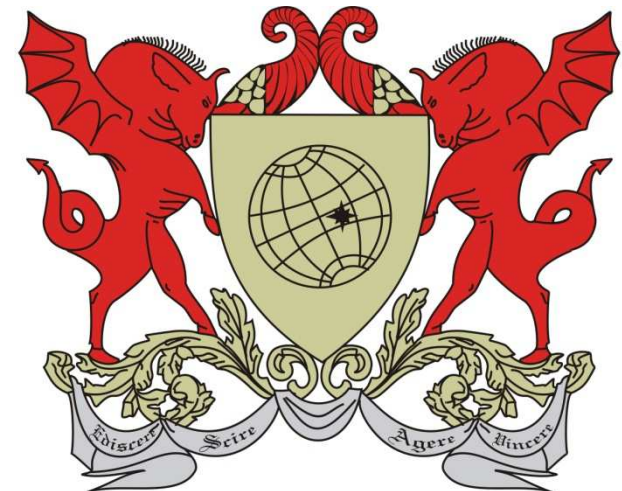


Modelos de múltiplas escalas para o crescimento do câncer e sua terapia

Marcelo Lobato Martins

Departamento de Física

Universidade Federal de Viçosa



O grupo de Física Biológica na UFV:

Pesquisadores:

- ✓ Marcelo Lobato Martins
- ✓ Silvio da Costa Ferreira Junior
- ✓ Márcio Rocha Santos
- ✓ Hallan Souza e Silva (Bolsista Prodoc)

Estudantes de Pós-Graduação:

- ✓ Letícia Ribeiro Paiva (Doutorado)
- ✓ Herman Fialho Fumiã (Mestrado)

Colaboradores:

- ✓ Marcelo José Vilela (UFV/Patologia)
- ✓ Og de Souza (UFV/Entomologia)
- ✓ Flávia Maria do Carmo (UFV/Fitosociologia)
- ✓ Rita Zorzenon e Sérgio Coutinho (UFPE)
- ✓ Oscar Nassif Mesquita (UFMG)
- ✓ Constantino Tsallis (CBPF) – **INCT para Sistemas Complexos**

Áreas de atuação:

- Fenômenos de crescimento e formação de padrões;
- Biologia de sistemas / **Fisioma**
- Dinâmica de populações;
- Epidemias em redes complexas;

} **Pronex/Facepe**

O campus da UFV





Pós-Graduação em Física
Mestrado em Física Aplicada/UFV
Doutorado Associado UFV/UFJF

Recomendado pela CAPES

ÁREAS DE CONCENTRAÇÃO:

Física Teórica

Linhas de Pesquisa:

- Dinâmica orbital
- Fenômenos de crescimento e fratura
- Física biológica
- Sistemas complexos
- Termodinâmica e dinâmica de sistemas magnéticos

Preparação e caracterização de materiais

Linhas de Pesquisa:

- Crescimento de cristais (volumétrico e epitaxial)
- Espectroscopia fototérmica
- Filmes finos e materiais nano-estruturados
- Microfluídica

Sensores e Dispositivos

Linhas de Pesquisa:

- Microfabricação de dispositivos e transporte elétrico

Inscrições:

para o primeiro semestre:
até 15 de setembro;

para o **segundo semestre**:
até 15 de maio.

Bolsas: CAPES e FAPEMIG

Informações:
Secretaria de Pós-Graduação
Departamento de Física
Universidade Federal de Viçosa
Av. P. H. Rolfs, Campus Universitário
36570-000, Viçosa, MG

Fone: (031) 3899-3400
Fax: (031) 3899-2483
E-mail: dpfpg@ufv.br

www.ufv.br/dpf



Sumário

1- O universo da Física.

- 1.1- O programa da física
- 1.2- Simplicidade $\times$ Complexidade
- 1.3- As múltiplas escalas em biologia

2- Biologia do câncer: aspectos básicos.

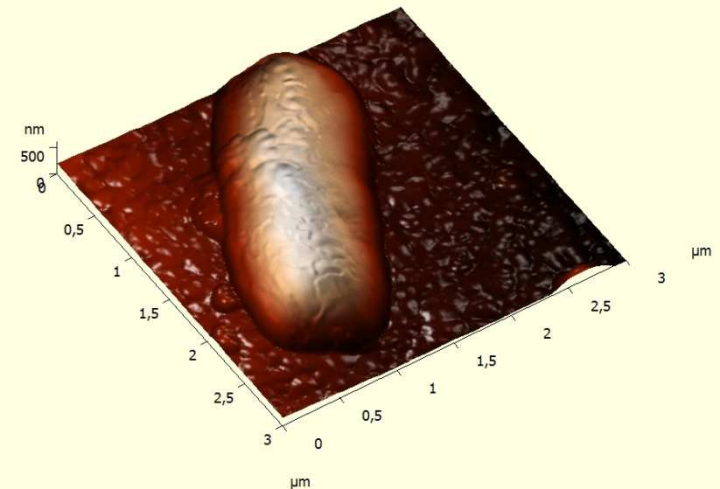
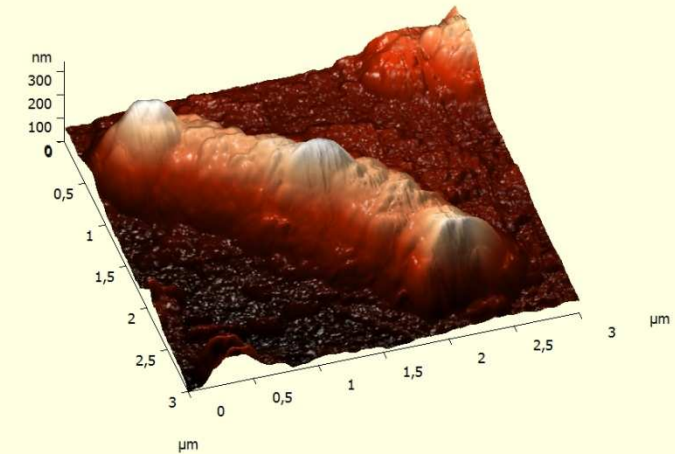
3- **Câncer *in silico***: modelos multiescala para o crescimento de tumores.

- 3.1- As múltiplas escalas do câncer
- 3.2- Abordagem teórica
- 3.3- Resultados

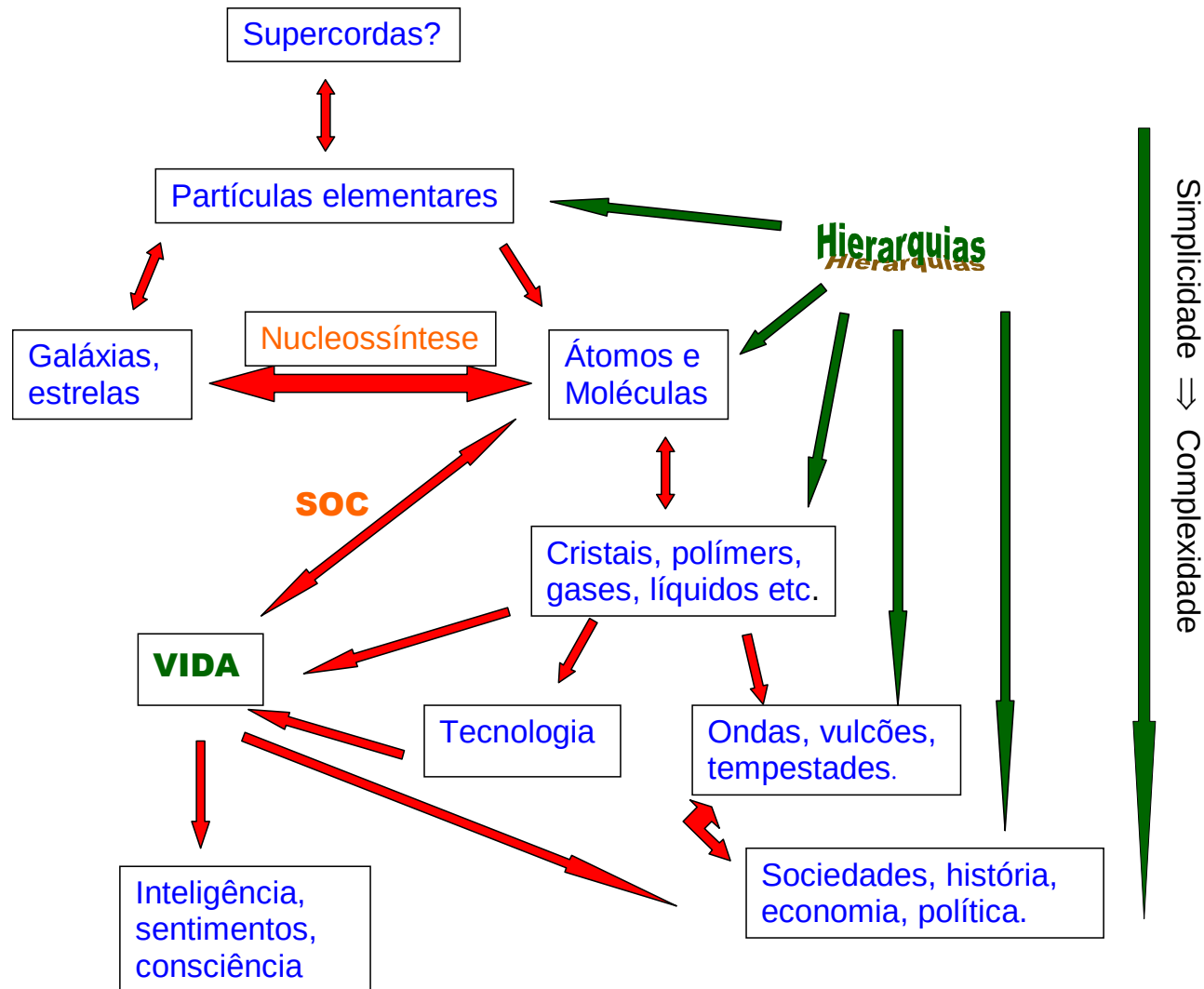
4- Aplicações.

- 4.1- **Viroterapia** do câncer
- 4.2- Invasões biológicas

5- Perspectivas e considerações finais.



1. O universo da Física



“Todos os esforços intelectuais do homem são um desafio para descobrir as ligações das hierarquias, para ligar beleza à história, a história à psicologia humana, a psicologia ao funcionamento do cérebro, o cérebro aos impulsos nervosos, os impulsos nervosos à química, e assim sucessivamente, para um lado e para outro, nos dois sentidos. Desse modo ganharemos, pouco a pouco, uma compreensão cada vez maior deste mundo complexo de hierarquias que se entrelaçam...”

R.P.Feynman

1.1- O programa da Física

Delimitar o sistema



Construir um modelo matemático
simples do sistema



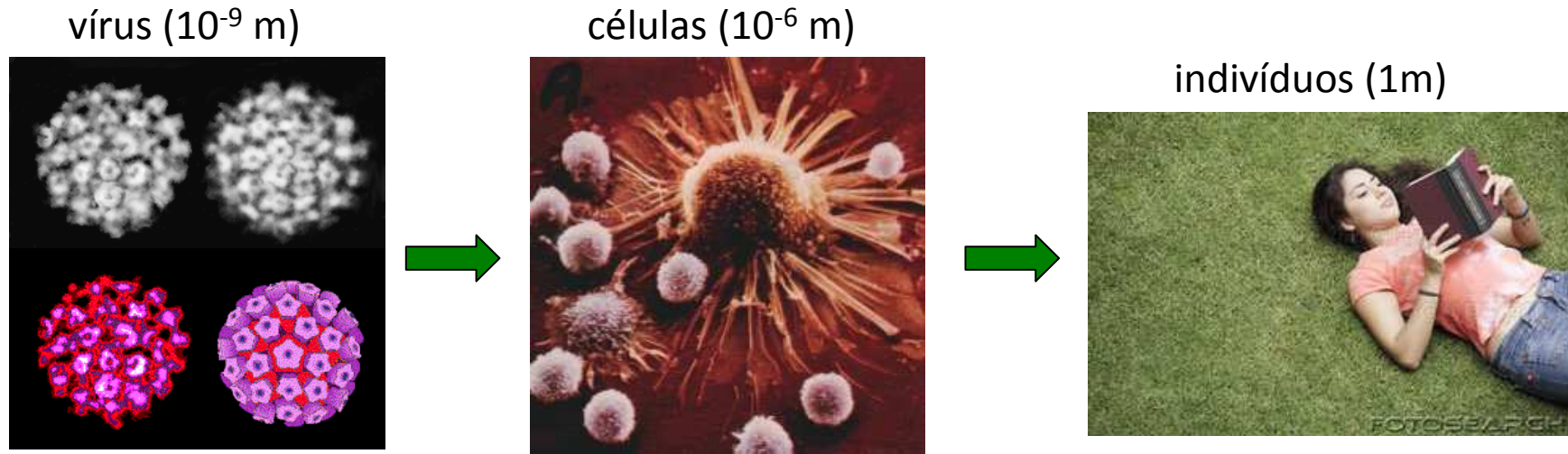
Calcular os comportamentos
(soluções matemáticas) possíveis



Testar com a experiência

Busca: universalidade e previsibilidade.

1.2- Simplicidade x Complexidade



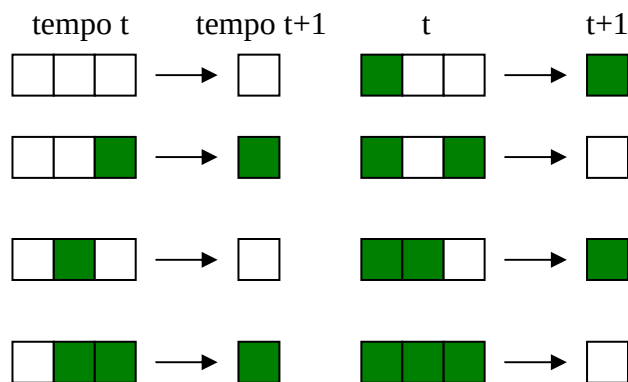
➤ A visão da física:

Padrões complexos podem emergir de regras dinâmicas simples

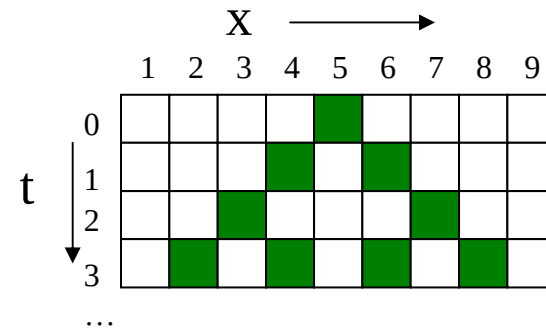


➤ Ex: regra Booleana $\sigma_i(t+1) = \sigma_{i-1}(t) \text{ XOR } \sigma_{i+1}(t)$

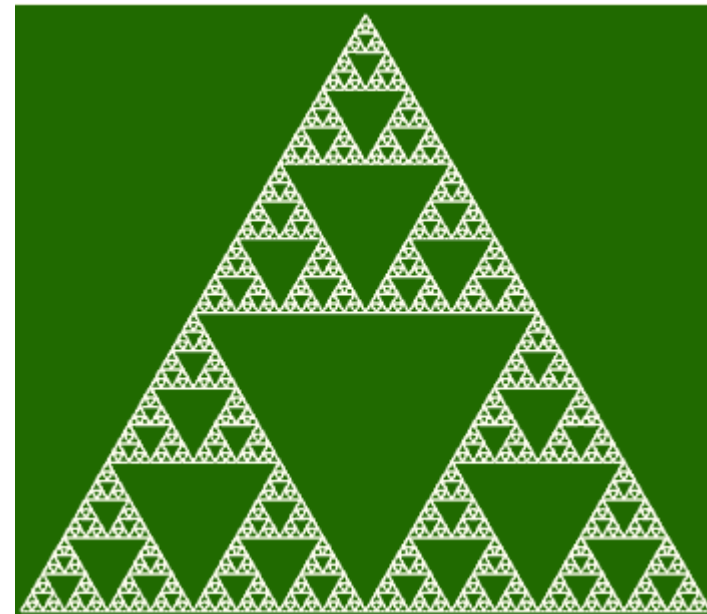
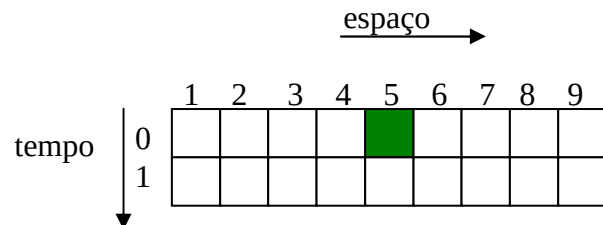
Regra de evolução:



História no tempo:



Estado inicial:



Surpresa? Aquilo que pode ser pensado de maneira não contraditória deve existir em algum lugar de um Universo ilimitado.



➤ **Moral da história:**

- 1- A origem de **padrões complexos** na natureza é um **problema dinâmico**;
- 2- No **regime não linear** mesmo sistemas físicos muito simples são capazes de exibir **comportamentos complexos**;

1.3- As múltiplas escalas da biologia

Átomos

H, C, N, O, ...

Precursores

CO₂, H₂O, N₂

Blocos
constitutivos

Nucleotídeos

Aminoácidos

Açúcares

Ácidos graxos

Biomoléculas

ADN, ARN

proteínas

polissacarídeos

lipídeos

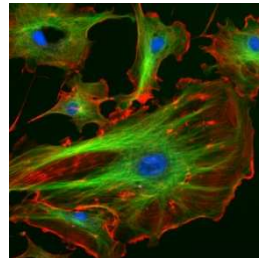
Estruturas
supramoleculares

Complexos enzimáticos, ribossomos,
membranas, sistemas contráteis

Organelas

Núcleo, mitocôndria, cloroplasto etc.

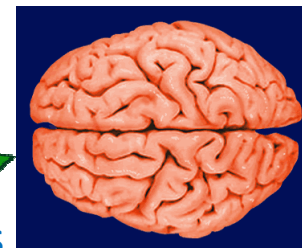
Células



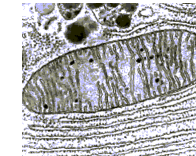
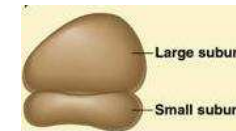
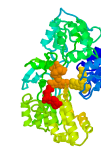
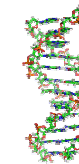
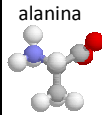
Tecidos



Órgãos



organismos



➤ O que é vida?

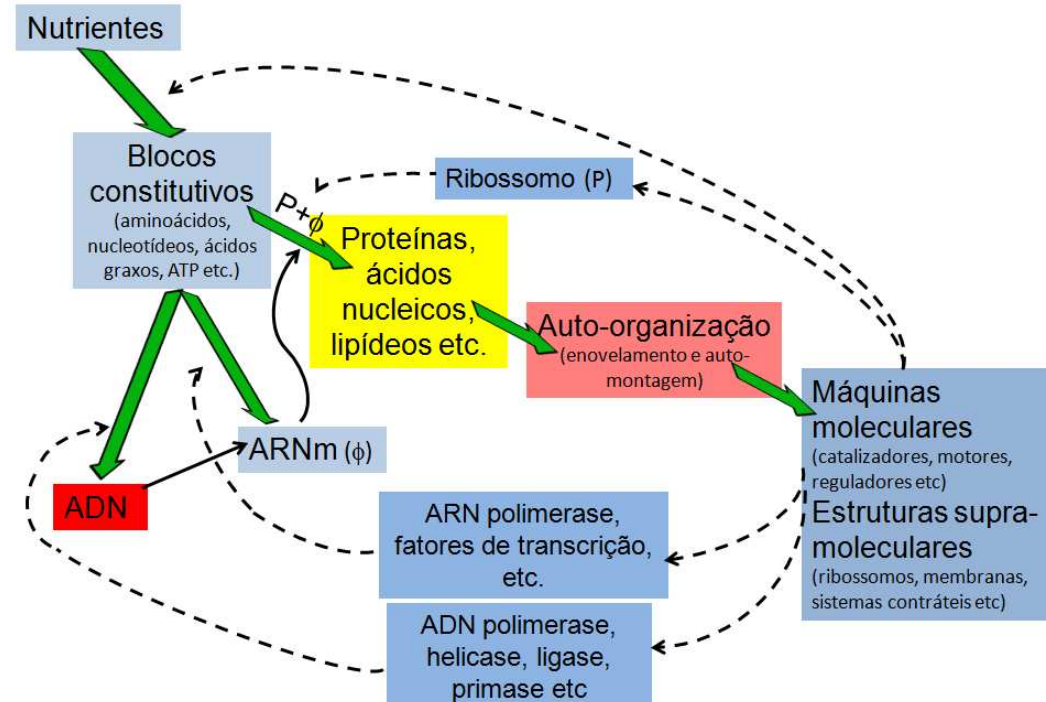
➤ A vida é organização que possibilita processos de transformação (metabólicos) e de reprodução → **estruturas dissipativas** longe do equilíbrio termodinâmico em sistemas abertos → **produção de informação**.



➤ Não há substância ou elemento primário (élan vital) que sejam particulares à vida.

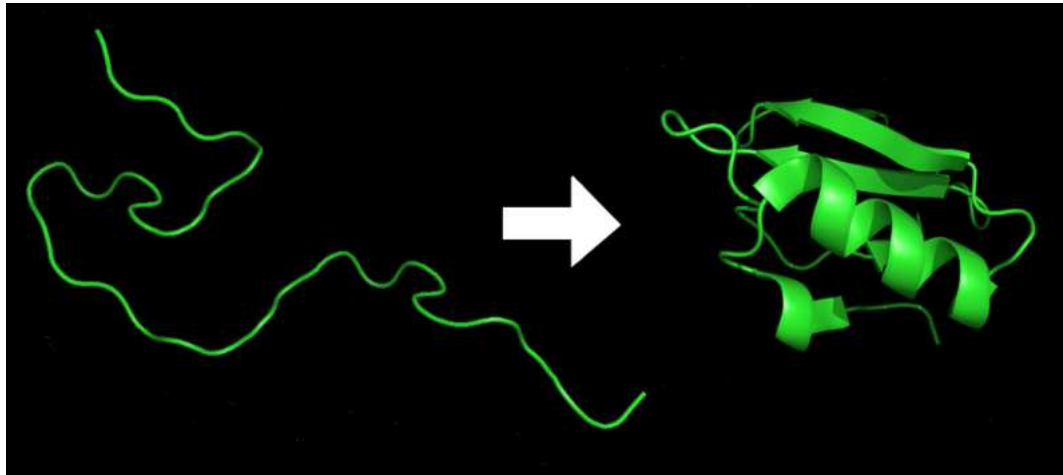


➤ Os pilares: **auto-organização**, autonomia, adaptação, **reprodução** e **evolução**.



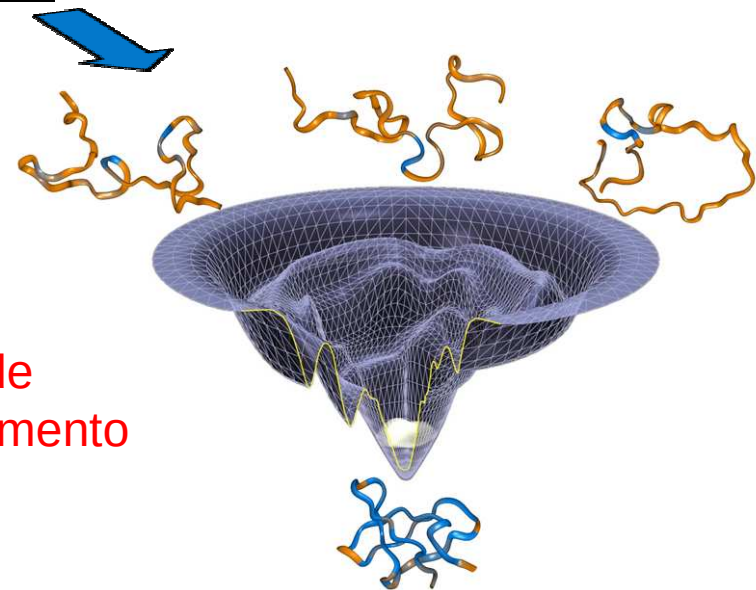
➤ **Desafio: entender a fisiologia desde as moléculas até a célula**

A estrutura de uma macromolécula



Seqüência primária

O funil de enovelamento



✓ A física básica envolvida

❖ **Mecânica quântica**: modelos com todos os átomos

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi + V(\vec{x}) \Psi \quad (\text{eq. de Schrödinger})$$

❖ Modelos semi-clássicos “coarse-grained”

$$\begin{aligned} V(\{\vec{r}\}) = & \sum_{\text{ligações}} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{\text{ângulos}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{ângulos diedrais}} k_\phi [1 - \cos(n\phi + \gamma)] \\ & + \sum k_w (w - w_0)^2 + \frac{1}{4\pi\epsilon} \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \sum_{i < j} \left(\frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \\ & + \sum_{\substack{\text{ligações} \\ \text{hidrogênio}}} \left(\frac{A}{r_{DA}^\alpha} - \frac{B}{r_{DA}^6} \right) \cos^m(\theta_{D.H.A}) \cos^n(\theta_{H.A.AA}) \end{aligned}$$



As coordenadas dos núcleos são ajustadas até minimizarem a energia potencial.

As macromoléculas em interação

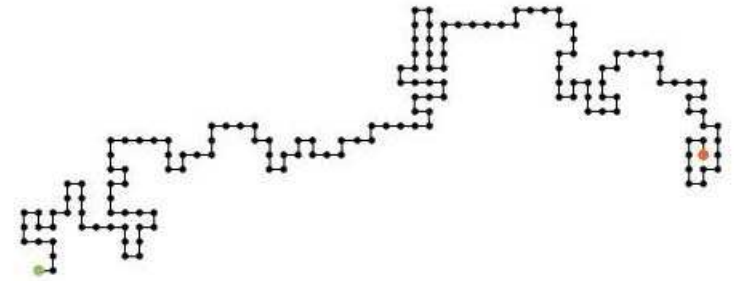
✓ A física básica envolvida

❖ Termodinâmica e física estatística

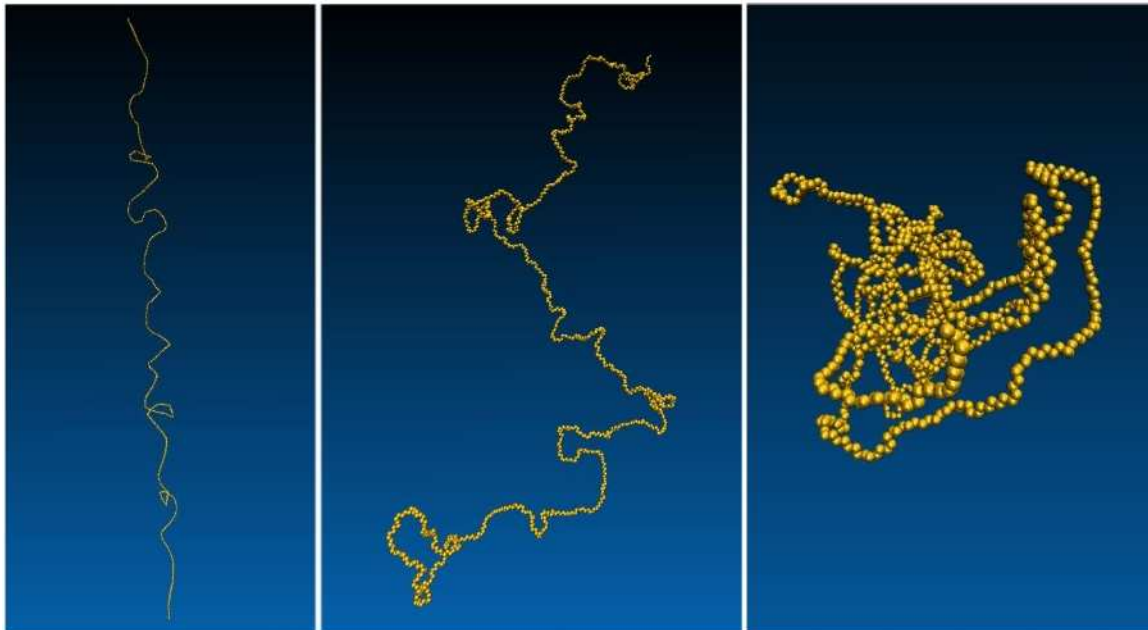
$$S = \int_C \frac{dQ}{T} \quad ; \quad P(E) = \frac{e^{-\beta E}}{\sum_E e^{-\beta E}}, \quad \beta \equiv \frac{1}{k_B T}$$

(entropia) (distribuição de Boltzmann)

❖ Física de polímeros



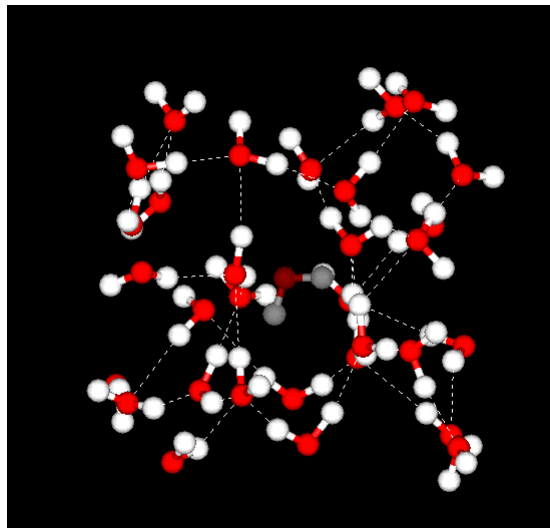
(cadeia ideal: self-avoiding random walk)



$$\langle r^2 \rangle = Na^2$$

Estruturas supramoleculares

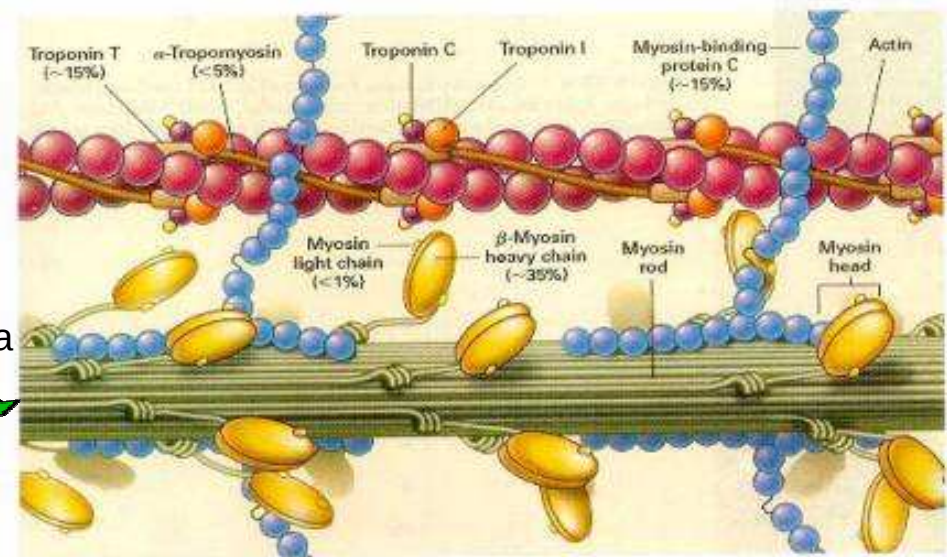
Complexos moleculares, vesículas e membranas, filamentos e túbulos, ribossomos, estruturas contráteis, motores moleculares etc.



Ligações de hidrogênio na água



Actina-miosina



✓ A física básica envolvida

❖ Interações Coulombianas, de van der Waals e pontes de hidrogênio:

$$V(\vec{r}) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r}$$

(Coulomb)

$$V(\vec{r}) = -\left(\frac{A}{r^6} - \frac{B}{r^{12}}\right)$$

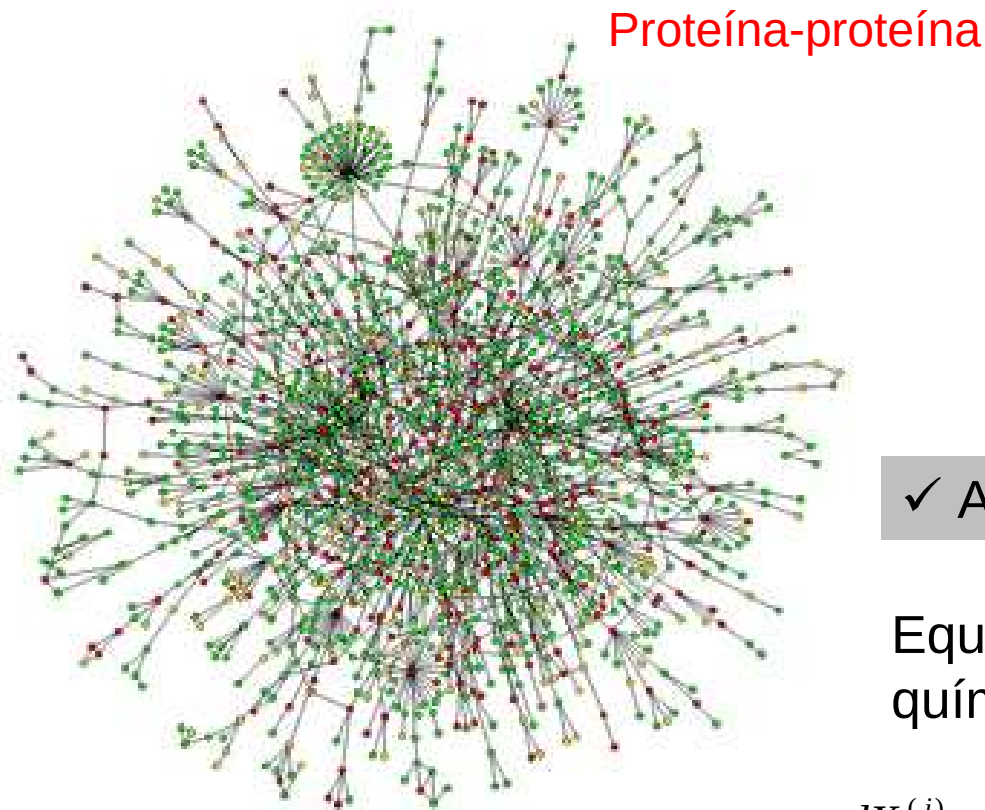
(van der Waals)

❖ Eletromagnetismo de meios contínuos e objetos extensos

$$\nabla^2 \Psi = 2ne \frac{1}{\epsilon} \sinh\left(\frac{e\Psi}{k_B T}\right) \quad (\text{eq. Poisson-Boltzmann})$$

Fisiologia celular

Redes de regulação gênica, de interação proteína-proteína, de reações químicas (metabolismo) etc.



✓ A física básica envolvida

Equações para a cinética química → EDOs acopladas:

Reações intra-compartimentos celulares →
$$\frac{dX_i^{(j)}}{dt} = F_i(X_1, X_2, \dots, X_N), \quad i = 1, \dots, N.$$

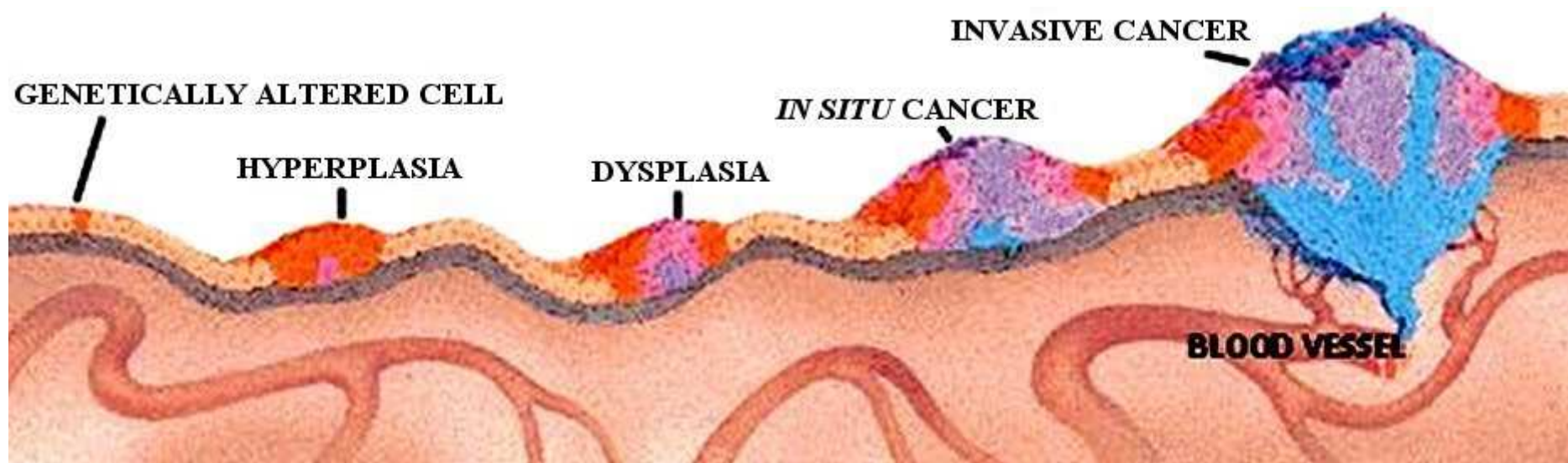
Fluxos entre os compartimentos →
$$\frac{dX_i^j}{dt} = k_{in}[X_i^{j-1} + X_i^{j+1}] - 2k_{out}X_i^j, \quad j = 1, \dots, M.$$

2- A biologia básica do câncer

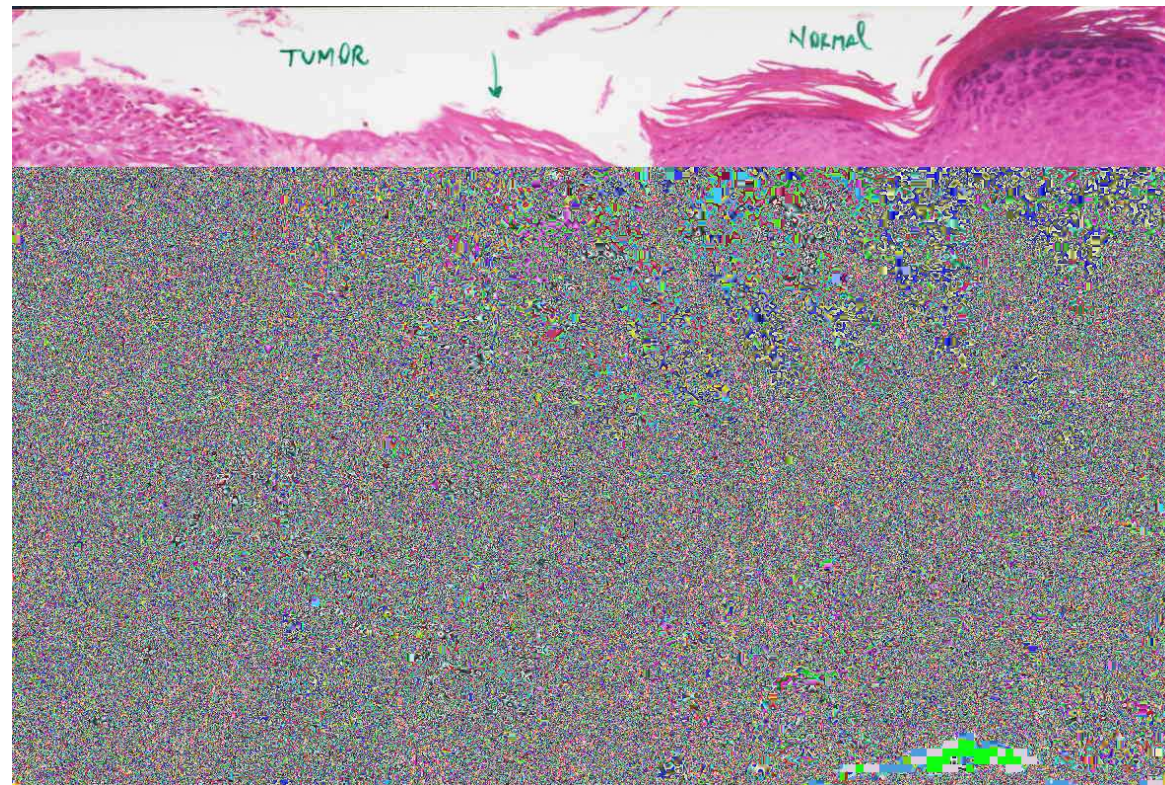
➤ A origem monoclonal

Os bilhões de células que formam um tumor são todos descendentes lineares de um único progenitor, uma **célula renegada**. Tal como a célula fundadora, elas têm apenas um **programa** em mente: **mais crescimento, mais réplicas de si mesmas, expansão ilimitada**.

R. A. Weinberg, “Uma célula renegada” (Rocco, Rio, 2000)



A progressão tumoral



ERROR: undefined
OFFENDING COMMAND: nd
STACK: