

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Tratamento numérico da mecânica de interfaces lipídicas: modelagem e simulação

Diego S. Rodrigues¹

Depto. de Bioestatística, Instituto de Biociências, Unesp, Botucatu, SP

Roberto F. Ausas²

Depto. de Matemática Aplicada e estatística, Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, USP, São Carlos, SP

Fernando Mut³

Bioengineering Department, Volgenau School of Engineering, George Mason University, Fairfax, Virginia, USA

Gustavo C. Buscaglia⁴

Depto. de Matemática Aplicada e estatística, Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, USP, São Carlos, SP

Resumo. A mecânica celular jaz na membrana plasmática, fundamentalmente uma bicamada fosfolipídica com espessura de dimensões moleculares. Além de forças elásticas, tal material bidimensional também experimenta tensões viscosas devido ao seu comportamento fluido na direção tangencial, ainda incompreendido do ponto de vista da modelagem computacional. Assim, reportamos aqui a construção de um esquema numérico variacional capaz de simular a dinâmica das membranas celulares. Em posse do operador de Boussinesq-Scriven, introduzimos uma formulação variacional mista de três campos para escoamentos viscosos de superfícies fechadas curvas. Nela, o fluido circundante é levado em conta considerando-se uma restrição de volume interior à membrana, cuja inextensibilidade é imposta via restrição de área. As incógnitas são a velocidade, o vetor curvatura e a pressão superficial, todas interpoladas com elementos finitos lineares contínuos estabilizados. Outro ingrediente numérico inédito aqui reportado é uma força que mimetiza a ação de uma pinça óptica que permite interação virtual com a membrana, situação esta na qual a qualidade e o refinamento de malha são mantidos por remalhagem adaptativa automática utilizando-se de uma metodologia já existente na literatura. Observamos estabilidade temporal condicional com uma restrição de passo de tempo que varia segundo o quadrado da menor aresta dos triângulos da malha, inclusive fornecendo uma regra prática para escolhê-lo. Reportamos os limites de estabilidade do método e sua capacidade de predizer o equilíbrio dinâmico de alongações cilíndricas compridas e finas (*tethers*) que surgem a partir de pinçamentos. Revelamos um efeito dinâmico onde há dependência da forma da membrana com respeito a uma velocidade imposta de pinçamento, de modo que abaixo de um valor limiar de velocidade um *tether* não se forma de início. O esquema numérico apresentado permite simular a dinâmica de

¹diego@ibb.unesp.br

²rfausas@icmc.usp.br

³fermut@gmail.com

⁴gustavo.buscaglia@icmc.usp.br

membranas elásticas viscosas em geometrias tridimensionais assimétricas e em topologias não-triviais (*e.g.*, toro).

Palavras-chave. Energia de Canham-Helfrich, Operador de Boussinesq-Scriven, Operador de Laplace-Beltrami, Método dos Elementos Finitos, Fluidos Superficiais Newtonianos, Mecânica Celular.

1 Introdução

Embora as bases de sustentação celular (a saber, a membrana plasmática e o citoesqueleto) não sejam suficientes para a modelagem completa de uma célula viva, fato é que a mecânica da membrana plasmática ainda não se faz largamente presente nos modelos computacionais de células, sobretudo em geometrias tridimensionais assimétricas. Sequer sua estrutura mais básica – a bicamada fosfolipídica – é compreendida na íntegra do ponto de vista da modelagem computacional. Como uma superfície fluida, sua simulação computacional ainda está por ser estabelecida. Uma valiosa exceção é dada por Arroyo & DeSimone em [1], mas na qual apenas membranas com simetria axial são contempladas. Assim, a menos da bem-sucedida estratégia de Tasso & Buscaglia [2] de se aproximar o operador viscoso através do operador elástico, apresentamos aqui o primeiro método numérico capaz de simular a mecânica de membranas viscosas elásticas como entes *fluidos*⁵ em geometrias tridimensionais assimétricas e em topologias não-triviais (*e.g.*, toro) [5,6]. Restringiremo-nos aqui somente à estabilidade temporal do método reportado e ao pinçamento numérico de bicamadas lipídicas.

2 Elementos finitos para superfícies viscosas com rigidez de curvatura

O esquema numérico [5,6] consiste essencialmente de uma formulação variacional das equações de momento, inextensibilidade e identidade de Laplace-Beltrami, todas discretizadas por elementos finitos lineares de Lagrange e às quais correspondem as incógnitas de velocidade, de pressão e de curvatura. À equação de pressão é adicionada uma estabilização por projeção do gradiente de pressão [7]; à equação de curvatura, uma estabilização proposta por Bänsch [8].

Para o sistema fluido-interface de interesse, *a potência virtual das tensões dissipativas é igual a taxa de liberação de energia elástica mais a potência virtual das forças aplicadas sobre a membrana*. Assim, de acordo com o princípio das potências virtuais,

$$\int_{\Gamma} \boldsymbol{\sigma} : D_{\Gamma} \mathbf{v} \, d\Gamma = -d\mathcal{E}(\mathbf{v}) + \int_{\Gamma} \mathbf{f} \cdot \mathbf{v} \, d\Gamma \quad \forall \mathbf{v} \in V, \quad (1)$$

em que $\boldsymbol{\sigma}$ é o tensor das tensões tangenciais, $\mathcal{E}(\Gamma)$ é a energia elástica da qual as forças elásticas são derivadas, \mathbf{f} é a força externa líquida, V é o espaço de velocidades virtuais

⁵Na fase final de desenvolvimento da tese apareceram os trabalhos de Heintz [3] e de Barrett *et al.* [4], mas que surgiram posteriormente ao depósito de nosso artigo no arXiv (arXiv:1409.3581).

admissíveis e $D_{\Gamma}\mathbf{v}$ é a taxa de deformação superficial virtual dada por $D_{\Gamma}\mathbf{v} = 1/2(\mathbb{P}(\nabla_{\Gamma}\mathbf{v} + \nabla_{\Gamma}\mathbf{v}^T)\mathbb{P})$, a análoga superficial do clássico gradiente simétrico tridimensional $D\mathbf{v} = (\nabla\mathbf{v} + \nabla\mathbf{v}^T)/2$. O tensor \mathbb{P} é o projetor tangente sobre Γ dado por $\mathbb{P} = \mathbb{I} - \check{\mathbf{n}}\otimes\check{\mathbf{n}}$, $\check{\mathbf{n}}$ sendo a normal unitária exterior a Γ . O símbolo ∇_{Γ} refere-se ao gradiente superficial, essencialmente uma “derivada tangencial” (cf. [5]).

A reologia de uma membrana de uma interface inextensível Γ é governada pela lei de Boussinesq-Scriven [9], a análoga tangencial da lei constitutiva newtoniana, *i.e.*, $\boldsymbol{\sigma} = -\pi_s\mathbb{P} + 2\mu D_{\Gamma}\mathbf{u}$, em que μ é a viscosidade superficial (expressa em Pa·s·m), \mathbf{u} é a velocidade material das partículas membranas sujeita à restrição $\nabla_{\Gamma}\cdot\mathbf{u} = 0$, a qual é imposta com a introdução de uma pressão superficial π_s (expressa em Pa·m). A energia elástica de curvatura aqui é uma versão simplificada do modelo proposto por Canham e Helfrich [10, 11], $\mathcal{E}(\Gamma) = \frac{c_{CH}}{2} \int_{\Gamma} \kappa^2 d\Gamma$, em que $\kappa = \kappa_1 + \kappa_2$ denota a curvatura média escalar de Γ (κ_1 e κ_2 são as curvaturas principais) e c_{CH} é a rigidez de curvatura.

A seguir, resultados numéricos de estabilidade temporal e de pinçamento numérico.

3 Resultados numéricos

Estabilidade temporal. Os experimentos numéricos reportados almejam determinar o máximo passo de tempo Δt_{lim} para o qual o esquema discreto se comporta de maneira estável. Para isso foram simulado 100 passos de tempo em malha com distintos valores de h_{min} , para várias escolhas de Δt . Resultados de instabilidade foram facilmente reconhecidos por severas flutuações tanto da energia elástica como da máxima velocidade nodal. O valor limite Δt_{lim} foi obtido por busca dicotômica com tolerância menor do que 20%. O máximo passo de tempo permitido Δt_{lim} pelo método pode ser observado na Figura 1, para o qual a lei de ajuste linear adimensional observada é

$$\Delta t_{lim} \approx 0.42 h_{min}^2, \tag{2}$$

ou, em termo dimensionais,

$$\Delta t_{lim} \approx \frac{0.42\mu}{c_{CH}} h_{min}^2 \quad (\text{dimensionalmente}). \tag{3}$$

Evidentemente, a constante 0.42 poderia depender da forma da membrana. Por isso, membranas de distintas formas foram testadas, inclusive com triangulações uniformes ou adaptativas (na qual o tamanho do elemento depende do valor local da curvatura média escalar). O melhor ajuste em cor magenta corresponde a (2), que, assim como se vê, sobre-estima o valor de Δt_{lim} em alguns casos. Ademais, observamos em muitos casos que escolher Δt muito próximo do limite de estabilidade pode ser prejudicial à precisão de cômputo. Por isso, a constante 0.42 em (2) foi reduzida a um quarto de seu valor, e então

$$\Delta t = 0.105 h_{min}^2 \tag{4}$$

para cada iteração temporal. Como Δt está em função de h_{min} , a estratégia (4) é de grande utilidade ao se fazer remalhagem. Assim, qualquer experimento numérico de relaxação pode ser conduzido com essa estratégia proposta para determinação do passo de tempo.

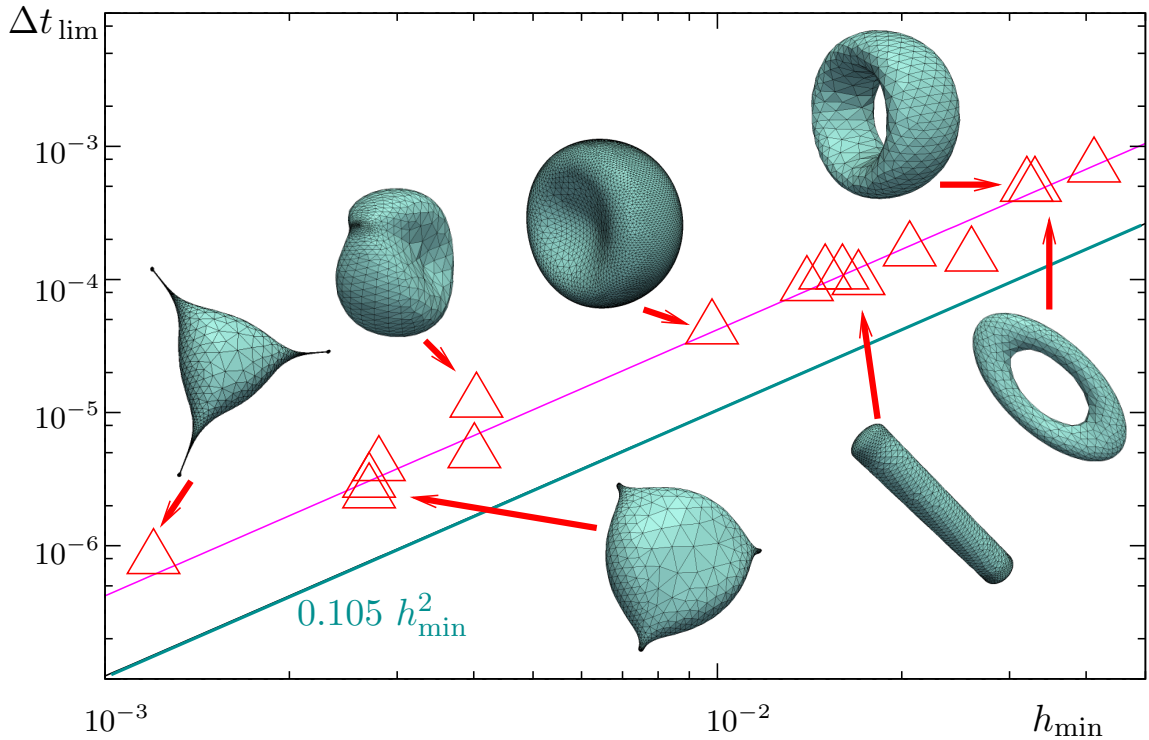


Figura 1: Limite de estabilidade Δt_{lim} como função do tamanho mínimo h_{min} de elemento. Os valores representados como triângulos são aqueles experimentalmente obtidos para diferentes malhas de diferentes geometrias e refinamentos (algumas das quais identificadas com os dados da figura). A curva cor-de-rosa representa o melhor ajuste de mínimos quadrados: $0.42 h_{\text{min}}^2$. Em azul claro, a estratégia de passo de tempo adotada, $0.105 h_{\text{min}}^2$.

Pinçamento numérico. Os resultados numéricos dos efeitos dinâmicos de forma são reportados para uma geometria inicial oblata em equilíbrio estático de volume reduzido (quantidade adimensional) $\nu \doteq 6\sqrt{\pi} \mathcal{V}/\mathcal{A}^{2/3} \approx 0.66$, em que \mathcal{A} e \mathcal{V} são respectivamente a área superficial e o volume interior à membrana. A qualidade da malha é mantida por um processo automático de remalhagem adaptativa [12], com passo de tempo adaptativo dado por (4). Uma pinça numérica (rotulada como T) de raio $r_T = 0.04$ é colocada em $\mathbf{x}_T(t = 0)$ no interior da superfície, próxima a ela, e movida a uma velocidade constante U_T na direção da normal exterior. Isto é feito até um tempo t_f de modo que o deslocamento da pinça seja $D_T = \|\mathbf{x}_T(t_f) - \mathbf{x}_T(0)\| = U_T t_f = 1.0$, isto é, um deslocamento (adimensional) igual a 1.0, independentemente de U_T . Assim como nos casos de relaxação, os movimentos rígidos são eliminados utilizando-se multiplicadores de Lagrange. Distintas formas da membrana para vários valores de velocidade de pinçamento U_T são mostrados na Figura 2a, para diferentes posições da pinça (deslocamento D_T). A coluna no extremo esquerdo corresponde à menor velocidade, $U_T = 1$, situação esta na qual a membrana se desloca quase-estaticamente, sem exibir qualquer resposta localizada ao pinçamento. Para $U_T = 10$ a pinça começa a ser notada empurrando a membrana de dentro para fora, mas é somente para $U_T = 100$

e $U_T = 1000$ que a pinça torna-se realmente aparente e produz um *tether*. Da última linha da Figura 2a, para a qual a posição da pinça é exatamente a mesma (e o centro de massa também, graças à eliminação de movimentos rígidos), torna-se evidente a habilidade do método apresentado em capturar deformações dependentes da velocidade. Indo além, surge a questão de como o método apresentado se comporta na captura de equilíbrio dinâmico de um *tether* quando há mudanças repentinas na força de pinçamento imposta. Para tanto, tomamos um *tether* formado ao aplicar uma força $F_T = 400$ e subitamente a alteramos. Duas simulações foram feitas; em uma delas a força F_T foi alterada para 500 e na outra para 600. O tempo foi redefinido como zero no instante da mudança de força. O raio instantâneo do *tether* como função do tempo é exibido na Figura 2b. O raio de equilíbrio inicial exato (caso cilíndrico ideal) é $R_{\text{eq}}(F_T = 400) = 0.0157$, com o qual a solução numérica está em boa concordância, mesmo a malha sendo bastante grossa. Após mudar a força para $F_T = 500$, o raio do *tether* encolhe para um valor aproximado de 0.013, o qual é uma boa aproximação para $R_{\text{eq}}(F_T = 500) = 0.0126$. Ainda, a evolução em direção ao novo raio de equilíbrio está em bom acordo com uma exponencial do tipo $a e^{-t/\tau} + b$, em que $\tau = 6.32 \times 10^{-4}$ é dado por $R_{\text{eq}} = 2\pi/F_T$, com $\tau = 16\pi^2/F_T^2$ (cf. [5]), assim como exibido na curva da figura. Para $F_T = 600$ o mesmo procedimento é conduzido, para o qual os valores exatos são $R_{\text{eq}}(F_T = 600) = 0.0105$ e $\tau = 4.39 \times 10^{-4}$. A relaxação em direção ao raio de equilíbrio está em boa concordância com a solução analítica idealizada (embora de modo mais preciso para $F_T = 500$ do que para $F_T = 600$). O raio de equilíbrio em si é predito com um erro de aproximadamente 5%, o que é bastante razoável, considerando que há apenas 12 elementos na circunferência do *tether*.

4 Considerações finais

Reportamos aqui a construção de um esquema numérico variacional capaz de simular a mecânica de interfaces lipídicas, frente ao seu tratamento numérico quanto à restrição de passo temporal e simulação de *tethers*.

Observamos uma estabilidade temporal que impõe uma restrição de passo de tempo que varia segundo o quadrado da menor aresta dos triângulos da malha, fornecendo uma lei empírica de uso prático e geral para a escolha do passo de tempo do método proposto, aplicável à solução numérica de qualquer processo de relaxação de membranas. Essencialmente, o passo de tempo deve ser escolhido como a fração de um décimo da menor aresta dos triângulos de malha. Como explorado nas simulações dos *tethers*, a proposta de escolha automática do passo de tempo, em conjunção com o processo de remalhagem utilizado, revela-se imprescindível em situações nas quais há presença de forças extremamente localizadas ou sob mudanças geométricas severas ao longo da dinâmica.

Discutimos ainda um modelo numérico de forças extremamente localizadas que mimitiza a ação de pinças ópticas. Tais forças introduzem a possibilidade de interação virtual com pequenas parcelas da membrana e possibilitam investigar sua resposta na presença de forças externas (que já é realidade na física experimental). Discutimos a habilidade de nossa modelagem na predição do equilíbrio dinâmico de *tethers* que surgem quando uma pequena parcela da membrana é pinçada. O modelo numérico reportado para este fim se

6

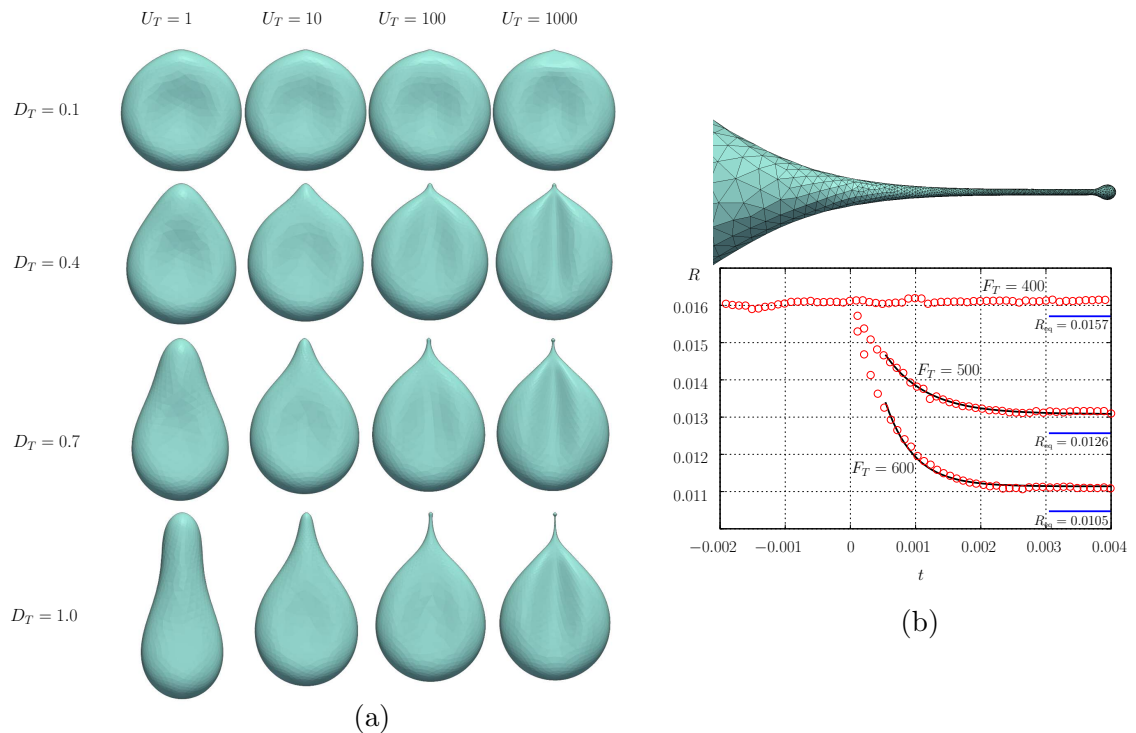


Figura 2: (a) Efeito dinâmico de pinçamento na deformação de uma forma oblata para a qual $\nu \approx 0.66$, para uma pinça de raio $r_T = 0.04$ movendo-se em direção ao exterior com velocidade constante U_T vertical a valores 1, 10, 100 e 1000 (colunas) e formas da membrana para diferentes valores de deslocamento D_T da pinça: 0.1, 0.4, 0.7 e 1.0; (b) equilíbrio dinâmico do raio do *tether* em $t = 0$, força alterada de $F_T = 400$ para $F_T = 500$ ou de $F_T = 400$ para $F_T = 600$. Os círculos correspondem aos resultados numéricos obtidos com o método apresentado, e as curvas dizem respeito a ajustes exponenciais com tempos característicos dados por $\tau = 16 \pi^2 / F_T^2$. À direita, o valor exato do raio de equilíbrio ($R_{eq} = 2 \pi / F_T$) para o caso cilíndrico ideal é indicado com um pequeno segmento azul.

revela robusto ao prever, em boa concordância com a solução analítica, a variação temporal do raio do *tether* sob mudanças repentinas da força de pinçamento. À velocidade de pinçamento constante, quanto à dependência de forma do corpo da membrana, revelamos que há um valor mínimo desta quantidade para que um *tether* surja em primeira instância.

As perspectivas futuras de trabalho incluem a intenção de incorporar a curvatura espontânea à energia de Canham-Helfrich, bem como o tratamento numérico de um modelo físico para a fricção entre as duas camadas lipídicas da membrana. Para uma modelagem completa da mecânica celular, ainda há de serem considerados outros importantes componentes estruturais: citoesqueleto, canais iônicos, proteínas transmembranares, etc. O primeiro passo, porém, foi dado: a construção de um esquema numérico variacional capaz de simular a dinâmica interfacial das membranas celulares.

Agradecimentos

DSR reconhecidamente agradece à FAPESP pelo pleno auxílio financeiro e pela concessão de bolsa de estudo de doutorado (processo #2011/01800-5) e a Rainald Löhner pelo provimento do *software* de remalhagem. Os autores agradecem também os seguintes auxílios financeiros: FAPESP (processos #2012/14481-8, #2012/23383-0 e #2014/19249-1), CNPq (#308728/2013-0 e #447607/2014-6) e o INCT-MACC – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Assistida por Computação Científica (#573710/2008-2).

Referências

- [1] M. Arroyo and A. DeSimone. Relaxation dynamics of fluid membranes. *Phys. Rev. E*, 79:031915, 2009.
- [2] I. V. M. Tasso and G. C. Buscaglia. A finite element method for viscous membranes. *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.*, 255:226–237, 2013.
- [3] A. Heintz. A numerical method for simulation dynamics of incompressible lipid membranes in viscous fluid. *J. Comput. Appl. Math.*, 289:87–100, 2015.
- [4] J. W. Barrett, H. Garcke, and R. Nürnberg. Numerical computations of the dynamics of fluidic membranes and vesicles. Preprint, arXiv:1504.05424, 2015.
- [5] D. S. Rodrigues, R. F. Ausas, F. Mut, and G. C. Buscaglia. A semi-implicit finite element method for viscous lipid membranes. *J. Comput. Phys.*, 298:565–584, 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcp.2015.06.010>.
- [6] D. S. Rodrigues. *Tratamento numérico da mecânica de interfaces lipídicas: modelagem e simulação*. Tese de Doutorado, ICMC/USP, 2015, <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.1520.5842>.
- [7] R. Codina and J. Blasco. A finite element formulation for the Stokes problem allowing equal velocity-pressure interpolation. *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.*, 143:373–391, 1997.
- [8] E. Bänsch. Finite element discretization of the Navier–Stokes equations with a free capillary surface. *Numer. Math.*, 88(2):203–235, 2001.
- [9] L. Scriven. Dynamics of a fluid interface: Equations of motion for Newtonian surface fluids. *Chem. Eng. Sci.*, 12:98–108, 1960.
- [10] P. Canham. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. *J. Theor. Biol.*, 26(1):61–81, 1970.
- [11] W. Helfrich. Elastic properties of lipid bilayers – theory and possible experiments. *Z. Naturforsch. C*, 28:693–703, 1973.
- [12] R. Löhner. Regridding surface triangulations. *J. Comput. Phys.*, 126(1):1–10, 1996.