

Adesão Celular

A Base da Organização Tecidual

Gustavo O. Rosa

Laboratório de Inovação em Física Aplicada

Introdução Biológica



- **Desenvolvimento de Órgãos e Manutenção Tecidual:** Garante a coesão e integridade dos tecidos, formando a estrutura complexa dos organismos multicelulares
- **Migração e Sinalização Celular:** Permite que as células se movam de forma coordenada e respondam a sinais do seu microambiente, crucial em processos como o desenvolvimento embrionário e a cicatrização de feridas
- **Resposta Imune e Inflamação:** Essencial para a localização e movimentação de células imunes para locais de infecção ou dano



As ligações devem ser não-covalentes para manter a dinâmica das células, existem diversas moléculas responsáveis, entre elas:

- **Caderinas**
- Grupo Ig
- **Integrinas**
- Selectinas
- Mucinas

Essas ligações tem dois grandes grupos: **célula-célula** e **célula-matriz**

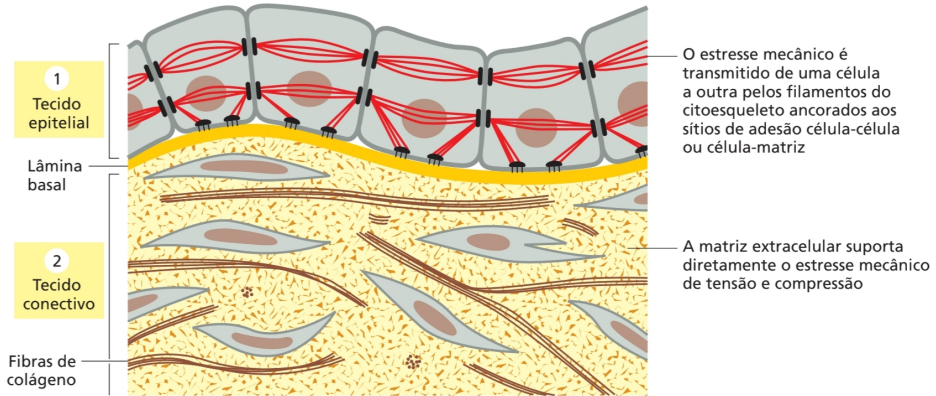


Figure 1: Imagem representativa dos tipos de ligação célula-célula e célula-matriz

Caderinas



- As caderinas são responsáveis pelas ligações **célula-célula**
- A sua função é estritamente dependente de **íons cálcio**
- Processo dinâmico de ligação e dissociação

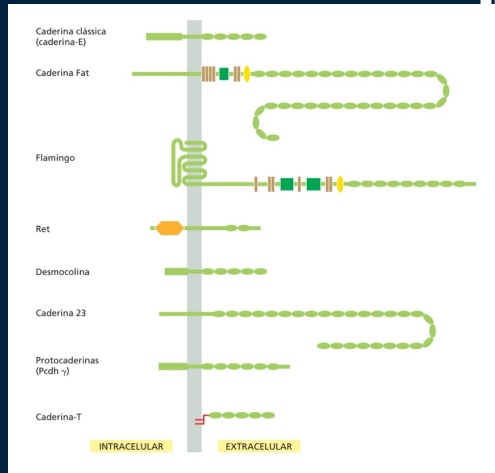


Figure 2: Diferentes tipos de caderinas

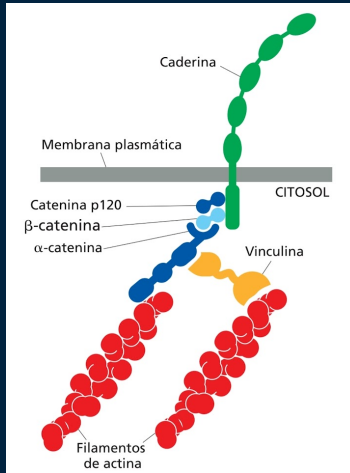


Figure 3: Visão geral da caderina

- A **superfamília IG** liga em proteínas, como fibronectina, lamina e colágeno e se ligam de forma homofílica ou heterofílica
- **Selectinas** se ligam com as **mucinas** em regiões com carboidratos e são responsáveis pela ligação inicial de leucócitos em células endoteliais

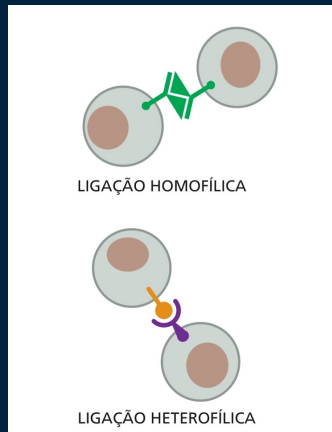


Figure 4: Ligações heterofílica e homofílica

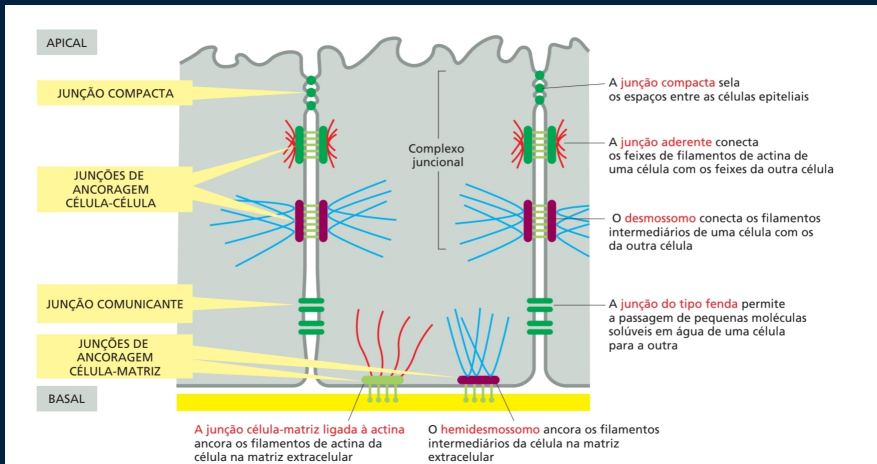


Figure 5: Tipos de ligação célula-célula

Influência das Barreiras de Energia nas Interações Moleculares



Os processos de ligações são dinâmicos. Como mencionado, as ligações são não covalentes e têm diversas forças envolvidas, entre elas:

- Repulsão de Van de Waals
- Atração de London (interações de dipolo)
- Coloumbiana (atrativa e repulsiva)

Todas as forças dependem da torção, flexão e alongamento das ligações químicas.

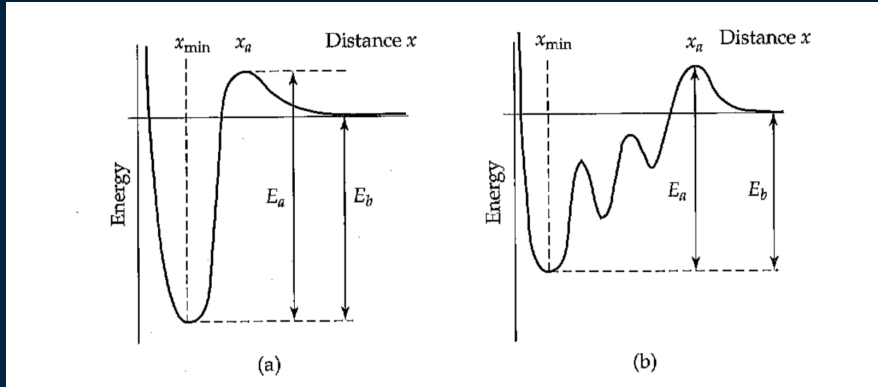


Figure 6: (a) Interações moleculares simples (b) Múltiplas interações moleculares



Quando se trata de energias, temos que analisar a taxa de formação e dissociação. De forma macroscópica podemos de forma geral escrever como:

$$k_{-1} = \nu \exp \left(\frac{E_a}{k_B T} \right) \quad (1)$$

em que ν é um prefator, E_a a energia de ativação para quebrar a ligação, k_B é a constante de Boltzman e T a temperatura absoluta.

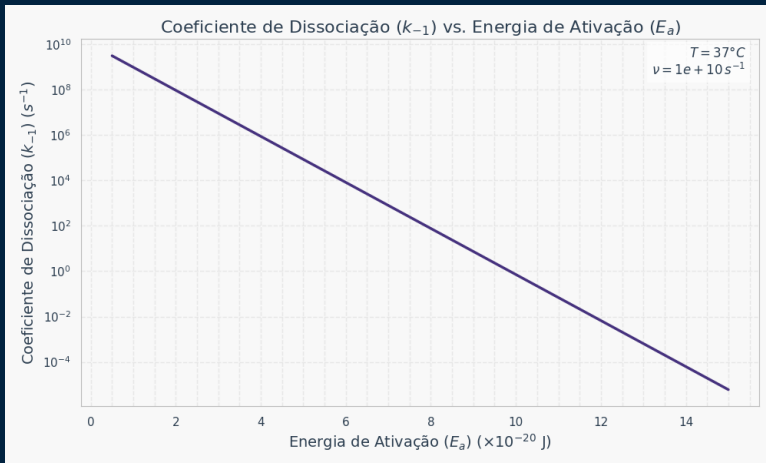


Figure 7: Plot de valores de energia de relacionados com o coeficiente

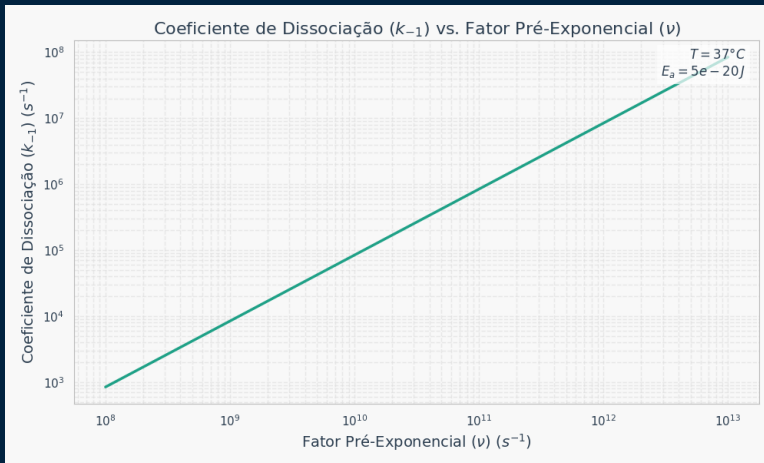


Figure 8: Plot de valores variando o fator pré-exponencial



Conectando com a equação(1), podemos construir uma probabilidade de uma ligação dissociar

$$p = 1 - \exp(-k_{-1}t) \quad (2)$$

Probabilidade de Dissociação

Podemos variar os parâmetros para visualizar o comportamento das ligações

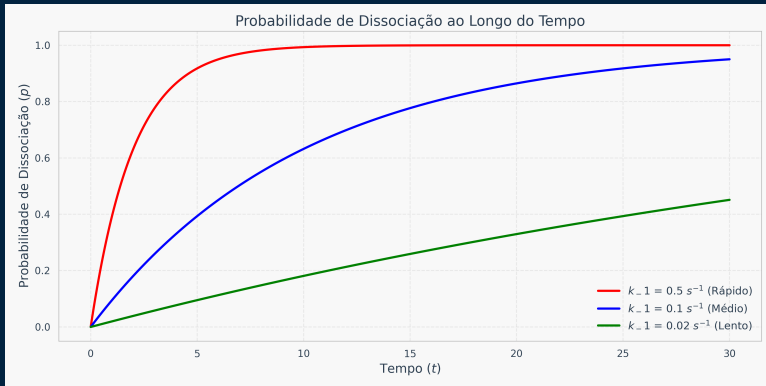


Figure 9: Teste com 3 valores de k_{-1}

Dissociação na Presença de Forças



Quando uma força F é aplicada, esperamos a barreira de energia mudar um δE_a , fazendo com que a dissociação seja facilitada. Matematicamente, Bell postulou uma mudança $x_a F$, com isso, a equação(1) se torna:

$$k_{-1} = \nu \exp \left(\frac{E_a - x_a F}{k_b T} \right) \quad (3)$$

ou, colocando em evidência uma taxa sem estresse k_{-1}^0

$$k_{-1} = k_{-1}^0 \exp \left(\frac{x_a F}{k_b T} \right) \quad (4)$$



Uma forma mais explícita de lidar com a força é usando a Lei de Hooke $F = \kappa(x - x_{min})$. Usamos a descrição termodinâmica para a constante de equilíbrio

$$K_D = \exp\left(\frac{\Delta G}{k_B T}\right) \quad (5)$$

aplicando a Lei de Hooke

$$K_D = K_D^0 \exp\left[\frac{0.5\kappa(x - x_{min})^2}{k_B T}\right] \quad (6)$$



Com essa equação em mãos, podemos analisar a taxa de dissociação

$$k_{-1} = k_{-1}^0 \exp \left[\frac{\kappa (x_a - x_{\min})(x - x_{\min})}{k_B T} \right] \quad (7)$$

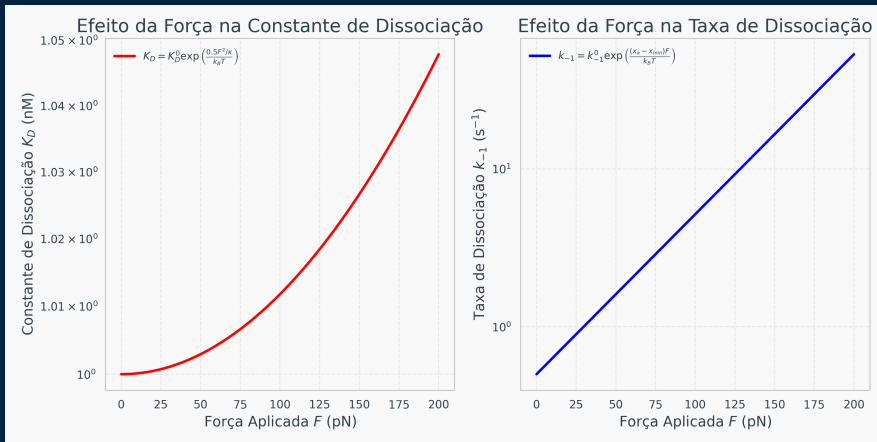


Figure 10: Análise de K_D e k_{-1}



As equações anteriores mostram modelos quando uma força em específica é atuada em todo o sistema de forma direta e sem variações. Em uma célula, colisões, principalmente de moléculas de água mudam a dinâmica das ligações. Diversos trabalhos experimentais foram desenvolvidos para categorizar essas forças. Com isso, foi encontrado a seguinte relação para calcular a força necessária para dissociação:

$$F_b = \frac{k_b T}{x_a} \ln \left(\frac{r_f x_a}{k_{-1}^0 k_B T} \right) \quad (8)$$

Em que r_f é chamado de *loading rate*

Adesão Celular à Matriz Extracelular



O processo de adesão é separado em duas fases: ligação e desprendimento. Para a ligação, temos que relacionar três variáveis de ligação

- N_C : Número de complexos ligantes **ligados** na membrana
- N_L : Número de complexos ligantes **não ligados** na membrana
- N_R : Número de receptores **não ligados**

Com isso, temos a equação

$$\frac{dN_C}{dt} = k'_1 N_L N_R - k_{-1} N_C \quad (9)$$



Considerando constante o número total de cada tipo de moléculas:

$$N_{L_0} = N_L + N_C \quad (10)$$

$$N_{R_0} = N_R + N_C \quad (11)$$

Substituindo, temos

$$\frac{dN_C}{dt} = k'_1(N_{L_0} - N_C)(N_{R_0} - N_C) - k_{-1}N_C \quad (12)$$



Resolvendo a equação (12), obtemos:

$$N_C = \frac{b + \sqrt{b^2 - 4a}}{2} \left\{ \frac{1 - \exp[-k_1(\sqrt{b^2 - 4a})t]}{1 - \left(\frac{b + \sqrt{b^2 - 4a}}{b - \sqrt{b^2 - 4a}}\right) \exp[-k_1(\sqrt{b^2 - 4a})t]} \right\} \quad (13)$$

Onde os termos a e b são definidos como:

$$a = N_{L_0} N_{R_0}$$

$$b = N_{L_0} + N_{R_0} + K_D$$



Como as superfícies das células têm receptores distribuídos de forma heterogênea, para desprender duas células, é necessário aplicar uma quantidade de força no tempo. De forma experimental, foi mostrada que essa força é descrita como:

$$f(\tau_\omega, t) = 1 - \int_0^{\tau_\omega} p(\mu, \sigma, \tau) d\tau \quad (14)$$

em que $p(\mu, \sigma, \tau)$ é uma distribuição lognormal e τ é uma tensão de cisalhamento.

$$p(\mu_x, \sigma_x, \tau) = \frac{1}{\tau \sigma \sqrt{2\pi}} \exp \left(-\frac{(\ln \tau - \mu)^2}{2\sigma^2} \right) \quad (15)$$

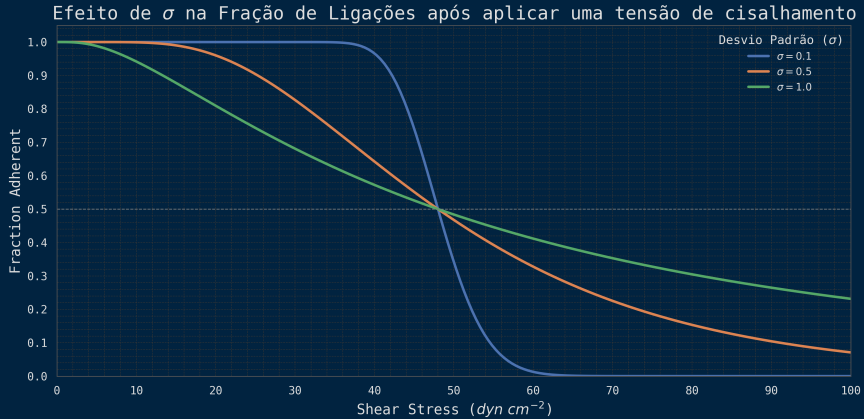


Figure 11: Variação do parâmetro sigma



Com esses resultados, podemos calcular numericamente usando a equação de Navier-Stokes ou Stokes, caso o número de Reynolds for menor que 0,1. Para células esféricas, apenas tocando a superfície, a força de arrasto e momento:

$$F_D = 6\pi\dot{\gamma}\mu ahF_x \left(\frac{a}{h}\right) \quad (16)$$

$$T = 4\pi\dot{\gamma}\mu a^3 M_z \left(\frac{a}{h}\right) \quad (17)$$

De forma numérica, foi calculado usando a equação de Stokes:

$$F_D = 4.50\pi\dot{\gamma}\mu a^2 \quad (18)$$

$$T = 2.58\pi\dot{\gamma}\mu a^3 \quad (19)$$



Desprendimento de células quando há forças

Quando uma célula é exposta a um fluxo, as equações que descrevem as ligações são sensíveis à interação hidrodinâmica. Então, podemos escrever a variação das ligações da seguinte forma:

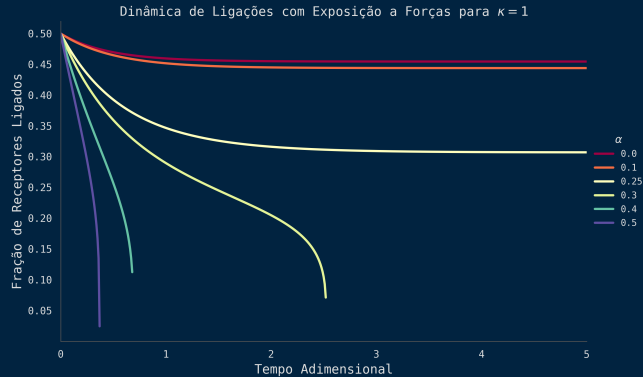
$$\frac{dN_C}{dt} = k_1(N_{L_0} - N_C)(N_{R_0} - N_C) - k_{-1}^0 \exp\left(\frac{x_a F}{k_B T N_C}\right) N_C \quad (20)$$

Fazendo as substituições:

- $\tau = k_1 N_{L_0} t$
- $\kappa = \frac{K_D^0}{N_{L_0}}$
- $\alpha = \frac{x_a F}{k_B T N_{R_0}}$
- $\theta = \frac{N_C}{N_{R_0}}$

As equações se tornam:

$$\frac{d\theta}{d\tau} = 1 - \theta - \kappa\theta \exp\left(\frac{\alpha}{\theta}\right) \quad (21)$$



Biofísica de Leucócitos Rolando e Aderindo

Para leucócitos, temos que ter em mente que todo esse processo é estocástico, temos que formar números de ligações e dissociar ligações dependendo da força gerada durante o movimento. Para esse caso, a probabilidade de formação de ligações deve ser dinâmica e considerar todas as interações, para um espaço de tempo curto e poucas ligações:

$$\frac{dP_i}{dt} = k_{ad}P_{i-1} + (i+1)k_r^{i+1}P_{i+1} - (k_{ad} + ik_r^i)P_i \quad (22)$$

em que

$$\frac{dP_0}{dt} = (k_r^1 - k_{ad})P_1 \quad (23)$$

e

$$\frac{dP_n}{dt} = k_{ad}P_{n-1} - (k_{ad} + nk_r^n)P_n \quad (24)$$