Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics, Vol. 4, N. 1, 2016.
Trabalho apresentado no DINCON, Natal - RN, 2015.

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Estudo de Vibrações Mecânicas em Microtúbulos Celulares

Ruan Yvis Brito[1]
Discente de Engenharia Civil, UFSJ, Minas Gerais , Brazil, bolsista da CNPq
Daniela Leite Fabrino[2]
Departamento de Química, Biotecnologia e Engenharia de Bioprocessos, UFSJ, Minas Gerais , Brazil
Adélcio C. Oliveira[3]
Departamento de Física e Matemática, UFSJ, Minas Gerais , Brazil

Resumo. Estudamos a dinâmica do Microtúbulo Celular como uma viga de Bernoulli Euller imersa em um fluido viscoso e sujeita a um ruído branco. Na aproximação de ruído intenso, encontramos a solução para a parte temporal e espacial do modelo. Com isso, encontramos os modos de vibrar do Microtúbulo.

Palavras-chave. Microtúbulos, Vibrações, Vigas Esbeltas, Ruído Branco, Dinâmica intracelular

1 Introdução

Todas as células eucarióticas superiores possuem uma estrutura de polímeros proteicos chamada citoesqueleto responsável por funções fundamentais das mesmas, tais como a interação da célula com o meio e/ou outras células, estruturação e resistência, bem como dinamismo, interno e total [1]. O citoesqueleto é sempre constituído de três tipos de polímeros principais, actina, filamentos intermediários e microtúbulos, além das chamadas proteínas motoras, enzimas que auxiliam a estabilidade ou dinamismo destes polímeros [8].

Dentre os polímeros do citoesqueleto os microtúbulos tem grande importância, pois fazem parte de importantes processos metabólicos celulares como o transporte interno de organelas, vesículas e moléculas no citoplasma, bem como, são peças fundamentais no processo de divisão celular separando os cromossomos realizando forças de empurrar e puxar os mesmos no chamado fuso mitótico [7].

Uma das características mais intrigantes destes componentes do citoesqueleto é sua instabilidade dinâmica, fenômeno descrito por Mitchison and Kirschner, 1984; ou seja, numa mesma população, colocada nas mesmas condições ambientais alguns microtúbulos serão capazes de se polimerizar e outros de se despolimerizar até seu desaparecimento

[1]ruanyvisbrito@gmail.com
[2]danifabrino@ufsj.edu.br
[3]adelcio@ufsj.edu.br

DOI: 10.5540/03.2016.004.01.0020

total e isso vai depender da perda de um fosfato do grupo GTP (Guanosina trifosfato / GTP $\rightarrow$ GDP guanosina difosfato), ligado no dímero de tubulina, a subunidade básica de formação do polímero [3].

Do ponto de vista geométrico, o microtúbulo é um cilindro, segundo Jiang e Zhang [6], os microtúbulos podem ser modelados como tubos cilíndricos, com diâmetro externo $Do \approx 25nm$ e diâmetro interno $Di \approx 15,4nm$. Eles estão submetidos a uma força compressiva levando os microtúbulos a flambarem tendo um curto comprimento de onda. No referido trabalho, Jiang e Zhang modelam o ambiente que circunda o microtubulo como um fluido viscoso, considerando o citosol apenas que é consiste tipicamente de fluido viscoso. Como uma primeira aproximação, será feita um modelagem do microtúbulo como uma viga esbelta [9], e assim nós seremos capazes de obter os modos vibracionais bem como a dinâmica considerando que os microtúbulos estão imersos em fluido com ruído markoviano, dessa forma podemos inferir propriedades mecânicas do microtúbulo.

2 Viga Browniana

O microtúbulo será estudado como uma viga micrométrica, cilíndrica e esbelta de seção constante. Além disso, o microtúbulo está imerso em um fluido viscoso e com iterações aleatórias [6]. Considerando a base teorica das vigas elásticas lineares esbeltas,modelo estudado por Bernoulli Euller [2] e assumindo que as forças de excitação sejam não nulas é possivel definir modelos algébricos para essas forças de modo que o método da separação de variáveis seja válido para a equação diferencial parcial governante do movimento para a viga, seção, densidade e momento de inércia constantes, é dada por

$$\frac{\partial^2}{\partial x^2}\left[EI\frac{\partial^2}{\partial x^2}\right]\Psi + \rho A\frac{\partial^2\Psi}{\partial t^2} = \Psi f(x,t) \tag{1}$$

sendo que em $0 \leq x \leq L$, e Ψ é deformação em relação à linha neutra, L é o comprimento da viga, x é a coordenada na direção x, E é o módulo de Young do material, I representa o momento de inércia da seção transversal da viga em torno do eixo y que passa pelo centróide, ρ é a densidade do material, A é a área da seção transversal e $f(x,t)$ representa um carregamento externo por comprimento unitário. Fazendo-se a separação de variáveis $\Psi = Y(x)U(t)$ determina-se a seguinte relação:

$$\frac{1}{Y(x)}\frac{\partial^4 Y(x)}{\partial x^4} + \frac{\alpha^2}{U(t)}\frac{\partial^2 U(t)}{\partial t^2} = f(x,t); sendo : \alpha^2 = \left(\frac{\rho A}{EI}\right) \tag{2}$$

Assim para o casos em que $f(x,t) = g(x)$ usa-se a separação de variáveis, nesse caso fazemos $\lambda = \omega^2$. Adimitindo-se um modelo de viga browliana sujeita à forças aleatorias [4] no tempo e uma força viscosa proporciaonal a $\frac{\partial\Psi}{\partial t}$(lei de Stokes), sendo $f(x,t)$ de modo que a separação de variáveis ainda seja válida, tem-se as seguintes equações diferencias:

$$f(x,t) = \Gamma a(t) - b\frac{1}{\Psi}\frac{\partial\Psi}{\partial t}, \tag{3}$$

DOI: 10.5540/03.2016.004.01.0020

$$\frac{d^4}{dx^4}Y(x) - Y(x)F a(x) - \omega^2 Y(x) = 0, \tag{4}$$

$$\frac{d^2}{dt^2}U(t) + \frac{b}{\rho A}\frac{d}{dt}U(t) + \frac{\lambda}{\rho A}U(t) - \frac{1}{\rho A}U(t)F a(t) = 0. \tag{5}$$

3 Solução da parte temporal

No limite de ruido browniano forte [5, 4], podemos definir a seguinte relação entre a força aleátoria e a função do tempo, $\frac{1}{\rho A}U(t)F a(t) = \zeta(t)$, como o ruído do sistema, uma variável aleatória estocástica que apresenta as propriedades:

$$< \zeta(t) >= 0 \ e < \zeta(t)\zeta(s) >= \Gamma\delta(t-s).$$

A equação diferencial estocástica obtida desenvolvendo-se a parte temporal é representada pela equação 6.

$$\frac{d^2}{dt^2}U(t) = -\frac{b}{\rho A}\frac{d}{dt}U(t) - \frac{\omega^2}{\rho A}U(t) + \zeta(t) = 0. \tag{6}$$

Essa equação pode ser descrita como um sistema de equações de Langevin, dessa forma seguimos procedimento análogo ao de Gitterman [5]. As equações são dadas por:

$$\frac{d}{dt}u_i = \sum_{j=1}^{N} B_{ij}u_j + \zeta(t), \tag{7}$$

e na forma matricial são escritas como:

$$\frac{d}{dt}u = Bu + \varsigma(t). \tag{8}$$

Assim sendo, desenvolvendo a parte temporal a partir da forma matricial, obtendo os autovalores (γ) e autovetores (ν) associadas a matriz de coeficientes

$$B = \begin{bmatrix} \frac{-b}{\alpha^2} & \frac{-\lambda}{\alpha^2} \\ 1 & 0 \end{bmatrix}; \tag{9}$$

tem-se que:

$$R(t) = PD_k(t)P^{-1}, \tag{10}$$

onde P é a matriz que diagonaliza a matriz B e $D_k(t)$ é a matriz diagonal cujos elementos são $D_k(t) = e^{\gamma t}$. Os autovalores podem ser encontrados resolvendo a equação característica:

$$\gamma^2 + \frac{b}{\rho A}\gamma + \frac{\omega^2}{\rho A} = 0 \tag{11}$$

$$\gamma = \frac{-\frac{b}{\rho A} + - \sqrt{\left(\frac{b}{\rho A}\right)^2 - 4\frac{\omega^2}{\rho A}}}{2} \tag{12}$$

Devemos avaliar os três casos possíveis para os autovalores, uma vez que a solução geral do problema depende obrigatoriamente destes. Definindo as seguintes relações, a fim de facilitar os cálculos, temos:

$$\frac{b}{2\rho A} = \mu \tag{13}$$

$$\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{b}{\rho A}\right)^2 - 4\frac{\omega^2}{\rho A}} = a \tag{14}$$

$$\text{Condição inicial: } U(0) = 1 \text{ e } \frac{d}{dt}U(0) = 0 \tag{15}$$

3.1 Primeiro caso: Autovalores complexos

Chamaremos esse regime de subcrítico de vibração (os autovalores são complexos), quando

$$\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{b}{\rho A}\right)^2 - 4\frac{\omega^2}{\rho A}} < 0 \ \text{ e } \omega^2 > \frac{b^2}{4\rho A} \tag{16}$$

A solução geral para esse regime é :

$$U(t) = e^{-\mu t}\cos(at) - \frac{a}{\mu}e^{-\mu t}sen(at) + \int_0^t e^{-\mu(t-s)}sen(at - as)\zeta(s)ds \tag{17}$$

e para os valores médios temos:

$$< U(t) >= e^{-\mu t}\cos(at) - \frac{a}{\mu}e^{-\mu t}sen(at) \tag{18}$$

$$< U(t)^2 > - < U(t) >^2 = \frac{\Gamma}{4}\left\{\frac{1}{\mu}(1 - e^{-2\mu t}) - \frac{1}{(a^2+\mu^2)}\left[\begin{array}{c} \mu - \mu e^{-2\mu t}\cos(2at) + \\ + a e^{-2\mu t} sen(2at) \end{array}\right]\right\} \tag{19}$$

3.2 Segundo caso: Autovalor único

O regime de vibração onde, $\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{b}{\rho A}\right)^2 - 4\frac{\omega^2}{\rho A}} = 0$ e $\omega^2 = \frac{b^2}{4\rho A}$, é denominado crítico (autovalor único) e sua solução pode ser escrita como:

$$U(t) = e^{-\mu t} - \mu t e^{-\mu t} + \int_0^t e^{-\mu(t-s)}(t-s)\zeta(s)ds \tag{20}$$

e para os valores médios temos:

$$< U(t) >= e^{-\mu t} - \mu t e^{-\mu t} \tag{21}$$

$$< U(t)^2 > - < U(t) >^2 = \Gamma\left[\frac{1}{4\mu^3} - \frac{e^{-2\mu t}}{2\mu^3}\left(2 + t\mu + t^2\mu^2\right)\right] \tag{22}$$

3.3 Terceiro caso: Autovalores distintos e reais

Analogamente aos casos anteriores, quando $\frac{1}{2}\sqrt{\left(\frac{b}{\rho A}\right)^2 - 4\frac{\omega^2}{\rho A}} > 0$ e $\omega^2 < \frac{b^2}{4\rho A}$ o regime de vibração é denomindado supercrítico (os autovalores são distintos) e sua solução é:

$$U(t) = \left(1 - \frac{(-\mu+a)}{2a}\right)e^{(-\mu+a)t} + \frac{(-\mu+a)}{2a}e^{(-\mu-a)t} + \tag{23}$$

$$+\frac{1}{2a}\int_0^t e^{-\mu(t-s)}\left[e^{a(t-s)} - e^{a(s-t)}\right]\zeta(s)ds \tag{24}$$

e para os valores médios temos:

$$< U(t) >= \left(1 - \frac{(-\mu+a)}{2a}\right)e^{(-\mu+a)t} + \frac{(-\mu+a)}{2a}e^{(-\mu-a)t} \tag{25}$$

$$< U(t)^2 > - < U(t) >^2 = \frac{\Gamma}{4a^2}\left[\begin{array}{c} \frac{1}{2(\mu-a)}(1 - e^{2(a-\mu)t}) + \frac{1}{\mu}(e^{-2\mu t} - 1) + \\ +\frac{1}{2(\mu+a)}(1 - e^{-2(a+\mu)t}) \end{array}\right] \tag{26}$$

4 Solução da parte espacial

Considerando a ausência de força dependente da variável espacial x, as soluções da equação 4 podem ser encontradas em [2], estas por sua vez são descritas abaixo segundo a condição contorno a qual o microtúbulo está submetido. Para facilitar a comparação com as referências supracitadas, reescrevemos 4 em termos de quantidades adimensionas :

$$\frac{d^4}{d\eta^4}Y(\eta) - \Omega_\eta^4 Y(\eta) = 0$$

em que :

$$\eta = \frac{x}{L};\ \Omega_\eta^4 = \frac{\rho A \omega^2 L^4}{EI}, \tag{27}$$

dessa forma a solução geral de 4 é dada em termo das funções

$$S(\Omega) = \frac{1}{2}\left[\cosh(\Omega_\eta) - \cos(\Omega_\eta)\right]; \tag{28}$$

$$T(\Omega) = \frac{1}{2}\left[senh(\Omega_\eta) - sen(\Omega_\eta)\right]; \tag{29}$$

$$Q(\Omega) = \frac{1}{2}\left[\cosh(\Omega_\eta) + \cos(\Omega_\eta)\right]. \tag{30}$$

E as soluções estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Soluções para modos de vibrar dos Microtúbulos.

Caso	Condição de contorno	Equação característica e modos de vibrar
Engastada e Engastada	$Y(0) = Y(1) = 0$	$\cos\Omega_\eta - 1 = 0$ $Y(\eta) = -\frac{S(\Omega_\eta)}{T(\Omega_\eta)}T(\Omega_\eta) + S(\Omega_\eta)$
Engastada e Livre	$Y(0) = 0$ $\frac{d^2Y(\eta)}{d\eta^2}\eta_{=1} = 0$	$\cos\Omega_\eta \cosh(\Omega_\eta) + 1 = 0$ $Y(\eta) = -\frac{T(\Omega_\eta)}{Q(\Omega_\eta)}T(\Omega_\eta) + S(\Omega_\eta)$

O microtúbulo existe na forma bi-engastado e engastado livre. No primeiro caso, $\Omega_\eta = \{(2n+1)\pi,\ n \in \mathbb{N}\}$, O caso de maior interesse é a bi-engastadas, então $\widetilde{\rho}^{1/2}\omega \approx n^2\pi^2(5,87 \times 10^{12})rad/s$, onde $\widetilde{\rho} = \rho/d$ e d é a densidade da água, onde usamos os valores dados em [6].

Agradecimentos

A.C.O. Agradece à FAPEMIG pelo apoio financeiro. RYB agradece ao CNPq pelo apoio financeiro.

5 Conclusão

Nossos resultados preliminares indicam que o considerando o Microtúbulo Celular como uma viga de Bernoulli Euller imersa em um fluido viscoso. É possível encontrar soluções para a dinâmica e para os estados estacionários dessa estrutura sujeita a um ruído branco. Na aproximação de ruído intenso, encontramos a solução para a parte temporal e espacial do modelo. Com isso, encontramos os modos de vibrar do Microtúbulo.

Referências

[1] B. Alberts, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts e P. Walter, *Biologia molecular da célula.* Artmed. 5a Ed. (2009).

[2] B. Balachandran e E.B. Magrab, *Vibrações Mecânicas,* Cengage Learning (2011).

[3] G. J. Brouhard, *Dynamic instability 30 years later: complexities in microtubule growth and catastrophe,*Molecular Biology of the Cell, Volume 26 , 1207 (2015).

[4] C.W.Gardiner, *Handbook of Stochastic Methods*, Springer-Verlag, (1990).

[5] M. Gitterman, *Classical harmonic oscillator with multiplicative noise*, Physica A. Vol 352, 309-334 (2005).

[6] H. Jiang and J. Zhang, *Mechanics of Microtubule Buckling Supported by Cytoplasm*, Journal of Applied Mechanics, Vol. 75, 061019 (2008).

[7] N. Pavin and I. Tolic-Nørrelykke, *Swinging a sword: how microtubules search for their targets,* Syst Synth Biol, 8:179–186 (2014).

[8] T.D. Pollard e W.C. Earnshaw. *Biologia celular.* Elsevier. 1a Ed. (2000).

[9] S.P. Timoshenko and J.E. Gere, *Theory of Elastic Stability*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, (1988).

