

Universidad de La Coruña



REGULACIÓN DE FUERZAS EN ADHESIONES FOCALES INCIPIENTES

Modelización en Biomedicina

Miriam Gutiérrez Serrano

Índice

1. Modelo de Bruinsma	2
2. Soluciones estacionarias	2
3. Implementación numérica	4
3.1. Método de Euler explícito	4
3.2. Euler-Maruyama	4
4. Tiempo medio de vida de la adhesión focal	6
5. Efecto de la rigidez	6
6. Conclusión	6

1. Modelo de Bruinsma

En este proyecto se ha modelizado el comportamiento dinámico de sitios de adhesión focal incipientes mediante un enfoque estocástico basado en el modelo de Bruinsma. A través de simulaciones numéricas con el método de Euler–Maruyama, se ha analizado el tiempo medio de vida de la adhesión focal bajo diferentes condiciones mecánicas, en particular variando la rigidez de la matriz extracelular k .

El modelo estocástico utilizado ha sido el siguiente:

$$\begin{aligned}\gamma_B \frac{dX}{dt} + kX &= \frac{dU(\rho, S)}{d\rho} + f(t) \\ \gamma_R \frac{dZ}{dt} &= -\frac{dU(\rho, S)}{d\rho} + T + f^*(t)\end{aligned}$$

donde

- γ_B, γ_R resistencia viscosa de ECM y citoplasma
- k recuperación elástica en la ECM
- $U(\rho, S)$ potencial de atracción de adhesión-fibra
- $f(t), f^*(t)$ fuerza aleatoria de origen térmico.
- Potencial de atracción:

$$U = -\Delta U \exp\left(\frac{-\rho^2}{\rho_f}\right)$$

Además, la integral de un ΔT de los términos de ruido térmico viene dada por ΔW (función de Wiener). Esta sigue una distribución normal de media cero y varianza σ .

2. Soluciones estacionarias

En régimen estacionario, las derivadas temporales se anulan,

$$\frac{dX}{dt} = 0, \frac{dZ}{dt} = 0.$$

Por otra parte, el valor medio del ruido térmico (f, f^* ruido blanco perfecto) es 0, es decir, $f(t) = 0 = f^*(t)$. De esta forma, las ecuaciones quedan de la forma

$$kX = \frac{dU(\rho, S)}{d\rho} \tag{1}$$

$$0 = -\frac{dU(\rho, S)}{d\rho} + T \tag{2}$$

reorganizando,

$$\begin{aligned}kX &= \frac{dU(\rho, S)}{d\rho} \\ T &= \frac{dU(\rho, S)}{d\rho}.\end{aligned}$$

Dado que el potencial de atracción es

$$U = -\Delta U \exp\left(\frac{-\rho^2}{\rho_f}\right) \quad (\rho = X - Z),$$

tenemos que

$$\frac{dU}{d\rho} = \frac{2\rho}{\rho_f} \Delta U \exp\left(\frac{-\rho^2}{\rho_f}\right)$$

De (1), obtenemos que $kX = T$, es decir, $X = \frac{T}{k}$. Sustituyendo en (2), obtenemos la siguiente expresión:

$$\frac{2\rho}{\rho_f} \Delta U \exp\left(\frac{-\rho^2}{\rho_f}\right) = T$$

Dado que $\rho = X - Z$, la ecuación estacionaria queda finalmente como:

$$T = -\frac{2(Z - X)}{\rho_f} \Delta U \exp\left(\frac{-\rho^2}{\rho_f}\right) \quad (3)$$

La parte derecha de la ecuación representa una función no lineal en ρ , con un máximo positivo y que se anula tanto en $\rho = 0$ como cuando $|\rho| \rightarrow \infty$. El número de soluciones estacionarias depende de la relación entre T y el máximo de la función

$$f(\rho) = \frac{2\rho}{\rho_f} \Delta U \exp\left(-\frac{\rho^2}{\rho_f}\right).$$

A continuación, mostramos una representación gráfica de las posibles soluciones.

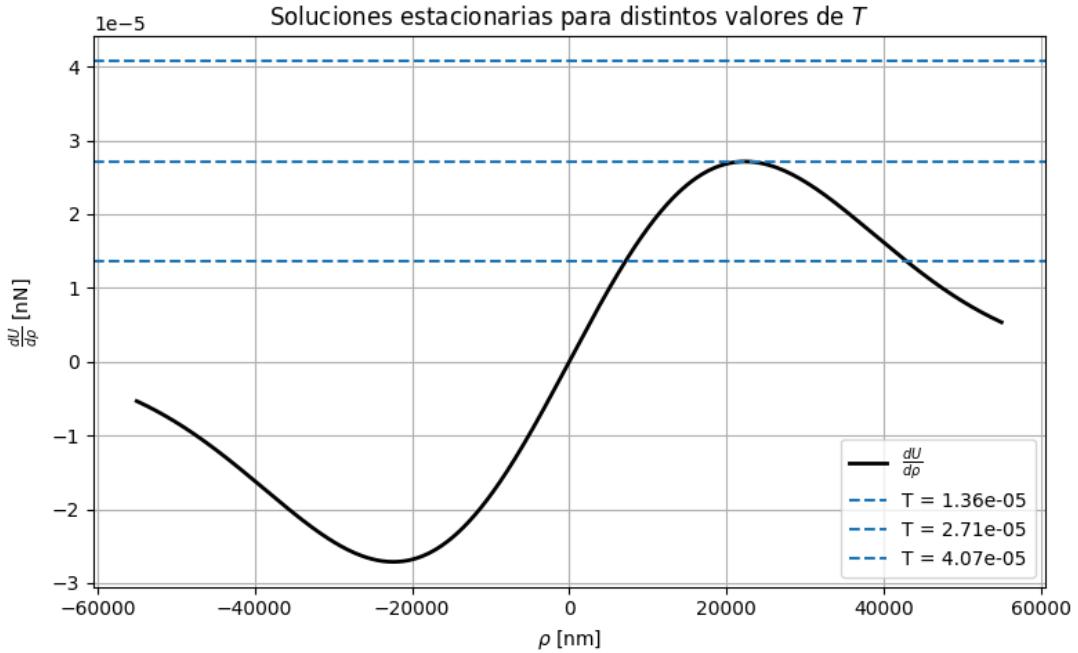


Figura 1

En la Figura (1) se muestra la función $f(\rho) = \frac{dU}{d\rho}$ y distintas rectas horizontales T , que permiten visualizar cuántas soluciones estacionarias existen para cada caso. Se observan claramente tres:

- Si T es menor que el valor máximo de la función, existen dos soluciones estacionarias para ρ .
- Si T es igual al valor máximo, existe una única solución estacionaria (tangencia).
- Si T es **mayor** que el valor máximo, no existe solución estacionaria.

3. Implementación numérica

3.1. Método de Euler explícito

Como primer paso, se ha implementado el método de Euler explícito para resolver el sistema determinista asociado al modelo de Bruinsma, es decir, las ecuaciones diferenciales sin ruido:

$$\gamma_B \frac{dx}{dt} = -kx + \frac{dU}{d\rho}, \quad (4)$$

$$\gamma_R \frac{dz}{dt} = T - \frac{dU}{d\rho}, \quad (5)$$

donde $\rho = z - x$ y el potencial U tiene la forma:

$$U(\rho) = -\Delta U \exp\left(-\frac{\rho^2}{\rho_f^2}\right), \quad \Rightarrow \quad \frac{dU}{d\rho} = \frac{2\rho}{\rho_f} \Delta U \exp\left(-\frac{\rho^2}{\rho_f^2}\right).$$

El método de Euler explícito actualiza las variables con el esquema:

$$x_{i+1} = x_i + \frac{dt}{\gamma_B} \left(-kx_i + \frac{dU}{d\rho} \right), \quad z_{i+1} = z_i + \frac{dt}{\gamma_R} \left(T - \frac{dU}{d\rho} \right).$$

Este primer enfoque sirve como referencia para entender el comportamiento básico del sistema sin aplicar fuerza aleatoria de origen térmico ($f(t), f^*(t)$).

3.2. Euler-Maruyama

Para incorporar el carácter estocástico del modelo (ruido blanco), se ha utilizado el método de Euler-Maruyama. Este método permite integrar ecuaciones diferenciales estocásticas. En nuestro caso, las ecuaciones son:

$$x_{i+1} = x_i + \frac{dt}{\gamma_B} \left(-kx_i + \frac{dU}{d\rho} \right) + \frac{\sqrt{\sigma_B^2 dt}}{\gamma_B} f_i^{(B)},$$

$$z_{i+1} = z_i + \frac{dt}{\gamma_R} \left(T - \frac{dU}{d\rho} \right) + \frac{\sqrt{\sigma_R^2 dt}}{\gamma_R} f_i^{(R)},$$

donde $f_i^{(B)}, f_i^{(R)} \sim \mathcal{N}(0, 1)$ son muestras de ruido blanco, y $\rho = z - x$.

La representación gráfica de la implementación se ha llevado a cabo comparando las trayectorias de $x(t)$ y $z(t)$, así como el comportamiento de $\rho(t) = z(t) - x(t)$ a lo largo del tiempo. Representamos graficamente los resultados obtenidos en las siguientes figuras.

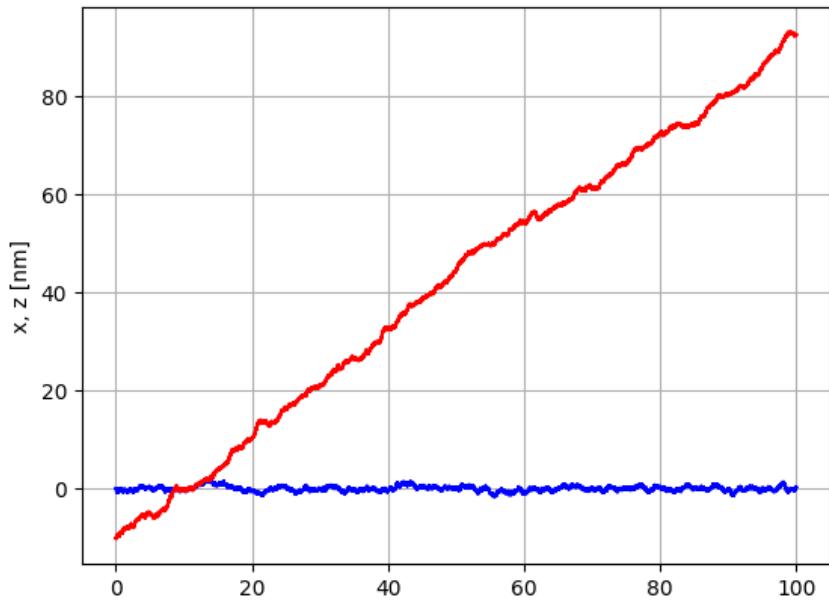


Figura 2: Evolución temporal de $x(t)$ (azul) y $z(t)$ (rojo).

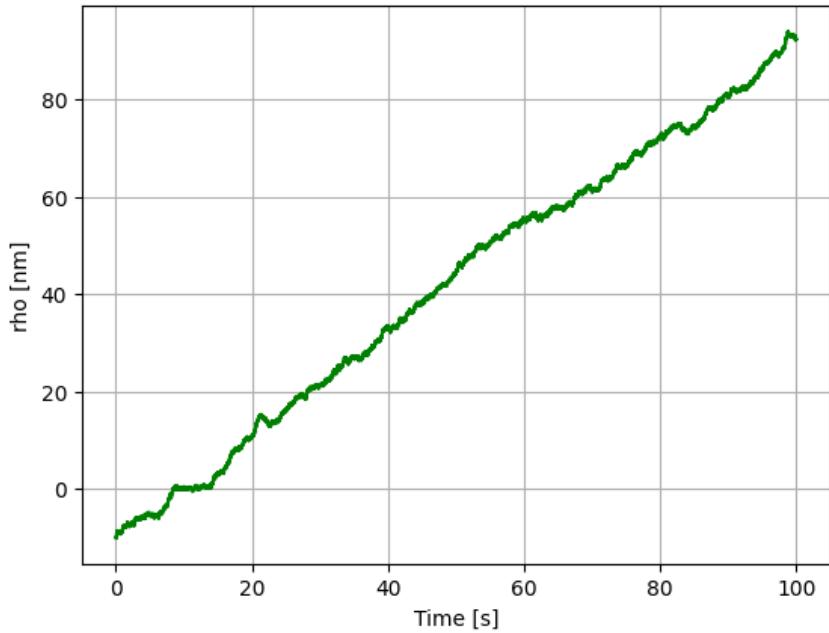


Figura 3: Deslizamiento $\rho(t) = z(t) - x(t)$ en función del tiempo.

- La variable $z(t)$ representa el avance del haz de actina, creciendo de forma casi lineal por efecto de la tracción.
- La variable $x(t)$ permanece más estable, oscilando alrededor de una posición cercana al origen, reflejando la anclaje de la adhesión a la matriz.
- El deslizamiento $\rho(t)$ muestra cómo la adhesión pierde contacto a lo largo del tiempo.

4. Tiempo medio de vida de la adhesión focal

El algoritmo se ha automatizado para calcular también el tiempo medio de vida de la adhesión focal, definido como el tiempo medio durante el cual se mantiene la condición $|\rho(t)| < \rho_f$. Para ello, se monitoriza si $|\rho(t)| < \rho_f$, es decir, si la adhesión está en un estado activo. Cuando el sistema entra o sale de esta región, se computa la duración de cada episodio de adhesión. Finalmente, se calcula el tiempo medio de vida promediando las duraciones de todos los episodios.

El tiempo medio de vida de la adhesión focal obtenido fue $0,723s$, que concuerda con lo estudiado.

5. Efecto de la rigidez

Para estudiar cómo influye la rigidez de la matriz extracelular, que denotamos en el código por k_{ecm} , hemos variado un rango amplio de 10^{-2} a 10^2 , y para cada valor se calculó el tiempo medio de la adhesión focal como en la sección anterior. La siguiente figura muestra la relación entre la rigidez k_{ecm} y el tiempo medio de adhesión:

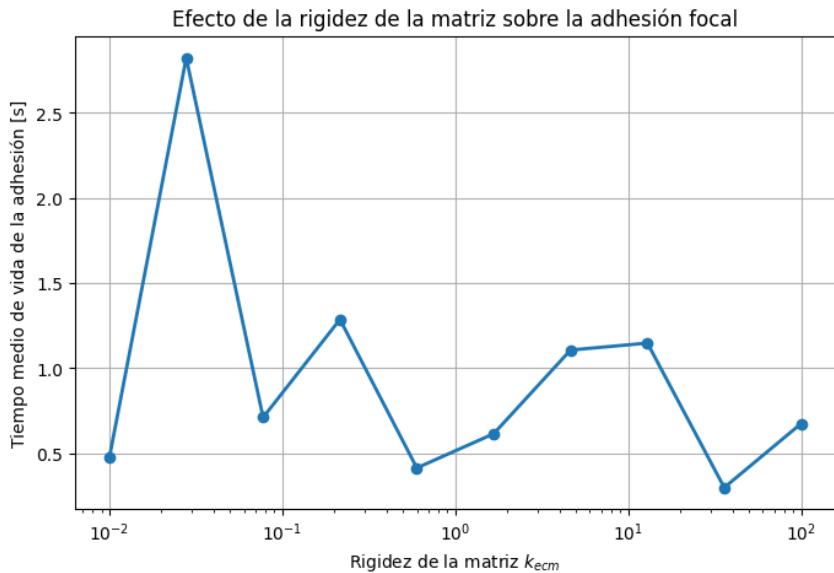


Figura 4

Se observa que el tiempo de adhesión no aumenta ni disminuye de forma uniforme al aumentar la rigidez.

Además, a valores muy bajos de k_{ecm} , el tiempo de adhesión es relativamente bajo. En un rango intermedio de rigidez (entre 10^{-2} y 10^{-1}), se observa un máximo en la duración. Esto puede interpretarse como una condición óptima para mantener el contacto estable.

Para valores altos de k_{ecm} , el tiempo medio vuelve a disminuir. Una matriz demasiado rígida podría transmitir demasiado eficientemente las fuerzas de tracción, lo que podría favorecer la desestabilización del sitio de adhesión.

6. Conclusión

En resumen, se ha comprobado que el tiempo medio de vida de la adhesión depende de forma no monótona de la rigidez de la matriz extracelular, mostrando un máximo en

un rango intermedio.

Estos resultados confirman que existe una rigidez óptima que favorece la esatbilidad de las adhesiones. El modelo utilizado permite explorar de forma cuantitativa la relación entre fuerzas mcánicas y respuesta celular, ofreciendo una herramienta útil en el estudio de la mecanotransducción.