo que as células do sistema CPM permaneçam contíguas, em conformidade com as características dos sistemas biológicos celulares reais.

Algoritmo 2 – Algoritmo de Metropolis Modificado (MMA).

```
1 for passo \leftarrow 1 to Quantidade de MCS do
 \mathbf{2}
        Calcule o Hamiltoniano no estado atual, H_0;
        Selectione aleatoriamente um sítio i na rede, com valor \sigma_i;
 3
        Selecione aleatoriamente um sítio j com valor \sigma'_i da lista de vizinhos do sítio i
 4
         candidato;
        Altere a configuração para que o sítio i agora tenha o valor \sigma'_i;
 5
        Calcule o Hamiltoniano no novo estado, H_1;
 6
       if \Delta H = H_1 - H_0 \leq 0 then
 7
            Aceitar a mudança;
 8
        end
 9
       else
\mathbf{10}
            Avalie p = e^{\frac{-\Delta H}{T}};
11
            Amostar um número a \in [0, 1);
\mathbf{12}
            if p > a then
13
                Aceitar a mudança;
\mathbf{14}
            end
15
            else
16
                Volte a configuração anterior
17
            end
18
        end
19
20 end
```

A minimização da energia H é uma maneira de representar o comportamento biológico das células, pois as células tendem a se organizar de maneira a minimizar seu estado energético, buscando configurações mais estáveis. De acordo com (DURAND; GUESNET, 2016) a razão principal para usar a taxa de aceitação de Metropolis no penúltimo passo é de que, dessa forma, a evolução temporal média da configuração segue a relação aristotélica de força e velocidade ou a superamortecida: $v \propto \nabla H$ (ANDERSON; CHAPLAIN; REJNIAK, 2007).

A expressão exata da Hamiltoniana H pode variar consideravelmente dependendo do contexto da aplicação. Para ilustrar, considere processos como a adesão entre células, a influência da pressão hidrostática, a movimentação direcionada por gradientes químicos (quimiotaxia) e a migração influenciada por gradientes de substâncias aderentes (haptotaxia). Cada um desses componentes pode ser incorporado na formulação da função de energia H, contribuindo para a compreensão das dinâmicas e dos comportamentos observados em diferentes sistemas biológicos (IZAGUIRRE et al., 2004). Portanto, a função de energia H é uma ferramenta versátil que pode ser adaptada para representar uma variedade de processos e fenômenos biológicos.
3 Cell-Centre Voronoi Tesselation Model (VT)

Ao longo deste Capítulo, exploraremos as bases teóricas que sustentam o Cell-Centre Model baseado na Tesselação de Voronoi, conhecido como modelo VT, compreendendo os princípios matemáticos que o governam, como a formação das regiões de Voronoi, a conectividade celular, a força de interação entre as células e a dinâmica da população celular.

3.1 Fundamentos essenciais para compreender a dinâmica do Modelo VT

3.1.1 Tesselação de Voronoi

A Tesselação de Voronoi ou Diagrama de Voronoi como também é conhecido, foi nomeado em homenagem ao matemático russo Georgy Fedoseevich Voronoy, (1868-1908), e desempenha um papel fundamental na divisão do espaço em regiões distintas, cada uma delas associada a um ponto de origem específico. O conceito de Tesselação de Voronoi no qual Georgy Voronoy em meados do século XIX trabalhou usava como base o estudo de Johann Peter Gustav Lejeune Dirichlet o que faz, até hoje, também serem chamados de tesselações de Dirichlet (DIRICHLET, 1850) (VORONOI, 1908). Dirichlet havia estudado partições do espaço induzidas por pontos de grade inteira como sítios para Diagramas de Voronoi, conhecidas como "células de Dirichlet". Ele estava principalmente interessado em resolver problemas relacionados a formas quadráticas e seguia as ideias de Kepler que havia introduzido as "Tesselações de Voronoi" geradas por grades inteiras enquanto estudava as formas de flocos de neve e o problema do empacotamento mais denso de esferas. Além de Kepler, René Descartes também utilizou uma ideia similiar para verificar que a distribuição da matéria no universo forma vórtices centrados em estrelas fixas (LIEBLING; POURNIN, 2012). Ainda antes do trabalho de Georgy Voronoy, durante o surto de cólera de 1854 em Londres, o médico britânico John Snow com um conceito semelhante ao usado por Voronoy, concluiu que a maioria das pessoas que morreram na epidemia de cólera em Soho, distrito de Londres, moravam mais perto da bomba de água de Broad Street do que de qualquer outra bomba, mostrando assim a relação entre a água consumida e o surto da doença (JOHNSON, 2008).

Uma definição intuitiva para a Tesselação de Voronoi em um plano pode ser apresentado como em (OKABE; BOOTS; SUGIHARA, 2000) da seguinte forma. Primeiramente, considere um conjunto de pelo menos dois pontos distintos $P = \{p_1, \dots, p_n\}$ dispostos no plano euclidiano. A ideia fundamental é que cada ponto no plano pertence à região de Voronoi de um dos pontos de referência dados em P, onde a região de Voronoi de um ponto p_i é definida como o conjunto de todos os pontos no plano que estão mais próximos de p_i do que de qualquer outro ponto em P. Isso cria uma divisão do espaço em regiões onde cada região é dominada por um único ponto gerador apresentado no conjunto P. As regiões resultantes são abrangentes e cobrem completamente toda a área do plano, pois cada localização é atribuída a pelo menos um membro do conjunto P. Os pontos que são equidistantes de dois ou mais pontos p_i formam a fronteiras dessas regiões. Regiões vizinhas se sobrepõem apenas nas suas fronteiras. Com isso, o conjunto das regiões forma uma tesselação, pois é coletivamente exaustivo e mutuamente exclusivo, exceto pelas fronteiras. Essa tesselação é geralmente chamada de Diagrama de Voronoi, (ver Figura 3), e as regiões que compõem o Diagrama de Voronoi são denominadas polígonos de Voronoi.

Figura 3 – Um exemplo de Diagrama de Voronoi, com pontos geradores, escolhidos aleatoriamente.



Fonte: Elaborado pelo autor

Definição 3.1 (Região e Tesselação de Voronoi). Seja $P = \{p_1, \ldots, p_n\} \subseteq \mathbb{R}^2$ pontos distintos, onde $n \in \mathbb{N}, n \ge 2$, com coordenadas cartesianas $(x_{11}, x_{12}), \ldots, (x_{n1}, x_{n2})$. Definimos $V(p_i)$ a região de Voronoi do ponto p_i como segue:

$$V(p_i) = \{ p \in \mathbb{R}^2 \mid ||p - p_i|| \leq ||p - p_j|| \quad \forall \ j \neq i \},$$
(3.1)

Esta região é também chamada polígono de Voronoi associado a p_i (ou o polígono de Voronoi de p_i).

Em 3.1 usamos a norma euclidiana $d(p, p_i) = ||p - p_i|| = \sqrt{(x_1 - x_{i1})^2 + (x_2 - x_{i2})^2}$. O conjunto dado por:

$$\mathcal{V} = \{V(p_1), ..., V(p_n)\}$$
(3.2)

é a Tesselação de Voronoi gerada por P (ou o Diagrama de Voronoi de P). Chamamos p_i de ponto gerador ou gerador do i-ésimo polígono de Voronoi, às vezes também chamado de sítio de tesselação. O conjunto $P = \{p_1, ..., p_n\}$ é chamado de conjunto gerador da Tesselação de Voronoi V. De forma concisa, costuma-se abreviar \mathcal{V}_i para $\mathcal{V}(p_i)$. Além disso, quando se quer enfatizar as coordenadas do ponto gerador podemos usar $\mathcal{V}(x_{i1}, x_{i2})$.

Um detalhe importante na Definição 3.1, é que a equação (3.1) é estabelecida usando o símbolo \leq , em vez de <. Isso implica que um polígono de Voronoi é, de fato, um conjunto fechado. De forma alternativa, (OKABE; BOOTS; SUGIHARA, 2000) também define um polígono de Voronoi como:

$$V^{o}(p_{i}) = \{ p \in \mathbb{R}^{2} \mid ||p - p_{i}|| < ||p - p_{j}|| \forall j \neq i \},$$
(3.3)

isso é, sendo um conjunto aberto. No nosso contexto vamos sempre trabalhar com um polígono de Voronoi como um conjunto fechado, uma abordagem conveniente e realista devido às características das células e do ambiente em que estão inseridas.

De acordo com a Definição 3.1 a Tesselação de Voronoi consiste do conjunto que contém todas as regiões definidas como a equação (3.1). Observamos que cada uma dessas regiões são polígonos em \mathbb{R}^2 , e os seus vértices são também identificados como os vértices da tesselação. Como um polígono pode ser definido em termos de semiplanos, podemos alternativamente considerar a Tesselação de Voronoi em termos de semiplanos. Para isso vamos utilizar a linha que bissecta perpendicularmente o segmento $\overline{p_i p_j}$ que une dois pontos geradores $p_i \in p_j$ e a denotamos por $b(p_i, p_j)$. Como um ponto em $b(p_i, p_j)$ está equidistante dos pontos geradores $p_i \in p_j$, podemos descrever $b(p_i, p_j)$ para cada $i \neq j$:

$$b(p_i, p_j) = \{ p \in \mathbb{R}^2 \mid ||p - p_i|| = ||p - p_j|| \}.$$
(3.4)

A mediatriz divide o plano em dois semiplanos e fornece:

$$H(p_i, p_j) = \{ p \in \mathbb{R}^2 \mid ||p - p_i|| \le ||p - p_j|| \}.$$
(3.5)

Este semiplano $H(p_i, p_j)$ é denominado região de dominância de p_i sobre p_j . Obviamente, na região de dominância $H(p_i, p_j)$, a distância até o gerador p_i é menor ou igual à distância até o gerador p_j , portanto, a distância de um ponto p na interseção das regiões em relação ao gerador p_i é menor ou igual à distância de p ao gerador p_j , (ver Figura 4).



Figura 4 – Ilustração da região de dominância.

Fonte: Elaborado pelo autor

Assim, podemos então, descrever a região de Voronoi associada a p_i na forma de uma intersecção de conjuntos que representam os semiplanos.

Proposição 3.1. Seja $P = \{p_1, \ldots, p_n\} \subseteq \mathbb{R}^2$, onde $2 \leq n < \infty$, com coordenadas cartesianas $(x_{11}, x_{12}), \ldots, (x_{n1}, x_{n2})$ ou vetores de localização x_1, x_2, \ldots, x_n , satisfazendo $x_i \neq x_j$ para $i \neq j, i, j \in I_n = \{1, \ldots, n\}$. O conjunto interseção $\bigcap_{j \in I_n \setminus \{i\}} H(p_i, p_j)$ coincide com a região de Voronoi definida em 3.1 que é a região de Voronoi $V(p_i)$.

Note que $H(p_i, p_j)$ é um semiplano limitado por uma reta, portanto, V(P) é sempre convexa. Pode-se facilmente estender a Definição 3.1 e proposição 3.1 para o espaço euclidiano de m dimensões.

Definição 3.2. Seja $P = \{p_1, \ldots, p_n\} \subseteq \mathbb{R}^m$, onde $2 \leq n < \infty$, com coordenadas cartesianas $(x_{11}, x_{12}), \ldots, (x_{n1}, x_{n2})$ ou vetores de localização x_1, x_2, \ldots, x_n , satisfazendo $x_i \neq x_j$ para $i \neq j, i, j \in I_n = \{1, \ldots, n\}$. Chamamos a região,

$$V(p_i) = \{x \mid ||x - x_i|| \le ||x - x_j|| \text{ para } j \ne i, j \in I_n\}$$
(3.6)

$$= \bigcap_{j \in I_n \setminus \{i\}} H(p_i, p_j) \tag{3.7}$$

de poliedro de Voronoi associado a p_i , e o conjunto $\mathcal{V}(P) = \{V(p_1), \ldots, V(p_n)\}$ de Diagrama de Voronoi m-dimensional gerado por P, onde $H(p_i, p_j)$ é dado pela equação (3.5) para $p_i, p_j \in \mathbb{R}^m$.

Uma apresentação visual de um Diagrama de Voronoi m-dimensional se torna difícil quando $m \ge 4$. Formalmente, chamamos as fronteiras de um Diagrama de Voronoi m-dimensional de faces de Voronoi.

3.1.2 Triangulação de Delaunay

As contribuições de Voronoi não se limitaram apenas aos Diagramas de Voronoi. No mesmo artigo (VORONOI, 1908) em que trabalhou essas estruturas, ele também estudou as tesselações duais associadas que eventualmente foram chamadas de triangulações de Delaunay. O termo "Triangulação de Delaunay" é uma homenagem ao matemático russo Boris Nikolaevich Delaunay (1890-1980), que contribuiu significativamente para o desenvolvimento da teoria geométrica subjacente a essa construção. A Triangulação de Delaunay é um conceito bastante estudado na matemática e envolve a criação de um conjunto de triângulos a partir de um conjunto de pontos em um plano, garantindo que nenhum ponto esteja dentro do círculo circunscrito a qualquer triângulo. Boris Delaunay estudou profundamente essa tesselação e suas propriedades, e suas contribuições ajudaram a estabelecer a base para o estudo moderno dessa estrutura e sua relação com os Diagramas de Voronoi.

A seguir, podemos descrever uma Triangulação de Delaunay a partir de um Diagrama de Voronoi. Imagine um cenário onde temos um Diagrama de Voronoi, que representa regiões definidas por um número finito de pelo menos três pontos geradores não alinhados. O que fazemos é conectar todos os pares de pontos geradores cujas regiões de Voronoi compartilham um lado da fronteira. Isso cria uma segunda divisão do espaço em regiões. Agora, se essa segunda divisão consistir apenas em triângulos, determinamos a Triangulação de Delaunay. Caso contrário, quando ainda temos outras formas geométricas, determinamos a pré-triangulação de Delaunay. Para transformar essa pré-triangulação em uma verdadeira Triangulação de Delaunay, dividimos as formas geométricas não triangulares em triângulos, utilizando segmentos de linha que conectam os vértices e não se cruzam. Isso resulta em uma triangulação completa, que também pode ser chamada de Triangulação de Delaunay. De maneira mais formal temos a seguinte definição (OKABE; BOOTS; SUGIHARA, 2000):

Definição 3.3 (Triangulação de Delaunay). Seja $\mathcal{V}(P)$ um Diagrama de Voronoi gerado por um conjunto de n pontos distintos, onde $3 \leq n < \infty$ e $P = \{p_1, \ldots, p_n\} \subset \mathbb{R}^2$, com a condição de não colinearidade satisfeita, ou seja, os pontos em P não estão na mesma linha; seja também $Q = \{q_1, \ldots, q_{n_v}\}$ o conjunto dos n_v vértices de Voronoi em \mathcal{V} , e $x_1^i, \ldots, x_{k_i}^i$ os vetores de localização dos k_i pontos geradores cujos polígonos de Voronoi compartilham um vértice q_i . O conjunto:

$$\mathcal{T}(P) = \{T_1, \dots, T_{n_v}\},\tag{3.8}$$

 $com T_i$ dado por:

$$T_i = \left\{ x \in \mathbb{R}^2 \mid x = \sum_{j=1}^{k_i} \lambda_j x_j^i, onde \sum_{j=1}^{k_i} \lambda_j = 1, \lambda_j \ge 0, j = 1, \dots, k_i \right\}$$
(3.9)

denominado como Triangulação de Delaunay de $\mathcal{T}(P)$ associado a P, sempre que todos os pontos em P têm um grau de conectividade $k_i = 3$, para todo $i \in I_{n_v} = \{1, \ldots, n_v\}$. Agora, se existe pelo menos um ponto com grau de conectividade $k_i \ge 4$, chamamos o conjunto $\mathcal{T}(P)$ de pré-triangulação de Delaunay. Para os casos em que $k_i \ge 4$, divide-se $T_i \ em \ k_i - 2$ triângulos usando segmentos de linha que não se cruzam, e denotamos os triângulos resultantes como $T_1^i, \ldots, T_{k_i-2}^i$. Note que, para $k_i = 3, T_{k_i-2}^i = T_1^i = T_i$, ou seja, quando o grau de conectividade k_i de um ponto é igual a 3, não é necessário realizar a subdivisão dos triângulos porque eles são idênticos ao triângulo original T, sendo assim, eles já formam a Triangulação de Delaunay desejada.

De acordo com a definição anterior, podemos descrever um triângulo de Delaunay (ver Figura 5) como um conjunto fechado que inclui sua fronteira. As arestas desses triângulos são comumente chamadas arestas de Delaunay. Especificamente, quando uma aresta de Delaunay é compartilhada por dois triângulos de Delaunay, a denominamos de aresta de Delaunay interna. Caso contrário, quando não é compartilhada, a chamamos de aresta de Delaunay externa. Quando o conjunto $\mathcal{V}(\mathcal{P})$ não é degenerado, podemos estabelecer uma correspondência única entre as arestas de Voronoi e as arestas de Delaunay (OKABE; BOOTS; SUGIHARA, 2000). Isso significa que o número de arestas de Voronoi em $\mathcal{T}(P)$ é o mesmo que o número de arestas de Voronoi em $\mathcal{V}(\mathcal{P})$. Ao contrário das arestas de Voronoi, todas as arestas de Delaunay são finitas e os pontos finais de uma aresta de Delaunay são chamados de vértices de Delaunay. É importante observar que cada vértice de Delaunay corresponde a um ponto gerador de $\mathcal{V}(\mathcal{P})$, e, portanto, o conjunto de vértices de Delaunay em $\mathcal{T}(P)$ é dado por P.

Figura 5 – Sobreposição de um Diagrama de Voronoi (em preto) e a Triangulação de Delaunay (em vermelho).



Fonte: Elaborado pelo autor

Sendo que a triangulação é uma concepção geométrica essencialmente bidimensional, a definição de uma Triangulação de Delaunay se aplica inicialmente ao espaço \mathbb{R}^2 . No entanto, podemos generalizar essa noção para um espaço euclidiano de m dimensões qualquer assim como feito em (OKABE; BOOTS; SUGIHARA, 2000).

Definição 3.4 (Generalização de 3.3 em \mathbb{R}^m). Seja $\mathcal{V}(P)$ um Diagrama de Voronoi gerado por $P = \{p_1, \ldots, p_n\} \subset \mathbb{R}^m \ (m+1 \leq n < \infty)$, onde os pontos geradores satisfazem a suposição de não colinearidade. Seja $Q = \{q_1, \ldots, q_{n_v}\}$ o conjunto dos n_v vértices de Voronoi $em \mathcal{V}(P); V(p_1^i), \ldots, V(p_{k_i}^i)$ as faces de Voronoi (m-1)-dimensionais compartilhadas por q_i , e seja T_i o invólucro convexo (a menor região convexa, isto é, uma região sem bordas côncavas que contém todos esses pontos) m-dimensional que abrange os pontos geradores $p_1^i, \ldots, p_{k_i}^i$. Se $k_i = m + 1$ para todos os os vértices $q_i, i = 1, \ldots, n_v$ em $I_{n_v} = \{1, \ldots, n_v\},$ o conjunto $\mathcal{T}(P) = \{T_1, \ldots, T_{n_v}\}$ consiste em simplices m-dimensionais (figura poligonal $convexa \ com \ m + 1 \ vértices \ em \ um \ espaço \ euclidiano \ m-dimensional, \ ou \ seja, \ é \ uma$ generalização de polígonos e poliedros para dimensões superiores). Chamamos o conjunto $\mathcal{T}(P)$ de Triangulação de Delaunay m-dimensional. Se existir pelo menos um $k_i \ge m+2$, chamamos o conjunto $\mathcal{T}(P)$ de pré-triangulação de Delaunay m-dimensional. Neste caso, particionamos $T_i em k_i - m$ símplices distintos. Essa subdivisão é realizada por meio de hiperplanos não intersectantes que atravessam os vértices de T_i . Os símplices resultantes são denotados como $T_1^i, \ldots, T_{k_i-m}^i$ (onde $T_{k_i-m}^i = T_1^i = T_i$ para $k_i = m+1$). Chama-se um simplex em $\mathcal{T}(P)$ de um simplex de Delaunay de m-dimensões.

Como podemos observar através das definições anteriores a Triangulação de Delaunay é intimamente relacionada ao Diagrama de Voronoi. Os vértices das células de Voronoi correspondem aos pontos que geram a Triangulação de Delaunay, e como mencionado anteriormente podemos estabelecer uma correspondência única entre as arestas de Voronoi e as arestas de Delaunay. Isso significa que, dada uma Triangulação de Delaunay, é possível construir um Diagrama de Voronoi correspondente, e vice-versa. Mas, isso não implica que uma Triangulação de Delaunay deva sempre ser definida a partir de um Diagrama de Voronoi. Na verdade, uma Triangulação de Delaunay pode ser definida sem um Diagrama de Voronoi (ver Figura 6). Podemos definir uma Triangulação de Delaunay dado um conjunto de pontos P, observe o Teorema 3.1 a seguir.

Definição 3.5 (Critério do circuncírculo vazio). Dado uma triangulação abrangendo um conjunto finito P de pontos distintos, se o circuncírculo de um triângulo na triangulação for um círculo que não contem algum ponto de P, dizemos que o triângulo satisfaz o critério do circuncírculo vazio.

Teorema 3.1 (Teorema do circuncírculo vazio). Todo triângulo em uma triangulação abrangendo um conjunto finito P de pontos distintos satisfaz o critério do circuncírculo vazio 3.5 se e somente se a triangulação é a Triangulação de Delaunay que abrange P.

Demonstração. Paginá 75 (OKABE; BOOTS; SUGIHARA, 2000).

Figura 6 – Figura (a) Triangulação de Delaunay e Figura (b) Triangulação Delaunay com os círculos circunscritos representados.



3.2 O Modelo VT

Os Diagramas de Voronoi e suas estruturas afins têm amplas aplicações em diversos campos do conhecimento, incluindo astronomia, arqueologia, urbanismo, física, fisiologia, análise de epidemias e ecologia, entre outras disciplinas (OKABE; BOOTS; SUGIHARA, 2000). Essas estruturas geométricas oferecem uma maneira única de analisar padrões espaciais e interações em contextos variados. Em um contexto de pesquisa específico o estudo conduzido por Meineke et al. (2001) (MEINEKE; POTTEN; LOEFFLER, 2001) propôs um modelo baseado em células do tipo cell-centre. Esse modelo envolve células em movimento contínuo em uma superfície 2D, onde as células são indicadas pela região de Voronoi dos "centros celulares". Uma das razões cruciais que impulsionaram o desenvolvimento deste modelo cell-centre reside no fato de que os modelos "on-lattice", como o Cellular Potts Model mencionado no Capítulo anterior, podem não capturar adequadamente a dinâmica dos sistemas celulares de forma realista. Por exemplo, esses modelos podem envolver o deslocamento de uma coluna ou linha inteira de células para acomodar uma célula recém-nascida, resultando em efeitos instantâneos de "ação à distância" (KERSHAW et al., 2013). No modelo apresentado nesse Capítulo, as células são individualizadas por seus centros, que são modelados como um conjunto de pontos $\{\mathbf{p}_1,\ldots,\mathbf{p}_n\}$ que são livres para se mover no espaço. Essa característica é o que define o modelo como "off-lattice", ou seja, fora da grade, no sentido de que esses pontos são livres para se deslocar "sem restrições". As bases dos modelos cell-Centre, que é o caso do VT, estão relacionadas principalmente com os seguintes dois conceitos físicos:

(i) A força entre duas células em contato que é a força de interação célulacélula.

A interação entre células é influenciada, em grande parte, pela posição de seus centros, e essa interação gera uma força que ocorre ao longo da linha que conecta esses centros celulares. A forma como as células interagem umas com as outras depende das condições em que se encontram, ou seja, se estão sendo comprimidas ou esticadas. De acordo com (PATHMANATHAN et al., 2009) diversas leis de interação foram propostas na literatura que descrevem essa interação, desde leis de comportamento simples e lineares, que tratam a compressão e a tração da mesma forma, até modelos extremamente complexos que consideram uma gama de fatores. O modelo aqui apresentado utiliza a relação mais simples possível entre força e sobreposição, onde a sobreposição entre células k e l é definida como a diferença entre a separação dos centros das células e sua separação "natural":

$$d_{kl} = R_k + R_l - \|\mathbf{p}_k - \mathbf{p}_l\|, \tag{3.10}$$

sendo $r_k \in r_l$ os raios naturais das células $k, l \in \mathbf{p}_k \in \mathbf{p}_l$ os seus respectivos centros. Assim, F_{kl} que representa o modulo da força \mathbf{F}_{kl} que atua sobre à célula k devido à interação com a célula adjacente l é dado pela relação conhecida como lei linear:

$$F_{kl} = \mu d_{kl} \tag{3.11}$$

onde μ é um parâmetro de rigidez e d_{kl} descrito como em (3.10) é a sobreposição entre as células k e l. Note que a força é diretamente proporcional à sobreposição das células. Essa abordagem básica oferece uma visão fundamental das interações mecânicas entre as células.

Como mencionado anteriormente, sendo que a força \mathbf{F}_{kl} atua ao longo da direção que conecta as células $k \in l$ temos:

$$\mathbf{F}_{kl} = F_{kl} \frac{\mathbf{p}_k - \mathbf{p}_l}{||\mathbf{p}_k - \mathbf{p}_l||} \tag{3.12}$$

Esta força \mathbf{F}_{kl} é chamada força de interação célula-célula. A força total que atua na célula k é dada por $\mathbf{F}_k = \sum_{l \in \mathcal{N}_k} \mathbf{F}_{kl}$, onde \mathcal{N}_k é o conjunto de todas as células em contacto com a célula k. Essa força é frequentemente contrabalançada pela resistência viscosa à medida que as células se deslocam. Em outras palavras, aqui considera-se a versão superamortecida da segunda lei de Newton, na qual a inércia é desconsiderada. Esse equilíbrio entre força e resistência é uma característica comum na descrição de movimentos celulares. Então temos,

$$\eta \frac{d\mathbf{p}_k}{dt} = \mathbf{F}_k \tag{3.13}$$

onde η é o coeficiente de viscosidade que representa a adesão entre uma célula e o substrato subjacente. A equação (3.13) pode ser compreendida como uma ferramenta numérica para direcionar o sistema para o próximo estado estacionário (PATHMANATHAN et al., 2009). A equação (3.13) pode ser resolvida usando o método de Euler avançado, de modo que a posição de uma célula no tempo $t + \Delta t$, dada sua posição no tempo t, é dada por:

$$\mathbf{p}_k(t + \Delta t) = \mathbf{p}_k(t) + \frac{\Delta t}{\eta} \mathbf{F}_k(t)$$
(3.14)

Observe que o método de Euler é uma abordagem relativamente rudimentar e para resolver (3.13), sendo um método numérico explícito requer passos de tempo Δt pequenos para aproximar bem os vetores de posição celular \mathbf{p}_k .

(ii) A conectividade celular, onde dadas as localizações dos centros das células, define quais células estão em contato.

No modelo VT como mencionado anteriormente as células são representadas pela região de Voronoi dos centros celulares. Agora a conectividade celular é definida pelo dual da região de Voronoi, conhecida como Triangulação de Delaunay. Assim, supõe-se que dois centros de células estejam conectados se compartilharem uma aresta na Triangulação de Delaunay. A área A_k de uma célula k é definida como a área da região de Voronoi correspondente. É importante destacar que, quando empregamos uma Triangulação de Delaunay para estabelecer as conexões entre as células e utilizamos as relações (3.11)-(3.12) para definir a interação celular, uma grande atração entre células distantes pode ocorrer, e é possível que surja a formação de bordas longas entre células. Isso pode resultar em conexões que não refletem a realidade biológica. Para superar essa limitação, como proposto em (PATHMANATHAN et al., 2009), é fundamental adotar uma lei de força que seja igual a zero quando as células estão suficientemente afastadas (ou seja, quando há uma sobreposição negativa suficientemente grande). Dessa forma, introduzimos uma lei de força com uma característica de corte linear, que pode ser expressa pela seguinte equação:

$$F_{kl} = \begin{cases} \mu d_{kl} & \text{para } d_{kl} \ge d_{\min} \\ 0 & \text{para } d_{kl} < d_{\min} \end{cases}$$
(3.15)

Essa abordagem permite que consideremos adequadamente as interações entre as células, tornando a modelagem mais realista e precisa.

4 Implementação e Simulação dos Modelos CPM e VT nas Criptas

O estudo sobre os modelos celulares introduzidos nos Capítulos anteriores oferecem uma possível maneira de entender como as células interagem, se organizam e contribuem para a formação e manutenção das criptas intestinais, estruturas cruciais no revestimento do intestino que desempenham um papel importante na absorção de nutrientes e na proteção contra patógenos (ALMET et al., 2020). Dentro das criptas, encontramos diferentes tipos de células, cada uma desempenhando funções específicas no revestimento do intestino. Os principais tipos de células presentes nas criptas incluem (MURRAY et al., 2011a):

Stem Cells (Células-Tronco): As Stem Cells têm a capacidade de se dividir e gerar células descendentes que se diferenciam em outros tipos celulares. Essas células desempenham um papel crucial na renovação contínua do revestimento intestinal fazendo a reposição das células que são naturalmente descartadas.

Semi-Differented Cells (Células Semi-Diferenciadas): As células semi-diferenciadas passam por um processo de especialização para que desempenhem funções específicas no intestino. Embora sejam especializadas em relação às células-tronco ou células progenitoras, elas têm a capacidade de se dividir e se diferenciar, desenvolvendo assim funções vitais no intestino.

Fully Differentiated Cells (Células Totalmente Diferenciadas): Essas são as células maduras irreversivelmente especializadas. Essas células estão em um estágio avançado de desenvolvimento e desempenham funções especializadas em seus tecidos ou órgãos, mas não têm a capacidade de gerar novas células da mesma linhagem através de divisão celular.

A relação entre esses tipos de células é crucial para a homeostase do intestino, que representa o estado de equilíbrio dinâmico no ambiente interno deste órgão, sendo crucial para seu funcionamento adequado (ASARIAN; GLOY; GEARY, 2012). As célulastronco garantem que haja uma fonte contínua de células diferenciadas para manter o revestimento intestinal, e as células semi-diferenciadas e totalmente diferenciadas executam as funções vitais necessárias para a digestão e a absorção de nutrientes, bem como para a proteção da mucosa intestinal contra agressões externas. Além disso, desempenham um papel crucial na prevenção de doenças intestinais, incluindo o câncer colorretal.

A forma geométrica das criptas pode variar dependendo da região do intestino em que estão localizadas, na prática geralmente as criptas têm quase a forma de um tubo de ensaio (ver Figura 7) (KERSHAW et al., 2013). No entanto, a estrutura morfológica das criptas intestinais é frequentemente representada e analisada sob a forma de um cilindro, sendo essa abordagem uma simplificação útil para a compreensão de sua geometria (MIRAMS et al., 2012). Essa representação cilíndrica é amplamente adotada na maioria dos estudos que envolvem simulações computacionais, devido à sua capacidade de capturar os principais aspectos da organização das criptas. Vale ressaltar que, embora seja uma representação simplificada, essa abordagem permite uma compreensão acessível e eficaz dos processos biológicos ocorrendo dentro das criptas intestinais, incluindo o comportamento das células, o padrão de divisão celular e a migração diferenciada.

Figura 7 – Imagem endoscópica das criptas no epitélio do cólon.



Fonte: Figura 7(a) <https://www.nku.edu/~dempseyd/large-intestine.html>. Figura 7(b) <https://histology.siu.edu/erg/GI183b.htm>

Dessa forma, baseado nos vários trabalhos de estudos das criptas nos quais foram utilizados os modelos CPM e VT (MEINEKE; POTTEN; LOEFFLER, 2001), (WONG et al., 2010), ao longo das nossas simulações é considerada a representação cilíndrica da cripta (ver Figura 8), definida pelo domínio espacial Ω :

$$\Omega = \{ (x, y) \in \mathbb{R}^2 : 0 \le x < c, \ 0 \le y \le h \}$$

$$(4.1)$$

aqui $c \in h$ são respectivamente o comprimento da circunferência do orifício da cripta e a altura da cripta, onde a periodicidade é imposta nos limites esquerdo e direito x = 0 e x = c. É importante destacar que não consideramos a possibilidade de deformação da estrutura da cripta e restringimos o comportamento das células a permanecerem nessa superfície fixa.

Figura 8 – Diagrama indicando a simplificação geométrica e as coordenadas utilizadas em nosso modelo. Aproximamos a cripta por uma superfície cilíndrica que por conveniência de modelagem computacional "desenrolamos" em um retângulo com lados periódicos.



Fonte: Elaborado pelo autor

4.1 Modelando a Adesão Celular

Cada um dos três tipos de células citados anteriormente atua em uma região específica, organizadas em uma hierarquia da parte inferior da cripta até seu topo. Estudos (KERSHAW et al., 2013), (LEEUWEN et al., 2006) identificaram que a população de células-tronco estão presentes nas regiões inferiores da cripta, apresentando uma taxa de proliferação limitada. As células-tronco passam por divisões sucessivas, gerando células semi-diferenciadas que ocupam as regiões intermediárias da cripta. Conforme ascendem na estrutura, o potencial proliferativo dessas células aumenta até um certo ponto da altura da cripta e diminui progressivamente. Esse processo culmina na parte superior da cripta, onde as células alcançam um destino final, irreversivelmente especializando-se como enterócitos absortivos ou células caliciformes secretoras de muco, como destacado por Cheng et al. em seu estudo (CHENG; LEBLOND, 1974). Nesse cenário, o terço superior da cripta não apresenta atividade mitótica significativa. Nesse ambiente, as células atingem o fim de seu ciclo de vida, prontas para serem eliminadas e descartadas no lúmen intestinal. O estudo de Cairnie et al. (CAIRNIE; LAMERTON; STEEL, 1965) corrobora a observação da falta de atividade mitótica nessa região da cripta, destacando a complexidade e a precisão da regulação celular nesse microambiente. Dessa forma, baseado na característica

50

de que cada tipo de célula está presente em uma região da cripta e considerando uma população mista de 3 tipos de células, A, B e C representando respectivamente as stem cells, semi-differentiated cells, e fully differentiated cells, assumimos para esses tipos de células a hipótese de adesão diferenciada (Capítulo 2, subseção 2.3.1) como sendo satisfeita. Assim, é possível simular um processo que envolve a auto reorganização celular na ausência de proliferação e diferenciação dentro de uma cripta com os modelos CPM e VT. Para nossas simulações embora o número total de células em uma única cripta possa variar ligeiramente, estudos indicam que em média, uma cripta do intestino humano contém cerca de 2.000 células (NICOLAS et al., 2007). Apesar disso, por questões numéricas práticas o número total de células utilizado é de 210 células divididas igualmente entre os 3 tipos, isso significa que é como se cada célula na nossa simulação representasse mais ou menos 10 células em uma cripta humana. A implementação dos modelos foi realizada utilizando Python, escolhido devido à sua versatilidade, vasta biblioteca de ferramentas científicas e facilidade de integração com métodos numéricos e visualização de dados. Isso permitiu uma abordagem eficiente e flexível para explorar e analisar os resultados obtidos a partir das simulações. Vamos explorar nas seções seguintes quais estratégias foram adotadas e quais parâmetros foram utilizados na implementação dos modelos.

4.1.1 CPM

Dado o domínio Ω da cripta definido como na equação (4.1) vamos representá-lo de forma discreta em uma grade (malha) de tamanho 20x42, ou seja, um total de 840 sítios, onde cada célula física é representada por um conjunto de 4 sítios com o mesmo valor de spin (σ), que é o índice de célula (para um exemplo ver Tabela 1). Essa escolha foi feita, pois é um caso que permite ter o número total de células (210) divididas igualmente entre os tipos escolhidos. Uma vez que estamos focados na dinâmica celular dentro de uma cripta e restringindo nossa discussão a um espaço bidimensional, o Hamiltoniano pode ser definido como:

$$H = \sum_{k=1}^{N_{\text{Cells}}} \left[\alpha \left(A_k - A_k^{(0)} \right)^2 + \beta \left(C_k - C_k^{(0)} \right)^2 \right] + \sum_{\langle i,j \rangle} J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j)) \left(1 - \delta_{\sigma_i, \sigma_j} \right), \quad (4.2)$$

onde o primeiro somatório representa a energia de restrição de área e perímetro somada sobre cada célula do sistema, os termos $A_k^{(0)} \in C_k^{(0)}$ denotam a "área alvo" e "perímetro alvo" especificados para a célula k, respectivamente. Esse parâmetro pode variar dependendo das propriedades de cada célula e permite modelar também o crescimento celular. No nosso modelo, consideramos a área A_k de cada célula k dada pela soma da área de todos os sítios da rede contidos na célula e o perímetro C_k a quantidade de vizinhos com valores de spin diferentes que cercam cada sítio de uma célula. Os parâmetros $\alpha \in \beta$ desempenham um papel crucial na resposta das células as restrições de área e perímetro. Eles influenciam a

rapidez com que as células se ajustam a essas restrições. O segundo somatório representa a energia de adesão. Para o nosso contexto a notação $\langle i, j \rangle$ é utilizada para denotar que são sítios vizinhos. O símbolo σ_i é utilizado para representar o índice da célula que ocupa a locação *i*. A função $\delta_{\sigma_i,\sigma_j}$ é a delta de Kronecker que verifica se os spins são diferentes, se forem diferentes contribuem para a energia *H* caso contrário não contribuem. O símbolo $\tau(\sigma)$ é usado para denotar o "tipo" da célula. A energia de interação entre células vizinhas é representada por $J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j))$.

Tabela 1 – Representação descritiva da distribuição de células usando o modelo CPM. Cada um dos sítios da rede com o mesmo índice de célula (indicado por um número) pertence a uma célula específica. Neste exemplo temos 15 células, cada uma localizada em 4 sítios e as cores verde, azul e amarelo representam respectivamente as células: stem, semi-differentiated e fully differentiated.

13	13	14	14	15	15
13	13	14	14	15	15
10	10	11	11	12	12
10	10	11	11	12	12
7	7	8	8	9	9
7	7	8	8	9	9
4	4	5	5	6	6
4	4	5	5	6	6
1	1	2	2	3	3
1	1	2	2	3	3

Para assumir que as células exibem adesão diferencial escolhemos especificamente que a energia de interação J satisfaz a seguinte relação, (OSBORNE, 2015):

$$J(A, A) = J(B, B) = J(C, C) < J(A, B) < J(B, C) < J(A, C).$$
(4.3)

Assim, levamos a uma preferência na adesão celular, onde as células do mesmo tipo têm uma preferência maior uma pela outra em comparação com as células de tipos diferentes. Para considerar que as células de acordo com seus tipos têm preferência em certas regiões da cripta, acrescentamos ao Hamiltoniano H que será minimizado ao longo das etapas de Monte Carlo o termo:

$$H_{r} = \sum_{k=1}^{N_{\text{Cells}}} \sum_{i(k)} \gamma \left(y_{i}(k) - y_{\tau}(k) \right)^{2}$$
(4.4)

Aqui, H_r representa a energia associada à preferência das células por regiões específicas da cripta onde o primeiro somatório é feito sobre todas as células e o segundo sobre todos os sítios associados a essa célula na rede (notação i(k)), cada sitio i(k) pode ser visto como um duplo índice espacial $i(k) = (i_1(k), i_2(k))$, onde $i_1(k)$ determina a coordenada espacial horizontal paralela a circunferência da cripta e $i_2(k)$ aquela vertical na direção paralela ao eixo da cripta. A posição vertical atual do sítio da célula k é dada por:

$$y_{i(k)} = i_2(k)\Delta_y + \frac{\Delta_y}{2} \tag{4.5}$$

Em vez a posição vertical de preferência da célula k é denotada por $y_{\tau(k)}$. Assim, em (4.4) γ é o peso entre estas duas posições no cálculo do Hamiltoniano do sistema $H + H_r$, que será minimizado ao longo do método de Monte Carlo. Na nossa implementação, usamos $\Delta_y = \frac{h}{42}$ na equação (4.5), pois temos 42 sítios ao longo do eixo vertical da cripta. Além disso, $P_{\tau(k)}$ segue a seguinte definição:

$$y_{\tau(k)} = \begin{cases} \frac{1}{6}h, & \text{se } \tau(k) = A\\ \frac{1}{2}h, & \text{se } \tau(k) = B\\ \frac{5}{6}h, & \text{se } \tau(k) = C \end{cases}$$
(4.6)

O modelo CPM é implementado usando o Algoritmo 2 (MMA) apresentado em detalhes no Capítulo 2. O Hamiltoniano utilizado é:

$$H = \sum_{\langle i,j \rangle} J(\tau(\sigma_i), \tau(\sigma_j)) \left(1 - \delta_{\sigma_i,\sigma_j}\right) + \sum_{k=1}^{N_{\text{Cells}}} \left[\alpha \left(A_k - A_k^{(0)}\right)^2 + \beta \left(C_k - C_k^{(0)}\right)^2 \right] + \sum_{k=1}^{N_{\text{Cells}}} \sum_{i(k)} \gamma \left(y_i(k) - y_\tau(k)\right)^2.$$

$$(4.7)$$

Em suma, podemos escrever um algoritmo geral da nossa implementação como no seguinte Algoritmo 3.

Algoritmo 3 – Algoritmo CPM Implementação

Crie uma grade de tamanho n x m e para cada sítio dessa grade dê um valor de spin (σ) que depende da quantidade de células que deseja simular e de quantos sítios representam uma célula. Associe um tipo A, B ou C a cada um dos spins;
 while H não se repete seguidamente por uma quantidade definida de iterações do
 for passo ← 1 to Quantidade de MCS do
 Processe o Algoritmo 2 que é o Algoritmo de Metropolis Modificado, considerando o Hamiltoniano H definido em 4.7;
 end

A Tabela 2 a seguir apresenta os parâmetros utilizados na simulação, definidos com base nas necessidades específicas do modelo em estudo, seguindo uma abordagem semelhante à descrita em (OSBORNE, 2015).

Parâmetro	Descrição				
Δt	Passos de Monte Carlo (MCS)	1000			
Т	Temperatura	1			
$A^{(0)}$	Área alvo da célula	4			
$C^{(0)}$	Perímetro alvo da célula	8			
α	Coef. de deformação de Área	2			
β	Coef. de deformação de Perímetro	1			
γ	Coef. de deformação de Posição	1.5			
J(A, A) = J(B, B) = J(C, C)	Coef. de adesão entre células do mesmo tipo	0.01			
J(A,B)	Coef. de adesão entre células do tipo A e B	0.1			
J(A,C)	Coef. de adesão entre células do tipo A e C	1			
J(B,C)	Coef. de adesão entre células do tipo B e C	0.5			
Fonte: Elaborado pelo autor					

Tabela 2 – Parâmetros do modelo CPM

Os resultados obtidos da implementação do Algoritmo 3 usando o Python são visualizados na Figura 9.

Figura 9 – Simulação da Adesão diferenciada na cripta colônica, Modelo CPM. As células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores: verde, azul e amarelo, respectivamente.
A figura 9(a) representa a configuração inicial da cripta, as figuras 9(b), 9(c), 9(d), 9(e) e 9(f) é a evolução da cripta ao longo do tempo, sendo feitas 10, 100, 250, 500 e 1000 iterações, respectivamente.





(d)



(f)

4.1.2 VT

No modelo VT implementado, consideramos, conforme já mencionado, o domínio retangular Ω definido em (4.1), com os parâmetros c = 20 e h = 42, como especificado na seção anterior. As células são representadas pelas regiões de Voronoi, cujos centros estão localizados em \mathbf{p}_k . De acordo com as equações (3.11-3.12), a força de interação e a equação de movimento utilizadas nesta implementação são definidas por:

$$\mathbf{F}_{kl} = \mu (s_{kl} - \mathbf{p}_{kl}) \mathbf{\hat{p}}_{kl} \tag{4.8}$$

- μ é a constante de rigidez da mola.
- $s_{kl} = R_k + R_l$
- $\mathbf{p}_{kl} = ||\mathbf{p}_k \mathbf{p}_l||.$
- $\hat{\mathbf{p}}_{kl}$ é o vetor unitário associado a \mathbf{p}_{kl} .

A lei de equilíbrio utilizada é a equação (3.13), que reescrevemos a seguir:

$$\eta \frac{d\mathbf{p}_k}{dt} = \mathbf{F}_k \tag{4.9}$$

- η denota uma constante de amortecimento.
- $\mathbf{F}_k(t) = \sum_{l \in \mathcal{N}_k} \mathbf{F}_{kl}$ representa a força total atuando na célula k no instante de tempo t, calculada como a soma das forças \mathbf{F}_{kl} provenientes das interações com suas células vizinhas e adjacentes, denotadas por \mathcal{N}_k .
- \mathcal{N}_k é o conjunto de células cujos centros compartilham uma aresta com o centro da célula k na Triangulação de Delaunay.

Para que não aconteça de que as conexões entre células em algum momento deixem de refletir a realidade biológica introduzimos um comprimento de corte, r_{max} , de modo que as células mais distantes do que o comprimento de corte não estejam mais conectadas. A seguir representaremos $\mathbf{F}_k = (f_{k_1}, f_{k_2})$. Para assumir que as células exibem adesão diferencial escolhemos especificamente que para qualquer par de células vizinhas a constante de mola μ , é reduzida por um fator $\mu_{\rm redu} = 0.1$ se as células forem de tipos diferentes. Isso implica que a força de interação é mais intensa entre células do mesmo tipo, resultando em uma preferência por contatos entre essas células mais do que com as de tipos diferentes.

Agora, para considerar as regiões em que cada tipo de célula tem preferência, modificamos \mathbf{F}_k acrescentando a ela o termo $-\nabla_k U$ onde definimos $U = (y_k - y(\tau(k)))^2$, sendo y_k a coordenada y do ponto gerador da célula k no tempo t e $y(\tau(k))$ a região em que as células de acordo com seus tipos tem preferência, $y(\tau(k))$ é definido como:

$$y(\tau(k)) = \begin{cases} \frac{1}{6}h, & \text{se } \tau(k) = A\\ \frac{1}{2}h, & \text{se } \tau(k) = B\\ \frac{5}{6}h, & \text{se } \tau(k) = C \end{cases}$$
(4.10)

Dessa forma temos que,

$$\eta \frac{d\mathbf{p}_{k}}{dt} = \mathbf{F}_{k} + (-\nabla_{k}U)$$

$$= (f_{k_{1}}, f_{k_{2}}) + (0, -2(y_{k} - y_{\tau(k)}))$$

$$= (f_{k_{1}}, f_{k_{2}} - 2(y_{k} - y_{\tau(k)}))$$

$$(4.11)$$

Essa escolha é feita, pois ao definir U como uma diferença de posição relacionada as células, seu gradiente negativo atua como uma força que age sobre a célula k e faz com que as células se movam na direção onde a variação de U é mais negativa, ou seja, onde Uestá diminuindo mais rapidamente. Isso significa que as partículas se deslocarão em direção às regiões de preferência das células para minimizar a diferença entre suas posições atuais e a posição das regiões de preferência. Portanto, é uma estratégia apropriada que contribui para a compreensão do comportamento das células em relação às suas preferências.

A dinâmica do modelo está relacionada com resolver a equação (4.11) numericamente usando o método de Euler explícito. O Algoritmo 4 descreve os passos de implementação e a Tabela 3 mostra os parâmetros utilizados na simulação.

Algoritmo 4 – Algoritmo VT Implementação

- 1 Dê uma configuração inicial de posição para um conjunto de pontos P distribuídos na cripta e associe um tipo A, B ou C a cada um deles;
- 2 for passo $\leftarrow 1$ to Número Máximo de passos do
- **3** Gere a a Tesselação de Voronoi e Triangulação de Delaunay associadas a *P*;
- 4 Encontre os pontos que compartilham arestas na Triangulação de Delaunay com tamanho menor ou igual a r_{max} e deixem que sejam vizinhos;
- 5 Calcule a força de interação $\tilde{\mathbf{F}}_k(t) = \sum_{l \in \mathcal{N}_k} \mathbf{F}_{kl}(t) \nabla_k U$ considerando o μ_{redu}

para os vizinhos de tipos diferentes;

m 1

6 Atualize as posições usando o método de Euler, $\mathbf{p}_k(t + \Delta t) = \mathbf{p}_k(t) + \frac{\Delta t}{n} \mathbf{\tilde{F}}_k(t);$

7 end

Tabela 3 –	Parametros	do	modelo	V.	Ľ

1 1 1 7777

Parâmetro	Descrição	
Δt	Passo de tempo	0.005
μ	Constante de rigidez da mola	50
η	Coeficiente de Viscosidade	1
r_x	Comprimento de corte	1.5
μ_{redu}	Fator de redução da contaste de rigidez da mola	0.1
	Fonte: Elaborado pelo autor	

Parâmetros baseados em (OSBORNE et al., 2017).

A Figura 10 abaixo apresenta os resultados obtidos pela implementação do Algoritmo 4 em Python.

Figura 10 – Simulação da Adesão diferenciada na cripta colônica, Modelo VT.
 As células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores: verde, azul e amarelo, respectivamente.
 A figura 10(a) representa a configuração inicial da cripta, as figuras 10(b),

10(c), 10(d), 10(e) e 10(f) é a evolução da cripta ao longo do tempo, sendo feitas 10, 100, 250, 500 e 1000 iterações, respectivamente.



Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.3 Análise e Discussão dos Resultados

Os resultados das simulações realizadas tanto no Modelo CPM quanto no Modelo VT oferecem uma visualização detalhada da evolução celular na cripta colônica ao longo do tempo. Em ambos os modelos, as células stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores verde, azul e amarelo, respectivamente, facilitando a distinção dos diferentes tipos de células usados na simulação.

4.1.3.1 Modelo CPM (Cellular Potts Model)

Na simulação baseada no Modelo CPM (Figura 9), apresentamos a configuração inicial da cripta colônica, onde os diferentes tipos celulares são dispostos de forma alternada, garantindo que células de um determinado tipo estejam sempre adjacentes a células de outro tipo, ao longo de toda a estrutura da cripta. Ao longo das interações temporais (Figuras 9(b) a 9(f)), é possível notar uma redistribuição das células à medida que as adesões celulares influenciam sua movimentação. O aumento no número de iterações, especialmente entre 500 e 1000, revela uma dinâmica mais estável nas posições das células diferenciadas, indicando que o modelo tende a uma configuração mais organizada e com menos movimentação das células após certo número de iterações.

4.1.3.2 Modelo VT (Cell-Centre Voronoi Tesselation Model)

A simulação utilizando o Modelo VT (Figura 10) segue uma estrutura semelhante para a configuração inicial da cripta colônica. À medida que as iterações progridem (Figuras 10(b) a 10(f)), observa-se uma dinâmica de adesão celular um pouco diferente em comparação ao Modelo CPM. No VT, as células tendem a manter uma organização mais rígida, resultado da forma como a Tesselação de Voronoi define as regiões de influência de cada célula. O aumento das interações reflete uma evolução mais suave em comparação ao CPM, com uma organização celular mais aparente já nas iterações intermediárias (por volta de 250 interações).

4.1.3.3 Comparação entre os modelos

A principal diferença observada entre os modelos é o comportamento das células ao longo das iterações. O Modelo CPM apresenta uma maior movimentação celular nas iterações iniciais, seguida por uma estabilização progressiva. Já no Modelo VT, a organização celular se forma de maneira mais rígida e definida desde as primeiras iterações, sugerindo que esse modelo pode impor restrições espaciais mais fortes às células. Ambos os modelos oferecem informações importantes sobre a adesão diferenciada na cripta colônica, porém, a escolha entre eles depende do objetivo específico da simulação. No caso do Modelo CPM, observa-se a ocorrência de fragmentação celular, que se dá principalmente devido às restrições impostas pelas regiões de preferência de cada célula. Isso resulta

em uma distribuição não contígua de partes de uma mesma célula pela cripta, o que não corresponde à realidade dos sistemas biológicos, onde as células devem permanecer conectadas de forma contígua. Por outro lado, o Modelo VT proporciona uma organização espacial mais rígida e controlada, sendo mais adequado para simulações que requerem uma disposição celular coerente e sem fragmentações.

5 Modelo Celular Híbrido (MCH)

Neste capítulo, descrevemos e implementamos um modelo para a dinâmica celular dentro de uma cripta, que combina um modelo celular discreto com a precisão de um modelo contínuo baseado em um sistema de equações diferenciais parciais. O modelo proposto, denominado Modelo Celular Híbrido (MCH), representa um passo significativo na compreensão de cenários de proliferação celular anormal dentro de uma cripta. Assim como no Capítulo 4, a cripta é representada por uma superfície cilíndrica bidimensional aberta, Ω , conforme ilustrado na Figura 8.

O epitélio do cólon realiza uma renovação completa, operada por um processo programado que é impulsionado pela cinética celular no interior das criptas, como documentado em (JOHNSTON et al., 2007), (LEEUWEN et al., 2006). Esse processo de renovação é essencial para manter a saúde e o funcionamento adequado do cólon. Nas criptas colônicas humanas normais a completa renovação das células é feita em um período de até 7 dias. Essa renovação abrange a proliferação das células, sua vida ao longo das paredes da cripta em direção ao topo, e a subsequente apoptose à medida que atingem a abertura da cripta, finalizando o ciclo celular (FIGUEIREDO et al., 2011). A perturbação dessa renovação celular pode levar à formação de adenomas nas criptas do epitélio do cólon, o que pode evoluir para câncer (LEEUWEN et al., 2006). Por isso, é importante entender o cenário celular e os mecanismos envolvidos nessa renovação.

Para definir o modelo matemático proposto neste trabalho, utilizamos um modelo contínuo espacial seguindo as mesmas ideias de (FIGUEIREDO et al., 2010), (FIGUEIREDO et al., 2016), (FIGUEIREDO et al., 2011), (FIGUEIREDO et al., 2019) e (OLIVEIRA; ROMANAZZI, 2022).

5.1 Modelo contínuo espacial

O modelo a seguir é descrito por um sistema elíptico-parabólico de equações diferenciais que analisa a dinâmica das células proliferativas nas criptas. Como incógnitas deste modelo nos pontos espacias $(x, y) \in \Omega$ e $t \in [0, T]$ temos a densidade celular C(x, y, t) e a pressão p(x, y, t) exercida entre as células devido à sua atividade mitótica. A pressão induz um deslocamento passivo das células de velocidade v definida pela seguinte lei de Darcy

onde ξ está relacionado com à permeabilidade e viscosidade do tecido epitelial e depende do tipo de cada célula (GREENSPAN, 1976).

O modelo considera três tipos de células no domínio da cripta (ver Figura 11): stem cells, semi-differentiated cells e fully differentiated cells, denotados como A, B e C, respectivamente. Além disso, supomos que estas células de densidades $C_A, C_B \in C_C$ tem um fluxo difusivo-convectivo de coeficiente de difusão que pode variar entre os tipos celulares e de velocidade convectiva definida em (5.1).

Figura 11 – Representação do domínio Ω de uma cripta obtido como descrito na Figura 8 do Capítulo 4. Em particular o lado Γ_3 coincide com o lado Γ_4 , Γ_1 representa o fundo da cripta e Γ_2 o topo da cripta.



Fonte: Elaborado pelo autor

Dessa forma, para caracterizar a dinâmica celular do cólon, adotamos o seguinte modelo contínuo:

$$\begin{cases} \frac{\partial C_A}{\partial t} = \nabla \cdot (D_A \nabla C_A) + \nabla \cdot (\xi_A \nabla p C_A) \\\\ \frac{\partial C_B}{\partial t} = \nabla \cdot (D_B \nabla C_B) + \nabla \cdot (\xi_B \nabla p C_B) + \alpha_B C_B (1 - C_B) + \beta_{AB} C_A - \beta_{BC} C_B \\\\ \frac{\partial C_C}{\partial t} = \nabla \cdot (D_C \nabla C_C) + \nabla \cdot (\xi_C \nabla p C_c) + \beta_{BC} C_B \end{cases}$$
(5.2)

com condições iniciais e de contorno que serão especificadas a seguir nesta seção.

O modelo em consideração descreve a dinâmica da renovação celular nas criptas e é representado por equações diferenciais parciais. O operador de divergência é denotado por $\nabla \cdot$, $\frac{\partial}{\partial t}$ é o operador de derivada parcial em relação ao tempo e o operador gradiente é indicado por ∇ . No modelo descrito em (5.2), α_B representa a taxa de proliferação das células do tipo B, β_{AB} é a taxa de diferenciação de células do tipo A para o tipo B, e β_{BC} é a taxa de diferenciação de células do tipo B para o tipo C. As células que entram em processos de diferenciação, ou seja, as semi-differentiated cells são geralmente o resultado de divisões assimétricas de stem cells, dando origem a uma stem cells e uma célula comprometida com a diferenciação (NICOLAS et al., 2007), (BACH; RENEHAN; POTTEN, 2000). Esta hipótese é utilizada no modelo, justificando a presença do termo $\beta_{AB}C_A$ na segunda equação do sistema e a omissão desse termo na primeira equação. Assim, o número de stem cells permanece constante ao longo do tempo no caso normal. É importante frisar que as funções $\alpha e \beta$ nessa modelagem dependem da posição da célula em relação ao eixo vertical da cripta.

No processo típico de renovação celular, a função α_B aumenta progressivamente ao longo da altura da cripta até atingir um ponto máximo. Posteriormente, diminui, sendo nula na parte superior da altura da cripta, (ver Figura 15(a)). Por outro lado, as funções β possui comportamento inverso, sendo nula na parte inferior da cripta e atingindo valores significativos no topo, (ver Figuras 15(b) e 15(c)).

Essas taxas proporcionam uma distribuição preferencial das células proliferativas na parte inferior da cripta, enquanto as células totalmente diferenciadas são predominantemente encontradas no topo, conforme documentado em (DRASDO; LOEFFLER, 2001), (GARBO et al., 2010).

Uma outra suposição incorporada no modelo diz respeito à relação entre os três tipos de células no sistema, lembrando que C_A , C_B e C_C são densidades volumétricas segue a hipótese de densidade total $C_A + C_B + C_C = 1$, essa condição vale matematicamente, pois é uma maneira de expressar que as entidades juntas compõem a totalidade do sistema, e não há outras entidades relevantes no contexto considerado. Dessa forma, somando as três equações em (5.2), obtemos um novo sistema que representa o modelo contínuo:

$$\begin{cases} -\nabla \cdot \left[\left((\xi_A - \xi_C) C_A + (\xi_B - \xi_C) C_B + \xi_C \right) \nabla p \right] = \\ \nabla \cdot \left[(D_A - D_C) \nabla C_A + (D_B - D_C) \nabla C_B \right] + \alpha_B C_B (1 - C_B) + \alpha_A C_A \\ \frac{\partial C_A}{\partial t} = \nabla \cdot (D_A \nabla C_A) + \nabla \cdot (\xi_A \nabla p C_A) \\ \frac{\partial C_B}{\partial t} = \nabla \cdot (D_B \nabla C_B) + \nabla \cdot (\xi_B \nabla p C_B) \\ + \alpha_B C_B (1 - C_B) + \beta_{AB} C_A - \beta_{BC} C_B \end{cases}$$

$$(5.3)$$

As seguintes condições iniciais e de contorno complementam o sistema (5.3):

Condições para p (pressão):

$$\begin{cases} p = 0 \quad \text{em } \Gamma_1 \\\\ \frac{\partial p}{\partial x} = 0 \quad \text{em } \Gamma_3 \quad \text{e} \quad \Gamma_4 \\\\ \xi \frac{\partial p}{\partial y} = -g_y, \quad g_y > 0 \quad \text{em } \Gamma_2 \end{cases}$$
(5.4)

Condições para C_A (Densidade de tipo A):

$$\begin{cases} C_A = 1 & \text{em } \Gamma_1 \\ \\ C_A = 0 & \text{em } \Gamma_2 \\ \\ \frac{\partial C_A}{\partial x} = 0 & \text{em } \Gamma_3 \text{ e } \Gamma_4 \\ \\ C_A(x, y, 0) = C_A^0 \end{cases}$$
(5.5)

Condições para C_B (Densidade de tipo B):

$$\begin{cases} C_B = 0 & \text{em } \Gamma_1 \\ C_B = 0 & \text{em } \Gamma_2 \\ \frac{\partial C_B}{\partial x} = 0 & \text{em } \Gamma_3 \text{ e } \Gamma_4 \\ C_B(x, y, 0) = C_B^0 \end{cases}$$
(5.6)

Condições para C_C (Densidade de tipo C):

$$\begin{cases}
C_C = 0 & \text{em } \Gamma_1 \\
C_C = 1 & \text{em } \Gamma_2 \\
\frac{\partial C_C}{\partial x} = 0 & \text{em } \Gamma_3 & \text{e } \Gamma_4 \\
C_C(x, y, 0) = C_C^0
\end{cases}$$
(5.7)

O modelo continuo (5.3) descreve matematicamente as interações complexas entre os diferentes tipos de células, levando em consideração processos de difusão, convecção, e reações proliferativas. A condição de densidade total $(C_A + C_B + C_C = 1)$ destaca a contribuição coletiva dessas entidades para o comportamento do sistema. Note que, as condições nas fronteiras Γ_3 e Γ_4 em (5.4)-(5.7) refletem a periodicidade lateral do domínio, (ver Figura 11). A condição de Neumann sobre a pressão em (5.4) reflete o fato de que, por meio de medições biológicas, é possível determinar a velocidade vertical das células no topo do orifício das criptas em contato com o lúmen do cólon, permitindo assim fornecer o termo g_y . As condições de fronteira no fundo Γ_1 e no topo Γ_2 derivam do fato de que, em uma cripta normal, células-tronco (tipo A) estão presentes no fundo, enquanto células completamente diferenciadas (tipo C) estão presentes no topo (KERSHAW et al., 2013).

5.2 O Método de Elementos Finitos (FEM)

Na resolução numérica das equações apresentadas no modelo (5.3), adotamos a abordagem do Método de Elementos Finitos (FEM), uma técnica amplamente utilizada na solução de problemas com derivadas parciais, que oferece uma estratégia eficaz para discretizar os domínios, convertendo as equações diferenciais em um sistema de equações algébricas solucionáveis. A compreensão e implementação do FEM são fundamentais para este trabalho, nós seguimos as diretrizes apresentadas em (GOCKENBACH, 2006), (ŜOLÍN, 2005) e (RINCON; ISHIH, 2013), que fornecem uma visão abrangente e detalhada deste método.

A escolha do Método de Elementos Finitos é motivada pela sua capacidade de lidar com diversas geometrias, bem como pela sua versatilidade em adaptar-se a diversas condições de contorno. A aplicação deste método permite a modelagem detalhada do comportamento espacial e temporal das variáveis envolvidas, como é o caso da densidade de células nas criptas no nosso contexto. O Método de Elementos Finitos divide o domínio do problema em pequenos elementos geométricos, como triângulos, quadriláteros, tetraedros ou hexaedros, dependendo da dimensão do problema. Esses elementos são usados para criar uma malha que cobre todo o domínio. Dentro de cada elemento, as equações diferenciais são aproximadas por funções simples, conhecidas como funções de forma, que descrevem o comportamento da solução em termos das variáveis discretizadas. Normalmente se usam funções polinomiais a tratos, nas nossas simulações usamos polinômios lineares a tratos. Em vez de aproximar as equações localmente, o método utiliza uma abordagem global que integra as contribuições de todos os elementos para formar um sistema de equações algébricas. Esse sistema é então resolvido numericamente para obter uma solução aproximada para o problema original. Essa técnica permite a modelagem e análise de sistemas complexos com precisão e eficiência, ajustando a complexidade da malha conforme necessário para alcançar um equilíbrio entre precisão e custo computacional.

No Método de Elementos Finitos (FEM), a abordagem começa pela formulação da equação diferencial na forma fraca, que é uma representação mais maleável e adequada para a discretização do domínio. A forma fraca, também conhecida como formulação variacional, envolve a multiplicação da equação diferencial por uma função de teste e integração sobre o domínio. Essa manipulação matemática leva à obtenção de uma equação integral, que é mais adequada para a discretização utilizando elementos finitos. Uma das formas de resolver essa equação integral é empregar o Método de Galerkin que aproxima a solução do problema. No Método de Galerkin, as funções de teste são escolhidas como as funções de forma dos elementos finitos, simplificando assim a representação da solução aproximada. A principal ideia do Método de Galerkin é representar a solução do problema como uma combinação linear das funções de forma locais nos elementos, utilizando coeficientes apropriados para garantir a continuidade e a suavidade ao longo da malha.

Ao discretizar o domínio em elementos finitos e aplicar o Método de Galerkin, obtém-se uma representação aproximada da solução do problema contínuo. Isso gera um sistema de equações algébricas para os coeficientes desconhecidos associados às funções de forma. A solução final é obtida ao resolver numericamente esse sistema de equações, fornecendo uma aproximação numérica para a solução do problema original.

5.2.1 O Método de Elementos Finitos aplicado ao modelo contínuo

A estratégia empregada envolve a aplicação do Método de Elementos Finitos para resolver cada problema específico. Nesta seção, apresentaremos o problema aproximado (Método de Galerkin) associado a cada equação do modelo. A formulação variacional, fundamental para a aplicação do Método de Galerkin, é essencial para a compreensão do processo. Conforme mencionado anteriormente, no FEM discretiza-se o domínio do problema utilizando-se uma malha de elementos finitos, (ver Figura 12). Adotamos algumas hipóteses simplificadoras, considerando $\xi_A = \xi_B = \xi_C = \xi$, de modo que a velocidade celular gerada pelo gradiente de pressão é independente do tipo. Além disso, assumimos $D_A = D_B = D_C$, indicando que o modo difusivo também não depende do tipo celular.

Figura 12 – Exemplo de uma Malha de Elementos Finitos usando elementos triangulares que é o caso das nossas implementações.



Fonte: Elaborado pelo autor

5.2.1.1 Método de Galerkin aplicado a equação da pressão em (5.3)

Para iniciar nossa análise, vamos examinar a primeira equação do sistema (5.3) com a condição de contorno associada (5.4). Lembrando que supomos, $\xi_A = \xi_B = \xi_C = \xi$ e $D_A = D_B = D_C = D$. O problema em questão é apresentado abaixo:

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (\xi \nabla p) = \alpha_B C_B (1 - C_B) + \beta_{AB} C_A \\ p = 0 \quad \text{em } \Gamma_1 \\ \frac{\partial p}{\partial x} = 0 \quad \text{em } \Gamma_3 \quad \text{e } \Gamma_4 \\ \frac{\partial p}{\partial y} = -g_y, \quad g_y > 0 \quad \text{em } \Gamma_2 \end{cases}$$
(5.8)

Determinando a forma fraca do problema (5.8) no espaço $V = \{v \in H^1(\Omega) \mid v|_{\Gamma_1} = 0\}$, onde $H^1(\Omega)$ é o espaço de Sobolev das funções quadrado integráveis (pertencentes a $L^2(\Omega)$) com derivadas que são também quadrado integráveis.

Seja $v \in V$, multiplicando por v a primeira equação de (5.8) e integrando em Ω :

$$\begin{split} \int_{\Omega} -\nabla \cdot (\xi \nabla p) v \, dx dy &= \int_{\Omega} \alpha_B C_B (1 - C_B) v \, dx dy + \int_{\Omega} \beta_{AB} C_A v \, dx dy \\ \Rightarrow \int_{\Omega} \xi \nabla p \nabla v \, dx dy - \int_{\Gamma_2 \cup \Gamma_3 \cup \Gamma_4} \xi v \nabla p \cdot n \, ds \\ &= \int_{\Omega} \alpha_B C_B (1 - C_B) v \, dx dy + \int_{\Omega} \beta_{AB} C_A v \, dx dy \end{split}$$

Note que, usando as condições de fronteira em (5.4) para p:

$$\int_{\Gamma_2 \cup \Gamma_3 \cup \Gamma_4} \xi v \nabla p \cdot n \, ds = \int_{\Gamma_2} \xi v \nabla p \cdot n \, ds + \int_{\Gamma_3} \xi v \nabla p \cdot n \, ds + \int_{\Gamma_4} \xi v \nabla p \cdot n \, ds$$
$$= -\int_{\Gamma_2} \xi v g_y ds$$

Assim, a forma fraca associada ao problema (5.8) pode ser expressa como: Encontrar $p \in V$ tal que, $a(p, v) = l(v), \forall v \in V$, onde:

$$a(p,v) = \int_{\Omega} \xi \nabla p \nabla v \, dx dy$$
$$l(v) = \int_{\Omega} \alpha_B C_B (1 - C_B) v \, dx dy + \int_{\Omega} \beta_{AB} C_A v \, dx dy - \int_{\Gamma_2} \xi v g_y \, ds \tag{5.9}$$
$$\forall v \in V.$$

Como a solução exata do problema fraco reside em um espaço V de dimensão infinita, pode ser desafiador encontrá-la. Isso leva à necessidade de reformular o problema (5.9) em um espaço aproximado de dimensão finita. O Método de Galerkin possibilita reescrever o problema (5.9) em uma sequência de espaços de dimensão finita V_h , onde $N_h \in \mathbb{N}$. A base do espaço V_h é denotada por $\phi_{i_i=1,\ldots,N_h}$, com $\phi_i = 0$ na fronteira Γ_1 . Assim, o problema aproximado pelo Método de Galerkin é:

Encontrar
$$p_h \in V_h \subset V$$
 tal que, $a(p_h, v) = l(v) \ \forall \ v \in V_h$, onde $p_h = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j \phi_j$.

Como $v \in V_h$, temos:

$$a\left(\sum_{j=1}^{N_h} \eta_j \phi_j, \phi_i\right) = l\left(\phi_i\right) \ \forall \ \phi_i \in V_h$$
(5.10)

Usando a linearidade do operador a definido em (5.9):

$$a\left(\sum_{j=1}^{N_h} \eta_j \phi_j, \phi_i\right) = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j a(\phi_j, \phi_i) = l(\phi_i).$$

Isso representa um sistema algébrico de N_h equações lineares para determinar os coeficientes η_j .

Em forma matricial, o sistema é:

$$\mathbf{A}\eta = \mathbf{b},$$

onde:

$$\mathbf{A}_{ij} = a(\phi_i, \phi_j), \quad \eta = \begin{pmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \\ \vdots \\ \eta_{N_h} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{pmatrix} l(\phi_1) \\ l(\phi_2) \\ \vdots \\ l(\phi_{N_h}) \end{pmatrix}.$$

Este sistema é resolvido para encontrar os coeficientes η_j , que determinam a solução aproximada p_h na forma de uma combinação linear das funções de base ϕ_j .

5.2.1.2 Método de Galerkin aplicado a equação de C_A em (5.3)

Agora, passaremos a examinar a segunda equação do sistema (5.3) com a condição de contorno (5.5) associada. Também supondo $\xi_A = \xi_B = \xi_C = \xi$ e $D_A = D_B = D_C = D$:

$$\begin{cases} \frac{\partial C_A}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla C_A) + \nabla \cdot (\xi \nabla p C_A) \\ C_A = 1 \quad \text{em } \Gamma_1 \\ C_A = 0 \quad \text{em } \Gamma_2 \\ \frac{\partial C_A}{\partial x} = 0 \quad \text{em } \Gamma_3 \ \text{e} \ \Gamma_4 \\ C_A(x, y, 0) = C_A^0 \end{cases}$$
(5.11)

 Ω :

A forma fraca do problema (5.11) é construída no espaço $V=\{v\in H^1(\Omega)\mid v|_{\Gamma_1,\Gamma_2}=0\}$

Seja $v \in V,$ multiplicando por va primeira equação de (5.11) e integrando em

$$\begin{split} &\int_{\Omega} \left(\frac{\partial C_A}{\partial t}\right) v \, dx dy = \int_{\Omega} \nabla \cdot (D \nabla C_A) v \, dx dy + \int_{\Omega} \nabla \cdot (\xi \nabla p C_A) v \, dx dy \\ \Rightarrow &\int_{\Omega} \left(\frac{\partial C_A}{\partial t}\right) v \, dx dy = -\int_{\Omega} (D \nabla C_A) \nabla v \, dx dy + \int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} D v \nabla C_A \cdot n \, ds \\ &- \int_{\Omega} (\xi C_A \nabla p) \nabla v \, dx dy + \int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} \xi v C_A \nabla p \cdot n \, ds \end{split}$$

É verdade pelas condições nas fronteiras Γ_3 , Γ_4 de C_A e da pressão p que,

$$\int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} Dv \nabla C_A \cdot n \, ds = \int_{\Gamma_3} Dv \nabla C_A \cdot n \, ds + \int_{\Gamma_4} Dv \nabla C_A \cdot n \, ds$$
$$= 0$$

$$\int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} \xi v C_A \nabla p \cdot n \, ds = \int_{\Gamma_3} \xi v C_A \nabla p \cdot n \, ds + \int_{\Gamma_4} \xi v C_A \nabla p \cdot n \, ds$$
$$= 0$$

Dessa forma, a formulação variacional do problema (5.11) é:

Encontrar $C_A \in H^1(\Omega)$ de forma que $C_A = 1$ em Γ_1 e $C_A = 0$ em Γ_2 , tal que:

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\partial C_A}{\partial t}\right) v \, dx dy + a(C_A, v) = l(v), \forall v \in V.$$
(5.12)

Onde,

$$\begin{aligned} a(C_A, v) &= \int_{\Omega} (D\nabla C_A) \nabla v \, dx dy + \int_{\Omega} (\xi C_A \nabla p) \nabla v \, dx dy \\ l(v) &= 0 \\ \forall v \in V. \end{aligned}$$

Assim, considerando $\{\phi_i\}$ a base de $V_h \subset V,$ o problema aproximado pelo método de Galerkin é:

onde:

Encontrar $\widetilde{C}_{A,h} \in V_h \subset V$ tal que, $\int_{\Omega} \left(\frac{\partial \widetilde{C}_{A,h}}{\partial t} \right) v \, dx + a(\widetilde{C}_{A,h}, v) = 0, \quad \forall \ v \in V_h,$ $\widetilde{C}_{A,h} = \sum_{i=1}^{N_h} \eta_j \phi_j$

E sucessivamente construímos $C_{A,h}$ como $C_{A,h} = \tilde{C}_{A,h} + \Psi(y)$ onde $\Psi(y)$ é independente do tempo e de x, e atende às seguintes condições: $\Psi = 1$ em Γ_1 , $\Psi = 0$ em Γ_2 , e $\frac{d\Psi}{dx} = 0$ em Γ_3 e Γ_4 , além de satisfazer $a(\Psi, v) = 0$. Dessa maneira, garantimos que $C_{A,h} = \tilde{C}_{A,h} + \Psi(x,y)$ satisfaça as condições de contorno da equação (5.11) e também o problema fraco:

$$\int_{\Omega} \frac{\partial C_{A,h}}{\partial t} v dx dy + a(C_{A,h}, v) = 0$$

Para completar foi utilizado o método de Backward Euler:

1. Discretização da derivada temporal usando Backward Euler:

$$\frac{\partial \widetilde{C}_{A,h}}{\partial t} \approx \frac{\widetilde{C}_{A,h}^{n+1} - \widetilde{C}_{A,h}^{n}}{\Delta t},$$

onde C_A^n é a aproximação de C_A no instante de tempo t_n e Δt é o tamanho do passo de tempo.

2. Substituição no problema variacional:

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\widetilde{C}_{A,h}^{n+1} - \widetilde{C}_{A,h}^{n}}{\Delta t} \right) v \, dx dy + a(C_{A,h}^{n+1}, v) = 0 \quad \forall \ v \in V_h.$$

3. Rearranjo dos termos:

Multiplicando toda a equação por Δt para isolar C_A^{n+1} :

$$\int_{\Omega} \widetilde{C}_{A,h}^{n+1} v \, dx dy + \Delta t \cdot a(C_A^{n+1}, v) = \int_{\Omega} \widetilde{C}_{A,h}^n v \, dx dy \quad \forall \ v \in V_h.$$
(5.13)

4. Discretização no espaço usando funções de base:

Assumimos uma expansão de C_A nas funções de base ϕ_i :

$$\widetilde{C}_{A,h}^{n+1} = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^{n+1} \phi_j$$
$$\widetilde{C}_{A,h}^n = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^n \phi_j$$

5. Formulação do sistema de equações lineares:

Substituindo essas expansões na equação (5.13) e utilizando as propriedades das funções de base, obtemos um sistema de equações lineares:

$$\sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^{n+1} \int_{\Omega} \phi_j \phi_i \, dx \, dy + \Delta t \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^{n+1} a(\phi_j, \phi_i) = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^n \int_{\Omega} \phi_j \phi_i \, dx \, dy \quad \forall \ i = 1, 2, \dots, N_h.$$

6. Montagem da matriz do sistema:

Definimos as matrizes e vetores correspondentes:

- Matriz de massa M:

$$\mathbf{M}_{ij} = \int_{\Omega} \phi_j \phi_i \, dx \, dy \quad \forall \ i, j = 1, 2, \dots, N_h.$$

- Matriz de rigidez A:

$$\mathbf{A}_{ij} = a(\phi_j, \phi_i) = \int_{\Omega} \left(D\nabla \phi_j \cdot \nabla \phi_i + \xi \phi_j \nabla p \cdot \nabla \phi_i \right) \, dx \, dy \quad \forall \ i, j = 1, 2, \dots, N_h.$$

- Vetores de coeficientes η^{n+1} e η^n :

$$\eta^{n+1} = \left[\eta_1^{n+1}, \eta_2^{n+1}, \dots, \eta_{N_h}^{n+1}\right]^T, \quad \eta^n = \left[\eta_1^n, \eta_2^n, \dots, \eta_{N_h}^n\right]^T$$

Assim, o sistema de equações lineares para encontrar η^{n+1} é:

$$(\mathbf{M} + \Delta t \mathbf{A})\eta^{n+1} = \mathbf{M}\eta^n. \tag{5.14}$$

Depois adicionamos a função particular Ψ a esta $\tilde{C}_{A,h}$ para obter a $C_{A,h}$. Portanto, o método de elementos finitos associado a esse problema é usado para a atualização de $C_{A,h}$ em cada passo de tempo.

5.2.1.3 Método de Galerkin aplicado a equação de C_B em (5.3)

O próximo problema considera a terceira equação do sistema (5.3) e a condição de contorno (5.6) associada. Continuando com $\xi_A = \xi_B = \xi_C = \xi$ e $D_A = D_B = D_C = D$. A principal diferença em relação ao problema anterior é que, neste caso, não dispomos de uma solução particular para somar à solução do problema fraco. Em detalhes, a função C_B satisfaz o seguinte sistema:
$$\begin{cases} \frac{\partial C_B}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla C_B) + \nabla \cdot (\xi \nabla p C_B) + \alpha_B C_B (1 - C_B) + \beta_{AB} C_A - \beta_{BC} C_B \\ C_B = 0 \quad \text{em } \Gamma_1 \\ C_B = 0 \quad \text{em } \Gamma_2 \\ \frac{\partial C_B}{\partial x} = 0 \quad \text{em } \Gamma_3 \quad \text{e} \quad \Gamma_4 \\ C_B (x, y, 0) = C_B^0 \end{cases}$$
(5.15)

A forma fraca do problema (5.15) é escrita no espaço $V = \{v \in H^1(\Omega) \mid v|_{\Gamma_1,\Gamma_2} = 0\}.$

Seja $v \in V,$ multiplicando por va primeira equação de (5.15) e integrando em Ω obtemos:

$$\begin{split} \int_{\Omega} \left(\frac{\partial C_B}{\partial t} \right) v \, dx dy &= \int_{\Omega} (\nabla \cdot (D \nabla C_B)) v \, dx dy + \int_{\Omega} (\nabla \cdot (\xi \nabla p C_B)) v \, dx dy \\ &+ \int_{\Omega} ((\alpha_B - \beta_{BC}) C_B) v \, dx dy - \int_{\Omega} (\alpha_B C_B^2) v \, dx dy + \int_{\Omega} (\beta_{AB} C_A) v \, dx dy \end{split}$$
$$\Rightarrow \int_{\Omega} \left(\frac{\partial C_B}{\partial t} \right) v \, dx dy = - \int_{\Omega} (D \nabla C_B) \nabla v \, dx dy + \int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} D v \nabla C_B \cdot n \, ds \\ &- \int_{\Omega} (\xi_B C_B \nabla p) \nabla v \, dx dy + \int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} \xi_B v C_B \nabla p \cdot n \, ds \\ &+ \int_{\Omega} ((\alpha_B - \beta_{BC}) C_B) v \, dx dy - \int_{\Omega} (\alpha_B C_B^2) v \, dx dy + \int_{\Omega} (\beta_{AB} C_A) v \, dx dy \end{split}$$

Perceba que, pelas condições nas fronteiras $\Gamma_3,\,\Gamma_4$ de C_B e da pressão $p{:}$

$$\int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} Dv \nabla C_B \cdot n \, ds = \int_{\Gamma_3} Dv \nabla C_B \cdot n \, ds + \int_{\Gamma_4} Dv \nabla C_B \cdot n \, ds$$
$$= 0$$

$$\int_{\Gamma_3 \cup \Gamma_4} \xi v C_B \nabla p \cdot n \, ds = \int_{\Gamma_3} \xi v C_B \nabla p \cdot n \, ds + \int_{\Gamma_4} \xi v C_B \nabla p \cdot n \, ds$$
$$= 0$$

A forma fraca associada ao problema (5.15) é: Encontrar $C_B \in V$ tal que:

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\partial C_B}{\partial t}\right) v \, dx dy + a(C_B, v) = l(v), \forall v \in V.$$
(5.16)

Onde,

$$\begin{split} a(C_B, v) &= \int_{\Omega} (D\nabla C_B) \nabla v \, dx dy + \int_{\Omega} (\xi C_B \nabla p) \nabla v \, dx dy \\ &- \int_{\Omega} ((\alpha_B - \beta_{BC}) C_B) v \, dx dy + \int_{\Omega} (\alpha_B C_B^2) v \, dx dy \\ l(v) &= \int_{\Omega} (\beta_{AB} C_A) v \, dx dy \\ \forall \ v \in V. \end{split}$$

Assim, considerando $\{\phi_i\}$ a base de $V_h \subset V$, o problema aproximado pelo método de Galerkin é: Encontrar $C_{B,h} \in V_h \subset V$ tal que:

$$\int_{\Omega} \left(\frac{\partial C_{B,h}}{\partial t} \right) v \, dx dy + a(C_{B,h}, v) = l(v), \forall v \in V_h, \text{ onde } C_{B,h} = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j \phi_j$$

Observamos que o problema acima é não linear pela presença de $C_{B,h}^2$ então algum processo numérico tem de ser implementado. Para lidar com essa não linearidade, definimos $a_h(C_{B,h}, w, v)$ da seguinte forma: $a_h(C_{B,h}, w, v)$ é igual a $a(C_{B,h}, v)$, com a diferença de que a integral $\int_{\Omega} \alpha_B C_{B,h}^2 w dx dy$ é substituída por $\int_{\Omega} \alpha_B C_{B,h} \cdot v w dx dy$. Assim, o problema aproximado resulta em: dada a aproximação $C_{B,h}^*$ encontrar $C_{B,h} \in V_h$ tal que

$$\int_{\Omega} \frac{\partial C_{B,h}}{\partial t} v dx dy + a_h(C_{B,h}, C^*_{B,h}, v) = l(v), \quad \forall v \in V_h$$

onde $C_{B,h}^* \in V_h$ é uma outra aproximação de $C_{B,h}$. A especificação desta função discreta auxiliar é mais clara quando discretizamos a derivada temporal como segue.

1. Discretização da derivada temporal usando Backward Euler:

$$\frac{\partial C_{B,h}}{\partial t} \approx \frac{C_{B,h}^{n+1} - C_{B,h}^{n}}{\Delta t}$$

onde C_B^n é a aproximação de C_B no instante de tempo t_n e Δt é o tamanho do passo de tempo.

2. Substituição na equação variacional:

$$\int_{\Omega} \left(\frac{C_{B,h}^{n+1} - C_{B,h}^n}{\Delta t} \right) v \, dx dy + a_h(C_{B,h}^{n+1}, C_{B,h}^n, v) = l(v) \quad \forall \ v \in V_h.$$

3. Rearranjo dos termos:

Multiplicando toda a equação por Δt para isolar C_B^{n+1} :

$$\int_{\Omega} C_{B,h}^{n+1} v \, dx dy + \Delta t \cdot a_h(C_{B,h}^{n+1}, C_{B,h}^n, v) = \int_{\Omega} C_{B,h}^n v \, dx dy + \Delta t \cdot l(v) \quad \forall \ v \in V_h.$$
(5.17)

4. Discretização no espaço usando funções de base:

Assumimos uma expansão de C_B nas funções de base ϕ_j :

$$C_{B,h}^{n+1} = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^{n+1} \phi_j$$
$$C_{B,h}^n = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^n \phi_j$$

5. Formulação do sistema de equações lineares:

Substituindo essas expansões na equação (5.17) e utilizando as propriedades das funções de base, obtemos um sistema de equações lineares:

$$\sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^{n+1} \int_{\Omega} \phi_j \phi_i \, dx \, dy + \Delta t \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^{n+1} a_h(\Phi_j, \sum_{k=1}^{N_h} \eta_k^n \Phi_k, \Phi_i) = \sum_{j=1}^{N_h} \eta_j^n \int_{\Omega} \phi_j \phi_i \, dx \, dy + \Delta t \cdot l(\phi_i),$$

$$\forall i = 1, 2, \dots, N_h.$$

6. Montagem da matriz do sistema:

Definimos as matrizes e vetores correspondentes:

- Matriz de massa M:

$$\mathbf{M}_{ij} = \int_{\Omega} \phi_j \phi_i \, dx dy \quad \forall \ i, j = 1, 2, \dots, N_h.$$

- Matriz de rigidez A:

$$\mathbf{A}_{ij} = a(\phi_j, \phi_i) = \int_{\Omega} (D_B \nabla \phi_i \cdot \nabla \phi_j - \xi_B \phi_i \nabla p \cdot \nabla \phi_j + (\alpha_B - \beta_{BC}) \phi_i \phi_j - \alpha_B \Phi_i \Phi_j \sum_{k=1}^{N_h} \eta_k^n \Phi_k) \, dx \, dy$$

$$\forall i, j = 1, 2, \ldots, N_h$$

- Vetores de coeficientes η^{n+1} e η^n :

$$\eta^{n+1} = \left[\eta_1^{n+1}, \eta_2^{n+1}, \dots, \eta_{N_h}^{n+1}\right]^T, \quad \eta^n = \left[\eta_1^n, \eta_2^n, \dots, \eta_{N_h}^n\right]^T.$$

- Vetor do lado direito b:

$$\mathbf{b}_i = l(\phi_i) = \int_{\Omega} (\beta_{AB} C_A) \phi_i \, dx \, dy \quad \forall \ i = 1, 2, \dots, N_h$$

Assim, o sistema de equações lineares para encontrar η^{n+1} é:

$$(\mathbf{M} + \Delta t \mathbf{A})\eta^{n+1} = \mathbf{M}\eta^n + \Delta t \mathbf{b}.$$
 (5.18)

Portanto, o método de elementos finitos associado a esse problema que é usado para a atualização de $C_{B,h}$ em cada passo de tempo está relacionado a resolver o sistema de equações lineares (5.18).

5.2.1.4 Determinação de C_C a partir de C_A e C_B

Em nossa implementação, determinamos diretamente C_C a partir do conhecimento de C_A e C_B , uma vez que assumimos que $C_A + C_B + C_C = 1$. Assim, após obter as aproximações $C_{A,h}$ e $C_{B,h}$, podemos calcular a aproximação de C_C como:

$$C_{C,h} = 1 - C_{A,h} - C_{B,h} \tag{5.19}$$

5.3 O Software FEniCS

O modelo proposto neste trabalho utiliza o FEniCS para resolver as equações governantes. O FEniCS representa uma iniciativa notável no campo da simulação numérica, fornecendo uma plataforma flexível e poderosa para a resolução de problemas modelados por meio do Método de Elementos Finitos.

FEniCS, uma abreviação para "Finite Element Computational Software", tem como objetivo simplificar o processo de implementação e solução de problemas governados por equações diferenciais, oferecendo uma biblioteca de software de código aberto, acessível e eficiente para a comunidade científica. Sua característica distintiva é a abordagem baseada em linguagem de alto nível, como Python, que permite aos pesquisadores expressar e resolver problemas complexos de maneira concisa e intuitiva.

A utilização do FEniCS no contexto deste trabalho simplifica a implementação de problemas complexos, permitindo que as equações diferenciais sejam expressas em sua formulação variacional.. Isso facilita a tradução direta dos modelos matemáticos para código computacional. A flexibilidade do FEniCS destaca-se na capacidade de lidar com geometrias complexas e condições de contorno variadas, tornando-o uma ferramenta versátil para uma ampla gama de aplicações.

Além disso, o FEniCS é capaz de lidar tanto com problemas transientes quanto estacionários, oferecendo métodos robustos para a solução de sistemas lineares e não

lineares. A comunidade em torno do projeto contribui para seu desenvolvimento contínuo, proporcionando atualizações, correções e extensões, promovendo um ambiente colaborativo e dinâmico. Todas as informações a respeito do uso do FEniCS utilizadas aqui foram retiradas do site do projeto https://fenicsproject.org e dos tutoriais disponíveis em (LANGTANGEN; LOGG, 2017) e (LOGG; MARDAL; WELLS, 2011).

5.4 Descrição do Modelo Celular Híbrido e determinação dos parâmetros do modelo

Nesta seção, apresentamos uma descrição detalhada do Modelo Celular Híbrido (MCH), destacando os procedimentos fundamentais que orientam a simulação.

A partir da análise de dados bibliográficos obtidos de medições biológicas reais, deduzimos o parâmetro de permeabilidade/viscosidade ξ , a taxas de proliferação α_B e as de diferenciação β_{AB} , β_{BC} . As medições biológicas usadas no caso de uma cripta normal são a velocidade g_y no topo da cripta, a taxa de proliferação α_B ao longo do eixo vertical da cripta. Além disso, observou-se uma uniformidade na dinâmica celular ao longo da direção x, o que levou à definição dos parâmetros de proliferação α_B e diferenciação β_{AB} , β_{BC} , bem como das condições iniciais, considerando apenas a variável y. Também foi constatado que as células-tronco permanecem fixas na base da cripta e que a distribuição celular, em condições normais, segue as equações (5.23), (5.24) e (5.25), que respeitam o fato de que no fundo da cripta (y < h/6) existem apenas células-tronco; no meio, predominam as células semidiferenciadas; e no topo (y > h/6), as células completamente diferenciadas dominam a região. No que diz respeito ao coeficiente de difusão, como não havia informações específicas disponíveis, foi atribuído arbitrariamente o valor D = 1, independentemente do tipo celular.

O domínio $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ utilizado no MCH é dimensionado espacialmente com base nas dimensões celulares (altura e largura de cada célula), onde cada célula é representada como um quadrado de tamanho uniforme, independentemente de seu tipo. A unidade temporal adotada no modelo MCH é a hora, o que permite uma interpretação direta dos fenômenos biológicos ao longo do tempo.

Conhecendo as funções $\alpha_B(y)$, $\beta_{AB}(y)$, $\beta_{BC}(y)$, $\xi(y)$ e as condições iniciais para $C_A(x, y)$, $C_B(x, y)$, $C_C(x, y)$, o domínio Ω , o coeficiente de difusão D e tendo escolhido a malha e o espaço V_h associado, estamos preparados para resolver os problemas contínuos (5.8), (5.11), (5.15) e (5.19), utilizando o método de elementos finitos de Galerkin. Com isso, obtemos as soluções aproximadas para p, C_A , C_B e C_C no instante de tempo corrente. A próxima etapa envolve a integração dessas soluções contínuas com a representação discreta das células. Para isso, utilizamos o modelo de Tesselação de Voronoi (VT) apresentado no Capítulo anterior. Assumimos que as células estão bem distribuídas no domínio da cripta.

Esta distribuição é representada por um conjunto de pontos geradores do VT. Cada ponto gerador corresponde ao centro de uma célula no modelo discreto. O algoritmo a seguir descreve o procedimento para transferir as informações de densidades celulares do modelo contínuo para o modelo celular VT.

Algoritmo 5 – Integração Contínuo-Celular

- 1 Considere todos os pontos geradores do modelo VT dados por $\mathbf{p}_k = (x_k, y_k)$.
- 2 Se $C_A(\mathbf{p}_k) \neq C_B(\mathbf{p}_k) \neq C_C(\mathbf{p}_k)$ e $C_T(\mathbf{p}_k) = \max\{C_A(\mathbf{p}_k); C_B(\mathbf{p}_k); C_C(\mathbf{p}_k)\}$ então dê o tipo T a célula com centro p_k . Por exemplo se for $\max\{C_A(\mathbf{p}_k); C_B(\mathbf{p}_k); C_C(\mathbf{p}_k)\} = C_A(\mathbf{p}_k)$ então a célula com centro em (\mathbf{p}_k) é do tipo A.
- **3** Se $C_A(\mathbf{p}_k) = C_B(\mathbf{p}_k) > C_C(\mathbf{p}_k)$, atribua o tipo A se $y_k < \frac{h}{3}$, caso contrário, atribua o tipo B.
- 4 Se $C_B(\mathbf{p}_k) = C_C(\mathbf{p}_k) > C_A(\mathbf{p}_k)$, atribua o tipo *B* se $y_k < \frac{2h}{3}$, caso contrário, atribua o tipo *C*.
- 5 Se $C_A(\mathbf{p}_k) = C_C(\mathbf{p}_k) > C_B(\mathbf{p}_k)$, atribua o tipo A se $y_k < \frac{h}{2}$, caso contrário, atribua o tipo C.

A partir dessa configuração dos tipos celulares implementamos o modelo VT usando o Algoritmo 4, onde a adesão celular vai determinar como as células interagem.

Da configuração atual da cripta no modelo VT, determinamos as densidades contínuas C_A , $C_B \in C_C$ para utilizá-las como novas condições iniciais. Para isso, utilizamos o domínio da cripta, que é discretizado em uma malha de elementos finitos (ver Figura 13(a)). Os nós dessa malha são representados como o centro de um quadrado que representa a região ao redor de cada nó. Consideramos este quadrado como a unidade de medida de densidade para cada tipo celular no modelo VT (ver Figura 13(b)). É importante observar que os nós da malha não são necessariamente os centros celulares $\mathbf{p}_{\mathbf{k}}$. O Algoritmo de Integração Celular-Contínuo (Algoritmo 6) descreve esta nova fase.

Algoritmo 6 – Integração Celular-Contínuo

- 1 Determine os quadrados nós (x_i, y_j) da malha de elementos finitos .
- 2 Usando as células no modelo VT define-se a densidade nos nós da malha de elementos finitos: Somatório das áreas das células VT de tipo A

$$C_A(x_i, y_j) = \frac{\text{Somatorio das areas das celulas VT de tipo A}}{\text{Área do quadrado}}$$
$$C_B(x_i, y_j) = \frac{\text{Somatório das áreas das células VT de tipo B}}{\text{Área do quadrado}}$$
$$C_C(x_i, y_j) = \frac{\text{Somatório das áreas das células VT de tipo C}}{\text{Área do quadrado}}.$$

Obs: O calculo é feito para todos os (x_i, y_j) nós da malha. Para considerar a periodicidade do domínio os nós da esquerda e direita devem ter o mesmo valor de C_A , C_B e C_C . Para isso, basta considerar a soma das áreas de cada célula dentro do quadrado de cada nó e dividir pela Área do quadrado, considerando os dois lados. É importante destacar que o quadrado, nesse contexto, sempre representa uma região contida no domínio da cripta.

Figura 13 – Figura 13(a) Malha de elementos Finitos e 13(b) Representação Gráfica da interface entre os nós da malha de elementos finitos e as regiões celulares na geometria do modelo VT. Os nós da malha na figura 13(a) são os centros dos quadrados na figura 13(b), que são usados no Algoritmo 6 para determinar os valores das densidades contínuas.



Fonte: Elaborado pelo autor

Assim, dada uma certa configuração do modelo VT verificamos como a densidade celular de cada tipo é distribuída com base nos nós da malha de elementos finitos. Uma vez feito isso e interpolando esse resultado no espaço de funções V_h considerado, teremos novos valores de densidade C_A , C_B , C_C no instante de tempo corrente. Com isso, usando esses valores determinados podemos implementar mais um passo do modelo contínuo resolvendo os problemas (5.8), (5.11), (5.15), (5.19) e continuar todos os processos por um período de tempo suficientemente desejado. O Algoritmo a seguir resume o que foi descrito a respeito do Modelo Híbrido.

Algoritmo 7 – O Modelo Celular Híbrido (MCH)

- 1 Inputs:
- 2 Discretização do domínio Ω em uma malha de elementos finitos.
- **3** Número de passos no tempo N_{t_c} .
- 4 Condições iniciais $C_A(x, y, 0), C_B(x, y, 0), C_C(x, y, 0).$
- **5** Funções invariantes no tempo: α_B , β_{AB} , β_{BC} , ξ , D.
- 6 O Espaço de funções V_h .
- 7 for $n \leftarrow 1$ to N_{t_c} do
- 8 Resolva os problemas formulados em 5.2.1.1, 5.2.1.2, 5.2.1.3 e 5.2.1.4 determinando $C_A(x_i, y_i, t^n), C_B(x_i, y_i, t^n), C_C(x_i, y_i, t^n)$.
- 9 Chame o Algoritmo de Integração Contínuo-Celular (Algoritmo 5)
- 10 Chame o Algoritmo VT Implementação (Algoritmo 4).
- 11 Chame o Algoritmo de Integração Celular-Contínuo (Algoritmo 6).
- 12 Define os resultados da linha anterior como novos valores para $C_A(x_i, y_j, t^n)$, $C_B(x_i, y_j, t^n), C_C(x_i, y_j, t^n)$.

13 end

5.5 Simulações do Modelo Celular Híbrido (MCH)

Nesta seção, apresentamos as simulações realizadas utilizando o modelo híbrido proposto. As simulações têm como objetivo demonstrar o funcionamento do modelo nos cenários de condições normais de proliferação e condições anormais dentro de uma cripta. Ao longo das simulações, foram consideradas algumas hipóteses, ajustados diversos parâmetros e variáveis, permitindo uma análise abrangente do comportamento do modelo nessas situações. Os resultados levam em consideração também as hipóteses do modelo discreto VT apresentadas nesse trabalho.

O objetivo é simular a dinâmica celular dentro de uma cripta do epitélio do cólon humano, utilizando dados que se aproximam ao máximo das características de uma cripta humana real. Segundo Guebel e Torres (GUEBEL; TORRES, 2008), as células de uma cripta do cólon humano possuem, em média, largura e altura de $5.9\mu m$. Além disso, de acordo com Baker (BAKER et al., 2014), criptas normais apresentam entre 23 e 24 células na circunferência, enquanto Bernstein (BERNSTEIN et al., 2010) menciona que criptas têm entre 75 e 110 células ao longo de sua altura.

Para traduzir esses dados para o nosso modelo, utilizamos uma cripta cilíndrica de circunferência (ou base da cripta ver Figuras 8, 11) de comprimento $23 \cdot 5.9 = 135.7 \mu m$ na base da cripta. Para a altura consideramos a média $\frac{(75 + 110)}{2} = 92.5$ células resultando em $92.5 \cdot 5.9 = 545.75 \mu m$. Dessa forma, a relação entre altura e a base da cripta é $\frac{545.75}{135.7} \approx 4$.

Uma possível dimensionalização da cripta retangular Ω é usar uma base b = 23células e uma altura de h = 92 células. Essa cripta vai conter então 2116 células inteiras. No entanto, para poder limitar o custo computacional da implementação do modelo híbrido vamos representar cada célula VT como um conjunto de 9 células aglomeradas bidimensionalmente na estrutura 3x3. Assim, vamos ter no modelo VT, 8 células na base e 30 na altura, já que $\frac{24}{3} = 8$ e $\frac{90}{3} = 30$. Logo usamos b = 8 e h = 30 como dimensões do domínio $\Omega = [0, b] \times [0, h]$. Observe que, na nossa implementação do modelo MCH, a unidade de medida no espaço é a dimensão de uma célula VT, a qual corresponde à dimensão de três células reais.

5.5.1 Caso Normal

Neste parágrafo, consideramos e simulamos um caso que representa um cenário de proliferação normal das células em uma cripta. A hipótese inicial é que a taxa de proliferação das células semi-diferenciadas, definida por α_B , é descrita por uma função contínua ao longo da altura da cripta. Esta função foi deduzida através de uma análise detalhada das informações, conforme figura presente no artigo (POTTEN et al., 1992, p.75). Observa-se que esta taxa no artigo de Potten atinge o seu máximo aproximadamente em $y = \frac{h}{5}$ alcançando um valor próximo a $a_4 = \frac{1}{29.9}$ e o seu valor na base (y = 0) é aproximadamente $a_0 = \frac{1}{86}$. Com base na figura do artigo, deduz-se a seguinte expressão analítica para a taxa de proliferação, $\alpha_B = \alpha_B(y)$, (ver Figura 15(a)).

$$\alpha_B = \begin{cases} -a_1 y^2 + a_2 y + a_0 & \text{se } 0 < y < \frac{h}{5} \\ -a_3 \left(y - \frac{h}{5} \right)^2 + a_4 & \text{se } \frac{h}{5} \leqslant y \leqslant \frac{2h}{3} \\ a_5 (y - h)^2 & \text{se } \frac{2h}{3} \leqslant y \leqslant h \end{cases}$$
(5.20)

Analisando ainda o gráfico de Potten et al. (1992, p.75), em $y = \frac{2h}{3}$, é possível estimar o valor da função α_B nesse ponto como a metade do valor em y = 0. Portanto, podemos dizer que para nosso modelo, $\alpha_B\left(\frac{2h}{3}\right) = \frac{\alpha_B(0)}{2} = \frac{a_0}{2}$. Então,

$$a_5\left(\frac{2h}{3}-h\right)^2 = \frac{a_0}{2} \Rightarrow a_5 = \frac{9a_0}{2h^2}$$

Supondo a continuidade da função α_B em y = 2/3h obtemos:

$$-a_3 \left(\frac{2h}{3} - \frac{h}{5}\right)^2 + a_4 = a_5 \left(\frac{2h}{3} - h\right)^2$$
$$\Rightarrow a_3 = \frac{a_4 - a_5 \left(\frac{h}{3}\right)^2}{\left(\frac{7h}{15}\right)^2}$$

Agora resta determinar os parâmetros a_1 e a_2 . Observe que $\alpha_B = -a_1y^2 + a_2y + a_0$ descreve uma parábola côncava em [0, h/5] (com $a_1 > 0$), e, para garantir que essa parábola atinja seu ponto máximo em y = h/5, impomos a seguinte condição:

$$\alpha'_B\left(\frac{h}{5}\right) = -2a_1\frac{h}{5} + a_2 = 0 \Rightarrow a_2 = 2a_1\left(\frac{h}{5}\right) \tag{5.21}$$

Agora, impondo que o máximo valor de α_B é a_4 :

$$\alpha_B\left(\frac{h}{5}\right) = -a_1\left(\frac{h}{5}\right)^2 + a_2\left(\frac{h}{5}\right) + a_0 = a_4 \tag{5.22}$$

Assim, usando o que foi encontrado nas equações (5.21) e (5.22):

$$-a_1\left(\frac{h}{5}\right)^2 + 2a_1\left(\frac{h}{5}\right)^2 + a_0 = a_1\left(\frac{h}{5}\right)^2 + a_0 = a_4$$

que implica na seguinte relação:

$$a_1 = \frac{a_4 - a_0}{\left(\frac{h}{5}\right)^2}$$

E assim,

$$a_2 = \frac{2(a_4 - a_0)}{\left(\frac{h}{5}\right)}$$

Outra hipótese utilizada diz respeito às densidades iniciais, que são expressas pelas densidades teóricas normais escolhidas como:

$$C_A(x, y, 0) = \begin{cases} 1 - \frac{3}{h}y & \text{se } 0 \leq y \leq \frac{h}{3} \\ 0 & \text{se } \frac{h}{3} \leq y \leq h \end{cases}$$
(5.23)

$$C_B(x, y, 0) = \begin{cases} \frac{3}{h}y & \text{se } 0 \leq y \leq \frac{h}{3} \\ 1 & \text{se } \frac{h}{3} \leq y \leq \frac{2h}{3} \\ 1 - \frac{3}{h}\left(y - \frac{2h}{3}\right) & \text{se } y \geq \frac{2h}{3} \end{cases}$$
(5.24)

$$C_C(x, y, 0) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \le y \le \frac{2h}{3} \\ \frac{3}{h} \left(y - \frac{2h}{3} \right) & \text{se } y \ge \frac{2h}{3} \end{cases}$$
(5.25)

Definimos β_{AB} como uma função contínua descrita em (5.26). Essa expressão analítica é fundamentada na observação de que as células-tronco no cólon humano completam um ciclo celular em aproximadamente uma semana e que a maior diferenciação ocorre a um terço da altura da cripta, ou seja, em y = h/3 (NICOLAS et al., 2007). Daqui deduzimos que $\beta_{AB} = \frac{1}{24 \cdot 7} = \frac{1}{168}$ em [1/horas]. Para β_{BC} é estabelecida a relação descrita na equação (5.27), a qual busca descrever que a taxa aumenta conforme ascendemos na cripta, alcançando seu valor máximo de sempre uma diferenciação por semana no topo da cripta (y = h). Os gráficos correspondentes a essas taxas de diferenciação são apresentados nas Figuras 15(b) e 15(c), respectivamente.

$$\beta_{AB}(x,y) = \begin{cases} 0 & \text{se } y \leq \frac{h}{6} \\ \frac{6}{168h} \left(h - \frac{h}{6}\right) & \text{se } \frac{h}{6} \leq y \leq \frac{h}{3} \\ \frac{1}{168} & \text{se } y \geq \frac{h}{3} \end{cases}$$
(5.26)

$$\beta_{BC}(x,y) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \le y \le \frac{2h}{3} \\ \frac{3}{168h} \left(y - \frac{2h}{3}\right) & \text{se } y > \frac{2h}{3} \end{cases}$$
(5.27)

Ainda precisamos definir o valor de $-\xi \frac{\partial p}{\partial y} = g_y$ que representa a velocidade na fronteira superior do domínio o qual chamamos de v_{top} , $(v_{top} = g_y)$. Supomos que essa velocidade seja sempre na direção da altura (direção y), isso porque na situação normal a velocidade das células é direcionada verticalmente do fundo para o topo da cripta, e tem o seu valor máximo no topo. Por isso vamos trabalhar com $\xi = \xi(y)$. Tomando como referência (POTTEN et al., 1992) podemos estimar a velocidade no topo como 1 posição

celular/hora, que equivale a 1 altura de célula/hora. Considerando que na direção y no nosso modelo temos 3 células representadas em cada grupo de 9, vamos adotar $v_{top} = \frac{1}{3}$. Dessa forma, uma possível escolha para ξ que satisfaça $-\xi(y)\frac{dp}{dy} = 1/3$ no topo da cripta, e que ao mesmo tempo assegure um comportamento crescente para a velocidade, é:

$$\xi(y) = \begin{cases} \frac{y}{\left(\frac{2h}{3}\right)} & \text{se } 0 \leq y \leq \frac{2h}{3} \\ 1 & \text{se } y > \frac{2h}{3} \end{cases}$$
(5.28)

A seguir é representada graficamente a ξ usada no nosso modelo MCH.



Figura 14 – Representação Gráfica da função ξ .

A Tabela 4 a seguir apresenta os valores dos parâmetros constantes usados na implementação do MCH:

	Contínuo			
Parâmetro	Descrição	Valor		
N_{t_c}	N_{t_c} Número de iterações no contínuo			
Δ_x	Tamanho dos elementos finitos na direção x			
Δ_y	Δ_y Tamanho dos elementos finitos na direção y			
Δt_c	Δt_c Passo de tempo no contínuo			
D	Coeficiente de difusão	1.0		
Discreto				
Parâmetro	Descrição			
N_{t_d}	Número de iterações no discreto			
Δt_d	Passo de tempo no discreto			
μ	Constante da mola			
η	η Coeficiente de Viscosidade			
r_x	r_x Comprimento de corte			
μ_{redu}	μ_{redu} Constante da mola			
Fonte: Elaborado pelo autor				

Tabela 4 – Outros parâmetros do modelo Híbrido.



Figura 15 – Representação gráfica das funções: α_B , β_{AB} , β_{BC}

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 16 – Resultados da simulação do Caso Normal. Os resultados a seguir estão organizadas da seguinte forma: As figuras (a), (b), (c), (d) e (e) representam respectivamente, as condições iniciais para C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e a velocidade v no tempo inicial, t = 0. A partir desses dados iniciais o modelo Híbrido inicia todo o seu processo, onde o resultado final é descrito nas figuras (f), (g), (h), (i) e (j) que são respectivamente C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e velocidade v no tempo final, t = 1 hora. O Modelo Híbrido realiza um total de 100 iterações, sendo que a cada passagem no domínio discreto, são realizadas 100 iterações no VT. Ao final, é apresentado a representação final no VT das células na figura (k), onde as células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores: verde, azul e amarelo, respectivamente.







Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados obtidos corroboram a validação do modelo, demonstrando que pode representar adequadamente a proliferação celular em uma cripta sem anormalidades. Durante as interações observadas ao longo do tempo, não se verificaram mudanças significativas nos padrões de dinâmica celular, o que era de se esperar em um cenário normal. Este comportamento está alinhado com o pressuposto de que, em condições normais, as células em uma cripta proliferam de maneira estável e regulada, mantendo um equilíbrio homeostático. As células-tronco localizadas na base da cripta se dividem, gerando novas células que gradualmente migram para cima, diferenciam-se e, eventualmente, são descartadas na superfície. Este ciclo contínuo de renovação celular é essencial para a manutenção da integridade e função do tecido. No caso específico da velocidade, as oscilações observadas nas Figuras (e) e (j) são inevitáveis a menos que se utilize um refinamento muito mais significativo. Essas oscilações são um reflexo da alta rigidez da pressão, note na figura (i) o alto valor do gradiente da pressão perto da base da cripta, indicando que a resolução atual da malha não é suficientemente refinada para capturar suavemente as variações de velocidade. Embora um refinamento mais detalhado da malha permitisse obter uma representação mais precisa da velocidade e eliminasse essas oscilações indesejadas, as limitações computacionais encontradas impedem a realização desse refinamento acoplado ao nosso Modelo Híbrido.

Portanto, os resultados não apenas validam o modelo para condições normais, mas também proporcionam um fundamento sólido para investigações futuras. A confirmação de que não há anormalidades em um cenário controlado é um passo essencial para garantir que qualquer alteração observada em simulações subsequentes possa ser atribuída com confiança aos fatores experimentais introduzidos, e em geral não há falhas no modelo.

5.5.2 Casos Anormais

É importante destacar que as anormalidades podem surgir de diferentes formas ao longo de uma cripta do cólon. Essas anormalidades podem se manifestar como alterações benignas, pré-cancerígenas ou malignas. Embora existam teorias e fatores de risco bem documentados, a origem exata dessas anormalidades muitas vezes permanece desconhecida, o que torna o estudo e a vigilância contínuos essenciais (SAWICKI et al., 2021).

Neste contexto, nosso objetivo foi simular anormalidades específicas, impostas modificando a velocidade das células, a taxa de proliferação α_B e as condições iniciais C_A, C_B, C_C . Para garantir a precisão da simulação e isolar o impacto dessas variáveis, mantivemos constantes todas as outras hipóteses e parâmetros em relação ao caso normal. Essa abordagem nos permite observar diretamente como essas alterações influenciam o comportamento global das células na cripta.

Ao focar exclusivamente na variação de α_B e na velocidade celular, podemos investigar como essas mudanças contribuem para o desenvolvimento de anormalidades. Essa abordagem pode nos ajudar a entender melhor os mecanismos subjacentes ao crescimento celular descontrolado e ao surgimento de lesões pré-cancerígenas ou malignas. Tal compreensão é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

5.5.2.1 Anormalidade 1 - Mudança na taxa de proliferação α_B e velocidade celular

Nesta seção, investigamos os efeitos de uma anormalidade específica na cripta do cólon, onde tanto a taxa de proliferação celular, α_B , quanto a velocidade celular no topo da cripta são aumentadas significativamente. Especificamente, consideramos um cenário em que a função α_B é aumentada em 5 unidades em todos os seus pontos (ver Figura 19), e a velocidade no topo da cripta é aumentada em 5 vezes, resultando em $v_{\text{top}} = \frac{5}{3}$.



Figura 19 – Representação gráfica de α_B

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 20 – Resultados da simulação do Caso Anormal 1. Os resultados a seguir estão organizadas da seguinte forma: As figuras (a), (b), (c), (d) e (e) representam respectivamente, as condições iniciais para C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e a velocidade v no tempo inicial, t = 0. A partir desses dados iniciais o modelo Híbrido inicia todo o seu processo, onde o resultado final é descrito nas figuras (f), (g), (h), (i) e (j) que são respectivamente C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e velocidade v no tempo final, t = 1 hora. O Modelo Híbrido realiza um total de 100 iterações, sendo que a cada passagem no domínio discreto, são realizadas 100 iterações no VT. Ao final, é apresentado a representação final no VT das células na figura (k), onde as células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores: verde, azul e amarelo, respectivamente.







(k) Fonte: Elaborado pelo autor

A modificação da taxa de proliferação α_B , com o aumento de 5 unidades acima dos níveis do caso normal em todos os pontos, implica em uma proliferação celular mais intensa. As células semi-diferenciadas, que são diretamente afetadas por α_B , começam a se dividir a uma taxa muito maior, resultando em uma produção excessiva de células. Esse aumento significativo na proliferação cria uma pressão adicional dentro da cripta, levando a uma maior necessidade de migração celular para acomodar as novas células.

O descontrole na taxa de proliferação, que resulta do aumento de α_B , provoca uma maior pressão dentro da cripta. Este aumento de pressão, por sua vez, altera a velocidade celular. A combinação de uma alta taxa de proliferação e uma velocidade celular aumentada pode resultar em um crescimento descontrolado e na formação de lesões pré-cancerígenas ou malignas. Entender essas dinâmicas é crucial para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes para doenças relacionadas à cripta do cólon, como o câncer colorretal.

Portanto, a simulação revelou claramente o impacto dessas alterações. Ao aumentar significativamente α_B , foi observada uma proliferação exacerbada das células

semi-diferenciadas, indicando um desvio do comportamento normal. Este resultado sugere que a modificação de α_B pode ser um fator determinante na formação de anormalidades dentro da cripta, corroborando a hipótese de que o controle preciso da taxa de proliferação é crucial para a manutenção da homeostase tecidual.

5.5.2.2 Anormalidade 2 - Modificação do Input das condições iniciais C_A e C_B

Neste novo cenário, propomos uma mudança significativa em relação ao nosso modelo padrão, ajustando as condições iniciais das densidades C_A e C_B . Para C_A , a densidade inicial é configurada de modo que há a presença das células-tronco na região do meio da cripta, contrariando o padrão normal onde elas são tipicamente encontradas na base. Quanto a C_B , sua densidade inicial é ajustada para indicar a ausência de células semi-diferenciadas nessa região. Essas configurações visa investigar os efeitos de uma concentração inicial elevada de células-tronco em uma localização atípica e a falta de células semi-diferenciadas na dinâmica celular, proliferação e diferenciação dentro da cripta.

$$C_{A}(y) = \begin{cases} 1 - \frac{3}{h}y & \text{se } 0 \leq y < \frac{h}{3} \\ 0 & \text{se } \frac{h}{3} \leq y < \frac{h}{2} - 1 \\ 1 & \text{se } \frac{h}{2} - 1 \leq y \leq \frac{h}{2} + 1 \\ 0 & \text{se } \frac{h}{2} + 1 \leq y \leq h \end{cases}$$
(5.29)

$$C_B(y) = \begin{cases} \frac{3}{h}y & \text{se } 0 \leq y < \frac{h}{3} \\ 1 & \text{se } \frac{h}{3} \leq y < \frac{h}{2} - 1 \\ 0 & \text{se } \frac{h}{2} - 1 \leq y < \frac{h}{2} + 1 \\ 1 & \text{se } \frac{h}{2} + 1 \leq y \leq \frac{2h}{3} \\ 1 - \frac{3}{h}\left(y - \frac{2h}{3}\right) & \text{se } y \geq \frac{2h}{3} \end{cases}$$
(5.30)

$$C_C(y) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 \le y \le \frac{2h}{3} \\ \frac{3}{h} \left(y - \frac{2h}{3} \right) & \text{se } y \ge \frac{2h}{3} \end{cases}$$
(5.31)

Figura 23 – Resultados da simulação do Caso Anormal 2. Os resultados a seguir estão organizadas da seguinte forma: As figuras (a), (b), (c), (d) e (e) representam respectivamente, as condições iniciais para C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e a velocidade v no tempo inicial, t = 0. A partir desses dados iniciais o modelo Híbrido inicia todo o seu processo, onde o resultado final é descrito nas figuras (f), (g), (h), (i) e (j) que são respectivamente C_A , C_B , C_C , o resultado da pressão p e velocidade v no tempo final, t = 1 hora. O Modelo Híbrido realiza um total de 100 iterações, sendo que a cada passagem no domínio discreto, são realizadas 100 iterações no VT. Ao final, é apresentado a representação final no VT das células na figura (k), onde as células de tipo stem, semi-differentiated e fully differentiated são representadas pelas cores: verde, azul e amarelo, respectivamente.







(k) Fonte: Elaborado pelo autor

A observação da persistência da anormalidade ao longo do tempo nos resultados é crucial para compreender como condições iniciais não convencionais podem impactar a dinâmica celular. Os resultados sugerem que as células-tronco, uma vez posicionadas de forma anômala, podem manter essa posição devido às interações complexas com seu ambiente microscópico e às respostas adaptativas das células circundantes. Além disso, a persistência da anormalidade pode indicar uma resposta adaptativa insuficiente do tecido para restaurar a homeostase. Em vez de "corrigir" a posição das células-tronco para um padrão mais convencional, na nossa simulação o ambiente celular continuou a sustentar essa condição atípica. O que resulta em alterações prolongadas na proliferação, diferenciação e migração celular, potencialmente aumentando o risco de desenvolvimento de desordens patológicas, como lesões pré-cancerígenas. Portanto, entender como e por que esse tipo de anormalidade pode vir a acontecer mesmo que em um período curto de tempo é essencial para explorar intervenções terapêuticas que possam corrigir ou mitigar esses efeitos adversos no tecido biológico.

5.6 Convergência do método de elementos finitos no Modelo Contínuo

Nesta seção, focamos no modelo contínuo apresentado anteriormente, com o objetivo de apresentar a convergência do Método dos Elementos Finitos (FEM) aplicado a esse modelo. A análise da convergência é fundamental, pois essa garante que a solução numérica obtida por meio do FEM se aproxima adequadamente da solução exata à medida que o refinamento da malha é realizado. Considerando o sistema (5.3) que descreve o comportamento do modelo, impomos como solução exata \tilde{C}_A , \tilde{C}_B e \tilde{C}_C :

$$\widetilde{C}_{A}(y) = \begin{cases} \frac{9y^{2}}{h^{2}} - \frac{6y}{h} + 1 & \text{se } 0 \leq y < \frac{h}{3} \\ 0 & \text{se } y > \frac{h}{3} \end{cases}$$
(5.32)

$$\widetilde{C}_{B}(y) = \begin{cases} 1 - \left(\frac{9y^{2}}{h^{2}} - \frac{6y}{h} + 1\right) & \text{se } 0 \leq y < \frac{h}{3} \\ 1 & \text{se } \frac{h}{3} \leq y < \frac{2h}{3} \\ 2 - \left(\frac{9y^{2}}{h^{2}} - \frac{12y}{h} + 5\right) & \text{se } y > \frac{2h}{3} \end{cases}$$
(5.33)

$$\widetilde{C}_C(y) = 1 - \widetilde{C}_A - \widetilde{C}_B \tag{5.34}$$

Observe que essas soluções são regulares, ou seja, são contínuas e possuem derivadas contínuas. Isso assegura, do ponto de vista teórico, como é demonstrado a seguir, que o Método dos Elementos Finitos aplicado ao sistema diferencial em questão converge com ordem 2, desde que utilizemos funções teste lineares por partes (JOHNSON, 1987). Sendo assim, essas funções são solução do problema modificado abaixo:

$$\begin{cases} -\nabla \cdot (\xi \nabla \widetilde{p}) = \alpha_B \widetilde{C}_B (1 - \widetilde{C}_B) + \alpha_A \widetilde{C}_A + \Psi_A + \Psi_B \\ \frac{\partial \widetilde{C}_A}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla \widetilde{C}_A) + \nabla \cdot (\xi \nabla \widetilde{p} \widetilde{C}_A) + \Psi_A \\ \frac{\partial \widetilde{C}_B}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla \widetilde{C}_B) + \nabla \cdot (\xi \nabla \widetilde{p} \widetilde{C}_B) \\ + \alpha_B \widetilde{C}_B (1 - \widetilde{C}_B) + \beta_{AB} \widetilde{C}_A - \beta_{BC} \widetilde{C}_B + \Psi_B \end{cases}$$
(5.35)

Aqui, $\Psi_A \in \Psi_B$ são funções auxiliares que garantem que \tilde{C}_A , \tilde{C}_B , \tilde{C}_C são soluções do sistema anterior.

$$\Psi_A = -\nabla \cdot (D\nabla \widetilde{C}_A) - \nabla \cdot (\xi \nabla \widetilde{p} \widetilde{C}_A)$$
(5.36)

$$\Psi_B = -\nabla \cdot (D\nabla \widetilde{C}_B) - \nabla \cdot (\xi \nabla \widetilde{p} \widetilde{C}_B) - \alpha_B \widetilde{C}_B (1 - \widetilde{C}_B) - \beta_{AB} \widetilde{C}_A + \beta_{BC} \widetilde{C}_B \qquad (5.37)$$

onde $\widetilde{p} = \frac{40}{(y+1)} + 40.$

A análise da convergência se fundamenta na comparação entre as soluções numéricas obtidas pelo Método dos Elementos Finitos (FEM) e as soluções exatas definidas nas Equações (5.32), (5.33) e (5.34). Note que a pressão \tilde{p} e as densidades \tilde{C}_i são consideradas constantes no tempo e apresentam uma forma que reflete o comportamento esperado de uma cripta em condições normais. Assim, essas soluções exatas servem como condições iniciais para as simulações, o que permite avaliar de forma quantitativa a taxa de convergência do método à medida que a malha é refinada. O refinamento progressivo da malha é uma técnica fundamental no FEM, pois, ao reduzir o tamanho dos elementos finitos, espera-se que a solução numérica se aproxime cada vez mais da solução exata.

Além disso, é importante ressaltar que todos os outros parâmetros e funções presentes no modelo, que não foram explicitamente alterados nesta seção, continuam a seguir as definições originalmente apresentadas na Seção 5.5.1, relativa ao caso normal. Ou seja, parâmetros como os coeficientes de difusão D, o coeficiente de advecção ξ , as funções α_B , β_{AB} e β_{BC} permanecem inalterados, o que facilita a nossa análise.

Para quantificar a precisão das soluções numéricas em relação às soluções exatas, utilizamos uma norma L_2 discreta definida da seguinte forma:

$$||e||_{h} = \left(\sum_{i=1}^{N} \left(u_{\text{exata}}(x_{i}) - u_{\text{numérica}}(x_{i})\right)^{2} \Delta x_{i}\right)^{\frac{1}{2}},$$
(5.38)

onde $u_{\text{exata}}(x_i)$ representa a solução exata avaliada no nó $x_i \in u_{\text{numérica}}(x_i)$ é a solução numérica obtida pelo FEM no mesmo ponto. A soma é realizada sobre todos os nós $i = 1, \ldots, N$ da malha, e Δx_i representa o tamanho dos elementos finitos.

Para analisar a convergência do método, verificamos como o erro L_2 se comporta em função do refinamento da malha. A convergência é garantida se o erro diminui à medida que o tamanho dos elementos Δx_i é reduzido. A taxa de convergência associada ao erro entre duas malhas consecutivas, $k \in k + 1$ pode ser avaliada pela seguinte expressão:

Taxa de convergência =
$$\frac{\log\left(\frac{\|e_k\|_h}{\|e_{k+1}\|_h}\right)}{\log\left(\frac{\Delta x_k}{\Delta x_{k+1}}\right)},$$
(5.39)

onde Δ_{x_k} é o comprimento do maior lado do triângulo, também conhecido como o diâmetro dos elementos da malha k. No nosso caso, utilizamos uma malha uniforme, o que implica que todos os triângulos que compõem a malha possuem tamanhos e formas semelhantes, garantindo uma discretização homogênea. Essa uniformidade facilita o controle da precisão e da convergência do método numérico, já que todos os elementos apresentam o mesmo nível de refinamento, contribuindo de maneira equilibrada para o erro global da solução. Assim, esse método permite determinar se a solução numérica está convergindo para a solução exata com uma taxa adequada, e, portanto, é uma ferramenta crucial para validar a precisão do modelo. Os resultados que validam a convergência do modelo são descritos na Tabela abaixo:

	4	$\Delta t = 0.0001 \mathrm{h}$	$T_{\rm Final} = 1 {\rm h}$
C_A	Δx	$\ e\ _h$	Taxa de Convergência
	0.4	0.002612	-
	0.2	0.000653	1.999978
	0.1	0.000163	1.999986
	0.05	$4.0829 \cdot 10^{-5}$	1.999976
	0.025	$1.0209 \cdot 10^{-5}$	1.999688

Tabela 5 – Erro e taxa de convergência em função do tamanho dos elementos

C_B	Δx	$\ e\ _h$	Taxa de Convergência
	0.4	0.003695	_
	0.2	0.000923	1.999941
	0.1	0.000230	1.999770
	0.05	$5.7783 \cdot 10^{-5}$	1.999085
	0.025	$1.4482 \cdot 10^{-5}$	1.996323

Os resultados apresentados nas tabelas mostram que, à medida que o tamanho dos elementos Δx_k diminui, o erro na norma $||e||_h$ reduz-se de forma consistente, confirmando a convergência esperada. As taxas calculadas indicam que o método utilizado atinge uma convergência próxima do valor teórico de 2, o que valida tanto a precisão quanto a estabilidade do modelo numérico. Essa taxa de convergência de 2 está diretamente relacionada ao grau do polinômio utilizado na aproximação da solução, sendo explicada pelo uso de funções de forma lineares (polinômios de grau 1), como no caso presente, (JOHNSON, 1987).

6 Considerações Finais

Trabalhar com modelos matemáticos é essencial em diversas situações por vários motivos. Entre eles, destaca-se a capacidade dos modelos de representar e descrever fenômenos complexos de maneira simplificada e compreensível. Isso permite entender os princípios subjacentes aos sistemas estudados, prever seu comportamento em diferentes condições e tomar decisões fundamentadas com base nas informações fornecidas. No caso dos modelos celulares nas criptas do cólon, sua importância é destacada devido sua relevância em ajudar na compreensão dos processos biológicos que ocorrem nesses microambientes. Pela sua relevância, um dos nossos objetivos foi descrever alguns modelos populares para a dinâmica celular nas criptas, com destaque para os modelos baseados em células, também conhecidos como modelos discretos em algumas literaturas.

Parte desse estudo envolveu a discussão de dois tipos distintos de modelos discretos: o primeiro é o Cellular Potts Model (CPM), um modelo do tipo on-lattice, que é representado dentro de uma rede onde as células ocupam sítios específicos da malha e interagem apenas com as células vizinhas em posições adjacentes. O segundo é o Cell-Centre Voronoi Tesselation Model (VT), um modelo do tipo off-lattice, onde as células são representadas como entidades individuais que possuem posições livres, sem restrições rígidas de vizinhança fixa. Optamos por explorar esses modelos uma vez que nos interessava compreender como ocorre, a nível celular, a representação e, principalmente, a interação das células nesse tipo de sistema. Não nos limitamos apenas aos modelos celulares discretos; também desenvolvemos um modelo contínuo, uma vez que a dinâmica e a interação celular na cripta podem ser caracterizadas de forma convectiva, difusiva e reativa, pois a dinâmica celular é influenciada pela pressão celular, pela difusão celular e pela proliferação das células, respectivamente. Essa abordagem nos permite obter uma visão mais abrangente dos processos biológicos envolvidos.

Os modelos celulares discretos nos permitem simular interações individuais entre células, fornecendo detalhes granulares sobre como cada célula se comporta e responde ao seu ambiente imediato. Estes modelos são especialmente úteis para estudar fenômenos como a migração, adesão e diferenciação celular. Por outro lado, os modelos contínuos oferecem uma perspectiva macroscópica, capturando o comportamento coletivo das células em um tecido. Ao utilizar funções contínuas para descrever variáveis como a taxa de proliferação e diferenciação celular, podemos entender melhor os padrões emergentes e as dinâmicas gerais da cripta. Esses modelos são fundamentais para investigar como variações em parâmetros contínuos, como a taxa de proliferação, afetam todo o sistema, possibilitando uma análise detalhada dos efeitos dessas variações na dinâmica celular. Ao combinar ambas as abordagens, buscamos aproveitar os pontos fortes de cada tipo de modelo. Esta metodologia híbrida nos permitiu simular de forma mais robusta tanto os detalhes microscópicos quanto os padrões macroscópicos de comportamento celular. Por exemplo, ao integrar o modelo VT e o modelo contínuo deduzido, conseguimos observar como alterações na taxa de proliferação no nível contínuo podem impactar significativamente o comportamento local das células, conforme discutido na Seção 5.5.2. Além disso, em níveis individuais de células (como a velocidade, a pressão intra-celular e a densidade celular que são todas quantidades contínuas) podem escalar e influenciar o comportamento global do tecido.

Podemos destacar uma série de vantagens a respeito dessa abordagem. Primeiro, essa abordagem permite uma validação cruzada dos resultados, onde observações feitas em um modelo podem ser testadas e verificadas no outro. Isso é particularmente relevante, pois as modificações nos dados experimentais, como as observadas em medições do epitélio do cólon de pacientes, são mais presentes ao nível contínuo que no celular. Segundo, essa metodologia proporciona uma maior flexibilidade na simulação de diferentes cenários biológicos, desde a homeostase normal até condições patológicas. Por exemplo, podemos utilizar modelos discretos para estudar a dinâmica de formação de tumores em um estágio inicial e, em seguida, aplicar modelos contínuos para entender a progressão do tumor e seu impacto no tecido circundante.

Ao desenvolver o trabalho percebemos que a metodologia híbrida facilita a investigação de interações complexas entre diferentes tipos celulares e seus microambientes. Com essa abordagem, é possível explorar como as stem cells, semi-differentiated cells e fully differentiated cells interagem e se auto-organizam ao longo do eixo da cripta. Além disso, com um aprimoramento do modelo, talvez seja possível examinar como fatores externos, como sinais químicos e mecânicos, influenciam esses processos. Esta integração pode também revelar muitas informações sobre a transição entre o comportamento individual e coletivo das células, proporcionando uma compreensão mais completa dos mecanismos biológicos subjacentes.

Essa abordagem híbrida demonstra ser fundamental para a construção de modelos mais precisos e preditivos, aplicáveis a uma ampla gama de estudos biológicos e médicos, desde a investigação de doenças até o desenvolvimento de terapias inovadoras. Portanto, esperamos que mais trabalhos utilizem e aprimorem esse modelo apresentado, avançando significativamente no entendimento das complexas interações celulares que ocorrem dentro das criptas do cólon e além.

Referências

ALMET, A. A. et al. Modelling perspectives on the intestinal crypt, a canonical system for growth, mechanics, and remodelling. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, v. 15, p. 32–39, 2020. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 47.

ANDERSON, A.; CHAPLAIN, M.; REJNIAK, K. *Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine*. Berlin, Germany: Birkhäuser Basel, 2007. 349 p. ISBN 978-3-7643-8101-1. Citado 2 vezes nas páginas 35 e 36.

ANDERSON, M.; SROLOVITZ, D.; GREST, G.; SAHNI, P. Computer simulation of grain growth-I.Kinetics. *Acta Metallica*, v. 32, p. 783–791, 1984. Citado na página 26.

ASARIAN, L.; GLOY, V.; GEARY, N. Homeostasis. In: RAMACHANDRAN, V. (Ed.). *Encyclopedia of Human Behavior (Second Edition)*. Second edition. San Diego: Academic Press, 2012. p. 324–333. ISBN 978-0-08-096180-4. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123750006001919. Citado na página 47.

BACH, S. P.; RENEHAN, A. G.; POTTEN, C. S. Stem cells: the intestinal stem cell as a paradigm. *Carcinogenesis*, Oxford University Press, v. 21, n. 3, p. 469–476, 2000. Citado na página 63.

BAKER, A.-M.; CERESER, B.; MELTON, S.; FLETCHER, A. G.; RODRIGUEZ-JUSTO, M.; TADROUS, P. J.; HUMPHRIES, A.; ELIA, G.; MCDONALD, S. A.; WRIGHT, N. A. et al. Quantification of crypt and stem cell evolution in the normal and neoplastic human colon. *Cell reports*, Elsevier, v. 8, n. 4, p. 940–947, 2014. Citado na página 80.

BERNSTEIN, C.; FACISTA, A.; NGUYEN, H.; ZAITLIN, B.; HASSOUNAH, N.; LOUSTAUNAU, C.; PAYNE, C. M.; BANERJEE, B.; GOLDSCHMID, S.; TSIKITIS, V. L. et al. Cancer and age related colonic crypt deficiencies in cytochrome c oxidase I. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, Baishideng Publishing Group Inc, v. 2, n. 12, p. 429, 2010. Citado na página 80.

BOMAN, B. M.; FIELDS, J. Z.; BONHAM-CARTER, O.; RUNQUIST, O. A. Computer modeling implicates stem cell overproduction in colon cancer initiation. *Cancer research*, AACR, v. 61, n. 23, p. 8408–8411, 2001. Citado na página 20.

BOMAN, B. M.; FIELDS, J. Z.; CAVANAUGH, K. L.; GUETTER, A.; RUNQUIST, O. A. How dysregulated colonic crypt dynamics cause stem cell overpopulation and initiate colon cancer. *Cancer research*, AACR, v. 68, n. 9, p. 3304–3313, 2008. Citado na página 21.

BRITTON, N.; WRIGHT, N.; MURRAY, J. A mathematical model for cell population kinetics in the intestine. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 98, n. 3, p. 531–541, 1982. Citado na página 20.

BYRNE, H.; DRASDO, D. Individual-based and continuum models of growing cell populations: a comparison. *Journal of mathematical biology*, Springer, v. 58, p. 657–687, 2009. Citado na página 20.

CAIRNIE, A.; LAMERTON, L.; STEEL, G. Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat: I. determination of the kinetic parameters. *Experimental cell research*, Elsevier, v. 39, n. 2-3, p. 528–538, 1965. Citado na página 49.

CHANDRASINGHE, P. C. Basics in molecular evolution of colorectal cancer and their implications for the surgeon: is it a'big-bang'or a'survival of the toughest'? College of Surgeons of Sri Lanka, 2018. Citado na página 17.

CHENG, H.; LEBLOND, C. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine v. unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *American Journal of Anatomy*, Wiley Online Library, v. 141, n. 4, p. 537–561, 1974. Citado na página 49.

DIRICHLET, G. L. Über die reduktion der positiven quadratischen formen mit drei unbestimmten ganzen zahlen. *J. Reine Angew. Math.*, v. 40, p. 209–227, 1850. Citado na página 37.

DRASDO, D.; KREE, R.; MCCASKILL, J. Monte Carlo approach to tissue-cell populations. *Physical Review E*, v. 52, p. 6635–6657, 1995. Citado na página 26.

DRASDO, D.; LOEFFLER, M. Individual-based models to growth and folding in one-layered tissues: intestinal crypts and early development. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, Pergamon, v. 47, n. 1, p. 245–256, 2001. Citado na página 63.

DURAND, M.; GUESNET, E. An efficient cellular potts model algorithm that forbids cell fragmentation. *Computer Physics Communications*, Elsevier, v. 208, p. 54–63, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 33, 35 e 36.

EDWARDS, C.; CHAPMAN, S. Biomechanical modeling of budding and fission in colorectal crypts. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 69, p. 1927–1942, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11538-007-9199-8. Citado na página 21.

FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, v. 61, p. 759–767, 1990. Citado na página 18.

FIGUEIREDO, I. N.; LEAL, C.; LEONORI, T.; ROMANAZZI, G.; FIGUEIREDO, P. N.; DONATO, M. M. A coupled convection-diffusion level set model for tracking epithelial cells in colonic crypts. *Procedia Computer Science*, Elsevier, v. 1, n. 1, p. 961–969, 2010. Citado na página 61.

FIGUEIREDO, I. N.; LEAL, C.; ROMANAZZI, G.; ENGQUIST, B.; FIGUEIREDO, P. N. A convection-diffusion-shape model for aberrant colonic crypt morphogenesis. *Computing and Visualization in Science*, Springer, v. 14, p. 157–166, 2011. Citado na página 61.

FIGUEIREDO, I. N.; LEAL, C.; ROMANAZZI, G.; ENGQUIST, B. Homogenization model for aberrant crypt foci. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, SIAM, v. 76, n. 3, p. 1152–1177, 2016. Citado na página 61.

_____. Biomathematical model for simulating abnormal orifice patterns in colonic crypts. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 315, p. 108221, 2019. Citado na página 61.

GARBO, A. D.; JOHNSTON, M.; CHAPMAN, S.; MAINI, P. Variable renewal rate and growth properties of cell populations in colon crypts. *Physical Review E*, APS, v. 81, n. 6, p. 061909, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 63.

GLAZIER, J.; ANDERSON, M.; GREST, G. Coarsening in the two-dimensional soap froth and the large Q-potts-model-A detailed comparison. *Philosophical Magazine B-Physics of Condensed Matter Structural Electronic Optical and Magnetic Properties*, v. 62, p. 615–645, 1990. Citado na página 26.

GLAZIER, J. A.; GRANER, F. Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells. *Physical Review E*, v. 47, n. 3, p. 2128, 1993. Citado na página 23.

GOCKENBACH, M. S. Understanding and implementing the finite element method. [S.l.]: Siam, 2006. v. 97. Citado na página 65.

GRANER, F. Can surface adhesion drive cell rearrangement? part i: Biological cell-sorting. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 164, p. 455–476, 1993. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 35.

GRANER, F.; GLAZIER, J. A. Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended potts model. *Physical Review Letters*, v. 69, p. 2013, 1992. Citado 4 vezes nas páginas 18, 23, 33 e 35.

GREENSPAN, H. On the growth and stability of cell cultures and solid tumors. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 56, n. 1, p. 229–242, 1976. Citado na página 62.

GUEBEL, D. V.; TORRES, N. V. A computer model of oxygen dynamics in human colon mucosa: Implications in normal physiology and early tumor development. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 250, n. 3, p. 389–409, 2008. Citado na página 80.

HAESSNER, F. *Recrystalization of Metallic Materials*. Stuttgart: Riederer Verlag, 1978. 3 p. Citado na página 26.

ISING, E. Beitrag zur theorie des ferromagnetismus. Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei, v. 31, n. 1, p. 253–258, 1925. Citado na página 24.

IZAGUIRRE, J. A.; CHATURVEDI, R.; HUANG, C.; CICKOVSKI, T.; COFFLAND, J.; THOMAS, G.; FORGACS, G.; ALBER, M.; HENTSCHEL, G.; NEWMAN, S. A. et al. Compucell, a multi-model framework for simulation of morphogenesis. *Bioinformatics*, Oxford University Press, v. 20, n. 7, p. 1129–1137, 2004. Citado na página 36.

JENSEN, M. H. *Computational Physics*. Oslo: Department of Physics, University of Oslo, 2003. 345 p. Citado na página 28.

JOHNSON, C. Numerical Solution of Partial Differential Equations by the Finite Element Method. (1990). Cambridge: Cambridge University Press, 1987. Citado 2 vezes nas páginas 98 e 101.

JOHNSON, S. O mapa fantasma: Como a luta de dois homens contra a cólera mudou o destino de nossas metrópoles. Rio de Janeiro: Zahar, 2008. Citado na página 37.

JOHNSTON, M. D.; EDWARDS, C. M.; BODMER, W. F.; MAINI, P. K.; CHAPMAN, S. J. Mathematical modeling of cell population dynamics in the colonic crypt and in colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 104, n. 10, p. 4008–4013, 2007. Citado na página 61.

KELVIN, L. Nineteenth century clouds over the dynamical theory of heat and light. *Philosophical Magazine*, v. 6, n. 2, p. 1, 1901. Citado na página 28.

KERSHAW, S. K.; BYRNE, H. M.; GAVAGHAN, D. J.; OSBORNE, J. M. Colorectal cancer through simulation and experiment. *IET systems biology*, Wiley Online Library, v. 7, n. 3, p. 57–73, 2013. Citado 7 vezes nas páginas 20, 21, 22, 44, 47, 49 e 65.

LANGTANGEN, H. P.; LOGG, A. Solving PDEs in python: the FEniCS tutorial I. [S.1.]: Springer Nature, 2017. Citado na página 77.

LEEUWEN, I. V.; BYRNE, H.; JENSEN, O.; KING, J. Crypt dynamics and colorectal cancer: advances in mathematical modelling. *Cell proliferation*, Wiley Online Library, v. 39, n. 3, p. 157–181, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 49 e 61.

LIEBLING, T. M.; POURNIN, L. Voronoi diagrams and delaunay triangulations: Ubiquitous siamese twins. *Documenta Mathematica, Extra Volume ISMP*, p. 419–431, 2012. Citado na página 37.

LOEFFLER, M.; POTTEN, C. S.; PAULUS, U.; GLATZER, J.; CHWALINSKI, S. Intestinal crypt proliferation. II. computer modelling of mitotic index data provides further evidence for lateral and vertical cell migration in the absence of mitotic activity. *Cell Proliferation*, Wiley Online Library, v. 21, n. 4, p. 247–258, 1988. Citado na página 23.

LOEFFLER, M.; STEIN, R.; WICHMANN, H.-E.; POTTEN, C. S.; KAUR, P.; CHWALINSKI, S. Intestinal cell proliferation. I. a comprehensive model of steady-state proliferation in the crypt. *Cell Proliferation*, Wiley Online Library, v. 19, n. 6, p. 627–645, 1986. Citado na página 23.

LOGG, A.; MARDAL, K.-A.; WELLS, G. Automated solution of differential equations by the finite element method: The FEniCS book. Oslo and Cambridge: Springer Science & Business Media, 2011. v. 84. Citado na página 77.

MEINEKE, F. A.; POTTEN, C. S.; LOEFFLER, M. Cell migration and organization in the intestinal crypt using a lattice-free model. *Cell Proliferation*, v. 34, n. 4, p. 253–266, August 2001. Citado 5 vezes nas páginas 18, 20, 23, 44 e 48.

MIRAMS, G. R.; ARTHURS, C. J.; BERNABEU, M. O.; BORDAS, R.; COOPER, J.; CORRIAS, A.; DAVIT, Y.; DUNN, S.-J.; FLETCHER, A. G.; HARVEY, D. G. et al. Chaste: an open source C++ library for computational physiology and biology. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, USA, v. 9, n. 3, p. e1002970, 2013. Citado na página 18.

MIRAMS, G. R.; FLETCHER, A. G.; MAINI, P. K.; BYRNE, H. M. A theoretical investigation of the effect of proliferation and adhesion on monoclonal conversion in the colonic crypt. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 312, p. 143–156, 2012. Citado na página 48.

MURRAY, P.; WALTER, A.; FLETCHER, A.; EDWARDS, C.; TINDALL, M.; MAINI, P. Comparing a discrete and continuum model of the intestinal crypt. *Phys Biol*, v. 8, n. 2, p. 026011, Apr 2011. Epub 2011 Mar 16. Citado na página 47.

MURRAY, P. J.; WALTER, A.; FLETCHER, A. G.; EDWARDS, C. M.; TINDALL, M. J.; MAINI, P. K. Comparing a discrete and continuum model of the intestinal crypt. *Physical biology*, IOP Publishing, v. 8, n. 2, p. 026011, 2011. Citado na página 22.

NEWMAN, M.; BARKEMA, G. Monte Carlo Methods in Statistical Physics. Oxford: Oxford University Press, 1999. 474 p. Citado 9 vezes nas páginas 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33 e 35.

NICOLAS, P.; KIM, K.-M.; SHIBATA, D.; TAVARé, S. The stem cell population of the human colon crypt: Analysis via methylation patterns. *PLoS Comput Biol*, v. 3, n. 3, p. e28, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030028>. Citado 3 vezes nas páginas 50, 63 e 83.

OKABE, A.; BOOTS, B.; SUGIHARA, K. Spatial Tessellations: Concepts and Applications of Voronoi Diagrams, 2nd edn. Chichester: John Wiley and Sons, 2000. Citado 6 vezes nas páginas 37, 39, 41, 42, 43 e 44.

OLIVEIRA, E. P.; ROMANAZZI, G. Modeling and computer simulation of viscoelastic crypt deformation. *Trends in Computational and Applied Mathematics*, Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional - SBMAC, v. 23, n. 1, p. 193–211, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.5540/tcam.2022.023.01.00193. Citado 3 vezes nas páginas 18, 21 e 61.

ONSAGER, L.; HEMMER, P. C.; HOLDEN, H. *Lars Onsager*. Singapore, New Jersey, London, Hong Kong: World Scientific, 1996. v. 17. Citado na página 24.

OSBORNE, J. Multiscale model of colorectal cancer using the Cellular Potts framework. *Cancer Informatics*, v. 14, p. 83, 10 2015. Citado 3 vezes nas páginas 17, 51 e 53.

OSBORNE, J. M.; FLETCHER, A. G.; PITT-FRANCIS, J. M.; MAINI, P. K.; GAVAGHAN, D. J. Comparing individual-based approaches to modelling the self-organization of multicellular tissues. *PLoS Comput Biol*, v. 13, n. 2, p. e1005387, 2017. Disponível em: <<u>https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005387</u>>. Citado 3 vezes nas páginas 18, 27 e 57.

OSBORNE, J. M.; WALTER, A.; KERSHAW, S.; MIRAMS, G.; FLETCHER, A.; PATHMANATHAN, P.; GAVAGHAN, D.; JENSEN, O.; MAINI, P.; BYRNE, H. A hybrid approach to multi-scale modelling of cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society Publishing, v. 368, n. 1930, p. 5013–5028, 2010. Citado na página 22.

PATHMANATHAN, P.; COOPER, J.; FLETCHER, A.; MIRAMS, G.; MURRAY, P.; OSBORNE, J.; PITT-FRANCIS, J.; WALTER, A.; CHAPMAN, S. A computational study of discrete mechanical tissue models. *Physical biology*, v. 6, n. 3, p. 036001, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 45 e 46.

PINHO, M. d. S. L. Célula tronco tumoral: novo conceito em carcinogênese colorretal. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, Cidade Editora Científica
Ltda, v. 29, n. 1, p. 120–124, 2009. ISSN 0101-9880. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-98802009000100018>. Citado na página 17.

POTTEN, C. S.; KELLETT, M.; ROBERTS, S. A.; REW, D.; WILSON, G. Measurement of in vivo proliferation in human colorectal mucosa using bromodeoxyuridine. *Gut*, BMJ Publishing Group, v. 33, n. 1, p. 71–78, 1992. Citado 2 vezes nas páginas 81 e 83.

POTTS, R. B. Some generalized order-disorder transformations. *Mathematical Proceedings* of the Cambridge Philosophical Society, Cambridge University Press, p. 106–109, 1952. Citado na página 26.

RINCON, M. A.; ISHIH, L. Introdução ao método de elementos finitos-computação e análise em equações diferenciais parciais. *Rio de Janeiro: Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio de Janeiro*, 2013. Citado na página 65.

ROSA, Â.; PIRES, C.; DORIA, L. *Ising 2D.* 2020. Online. Acesso em: 1 nov. 2023. Disponível em: https://fiscomp.if.ufrgs.br/index.php/Ising_2D. Citado na página 24.

SALINAS, S. R. A. *Introdução à Física Estatística*. 2nd. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2005. Citado na página 29.

SAVILL, N.; HOGEWEG, P. Modelling morphogenesis: From single cells to crawling slugs. *Journal of Theoretical Biology*, v. 184, p. 229–235, 1997. Citado na página 26.

SAWICKI, T.; RUSZKOWSKA, M.; DANIELEWICZ, A.; NIEDŹWIEDZKA, E.; ARŁUKOWICZ, T.; PRZYBYŁOWICZ, K. E. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, Mdpi, v. 13, n. 9, p. 2025, 2021. Citado na página 90.

ŜOLÍN, P. Partial differential equations and the finite element method. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2005. Citado na página 65.

STEINBERG, M. S. Does differential adhesion govern self-assembly processes in histogenesis? equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embryonic cells. *J Exp Zool*, v. 173, p. 395–433, 1970. Citado na página 27.

TOMLINSON, I.; BODMER, W. Failure of programmed cell death and differentiation as causes of tumors: some simple mathematical models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 92, n. 24, p. 11130–11134, 1995. Citado na página 20.

VORONOI, G. Voronoi. Nouvelles applications des paramètres continus à la théorie des formes quadratiques. deuxième Mémoire: Recherches sur les parallélloèdres primitifs. J. Reine Angew. Math., v. 134, p. 198–287, 1908. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 40.

WEAIRE, D.; BOLTON, B.; MOLHO, P.; GLAZIER, J. Investigation of an elementary model for magnetic froth. *Journal of Physics: Condensed Matter*, p. 2101–2114, 1991. Citado na página 26.

WEJCHERT, J.; WEAIRE, D.; KERMODE, J. P. Monte Carlo simulation of the evolution of a two-dimensional soap froth. *Philosophical Magazine B*, v. 53, n. 1, p. 15–24, 1986. Citado na página 34.

110

WONG, S. Y.; CHIAM, K.-H.; LIM, C. T.; MATSUDAIRA, P. Computational model of cell positioning: directed and collective migration in the intestinal crypt epithelium. *Journal of The Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 7, n. suppl_3, p. S351–S363, 2010. Citado na página 48.

World Health Organization. Cancer. 2018. Disponível em: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Citado na página 17.