



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA
MESTRADO ACADÊMICO EM FÍSICA

ROBERT BERTOLDO TAVARES

**MODELO PARA FORMAÇÃO DE FIBRILAS DE COLÁGENO E ANÁLISE DAS SUAS
PROPRIEDADES MECÂNICAS**

FORTALEZA

2023

ROBERT BERTOLDO TAVARES

MODELO PARA FORMAÇÃO DE FIBRILAS DE COLÁGENO E ANÁLISE DAS SUAS
PROPRIEDADES MECÂNICAS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Física do Programa de Pós-Graduação em Física do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Física. Área de Concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador: Prof. Dr. Ascânio Dias Araújo.
Coorientador: Prof. Dr. Michael Ferreira de Souza.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T233m Tavares, Robert Bertoldo.

Modelo para formação de fibrilas de colágeno e análise das suas propriedades mecânicas / Robert Bertoldo Tavares. – 2023.
41 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Física, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Ascânio Dias Araújo.

Coorientação: Prof. Dr. Michael Ferreira de Souza.

1. Colágeno. 2. Fibras Elásticas. 3. DLA. 4. Superfície de Difusão. 5. Avalanche. I. Título.

CDD 530

ROBERT BERTOLDO TAVARES

MODELO PARA FORMAÇÃO DE FIBRILAS DE COLÁGENO E ANÁLISE DAS SUAS
PROPRIEDADES MECÂNICAS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Física do Programa de Pós-Graduação em Física do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Física. Área de Concentração: Física da Matéria Condensada.

Aprovada em: 17/07/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ascânio Dias Araújo (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Michael Ferreira de Souza (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Cláudio Lucas Nunes de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

À Instituição CNPQ, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

A minha família, por incentivar minhas decisões. Em especial, minha vó, por ter me apoiado incondicionalmente desde o primeiro dia de aula.

A Lorena e ao Renato, por viverem meu sonho comigo desde o ensino médio. Sem vocês, não teria chegado aonde cheguei.

Aos meus amigos do laboratório: Jéssica, Miguel, Igor, Thiago, Marcio, Alessandro. Sem o apoio e ajuda de vocês, esse trabalho não teria sido possível.

RESUMO

O colágeno tipo I é uma das proteínas mais abundantes do corpo humano, ela desempenha papel estrutural e está presente em ossos, pele e tendões. Essas moléculas possuem a capacidade de se auto-organizarem para formar estruturas elásticas conhecidas como fibrilas. Apesar de conhecermos como ocorre a formação das fibras de colágeno, o processo de organização dessas proteínas na estrutura intermediária ainda não é totalmente compreendido. Nós utilizamos um modelo baseado em DLA (*Diffusion Limited Aggregation*) combinado de um movimento adicional de difusão sobre a superfície da estrutura para tentar entender a formação das fibras elásticas compostas por moléculas de colágeno. Este algoritmo permitiu gerar estruturas alongadas, com comportamento linear na sua relação massa por comprimento e bem compactas, para um alto valor de difusão sobre a superfície das fibras. Usando um modelo mecânico probabilístico, fomos capazes de analisar as propriedades mecânicas das fibrilas geradas, de modo que identificamos que a força máxima suportada cresce com o aumento dos movimentos permitidos da superfície de difusão até um certo ponto onde a força parece ser constante. Também observamos que a ruptura das fibrilas ocorre por um processo de avalanche com regimes bem definidos.

Palavras-chave: colágeno; fibras elásticas; DLA; superfície de difusão; avalanche.

ABSTRACT

Type I collagen is one of the most abundant proteins in the human body, it plays a structural role and is present in bones, skin and tendons. These molecules have the ability to self-assemble to form elastic structures known as fibrils. Although we know how collagen fibers are formed, the organization process of these proteins in the intermediary structure is still not fully understood. We used a model based on DLA (Diffusion Limited Aggregation) combined with an additional movement of diffusion over the surface of the structure to try to understand the formation of elastic fibers composed of collagen molecules. This algorithm allowed generating elongated structures, with linear behavior in their mass to length ratio and very compact, for a high diffusion value on the surface of the fibers. Using a probabilistic mechanical model, we were able to analyze the mechanical properties of the generated fibrils, so that we identified that the maximum supported force grows with the increase of allowed movements of the diffusion surface up to a certain point where the force seems to be constant. We also observed that fibril rupture occurs through an avalanche process with well-defined regimes.

Keywords: collagen; elastic fibers; DLA; diffusion surface, avalanche.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – O pro-colágeno é a molécula precursora do colágeno, ela possui uma estrutura de tripla-hélice e duas terminações, uma C-proteídeo e N-proteídeo. Quando essas terminações são removidas, obtemos a molécula de colágeno. Essas proteínas têm a capacidade de se auto-organizar para formar as fibrilas de colágeno. 12
- Figura 2 – Escala hierárquica das estruturas do corpo. As moléculas de colágeno, de tamanho nanométrico, são as estruturas mais internas das fibrilas. Por sua vez, essas compõem as fibras de colágeno que são as unidades mais microscópicas dos tecidos que formam ossos e músculos. 12
- Figura 3 – A *Imperfecta Ossea*(OI é uma doença genética hereditária que afeta a resistência dos ossos, possibilitando surgimento de fraturas e até mesmo deformações nos ossos. A doença afeta a resistência das moléculas de colágeno de modo a afetar a formação das fibrilas. 13
- Figura 4 – No DLA, iniciamos com uma partícula, em vermelho, lançada de uma distância R , essa partícula realiza um processo de difusão até encontrar o agregado e ser capturada. Se a partícula escapar da região de interesse, ela é descartada. 16
- Figura 5 – A): Temos um agregado gerado pelo algoritmo de DLA. B): O agregado anterior foi refeito com uma escala de cores, onde quanto mais vermelho, mais antiga é a partícula na estrutura, quanto mais azul, mais recente. Podemos ver que existe um efeito de blindagem que impede as partículas mais recentemente adicionadas de chegarem ao centro da estrutura. 16
- Figura 6 – Relação massa por raio em escala logarítmica para um agregado gerado por DLA. A parte linear possui um coeficiente angular que corresponde a dimensão fractal do agregado em questão. 18
- Figura 7 – A): Agregado gerado usando o modelo de DLA modificado com $T_s = 1$. B): Agregado gerado com $T_s = 10,000$ 19
- Figura 8 – Para se estudar fibras elásticas, um modelo comumente aplicado é a representação do objeto como uma cadeia de molas. Na imagem, temos uma utilização desse modelo para estudar como enzimas degradantes, em preto, atacam as molas reduzindo sua resistência e a da própria fibra. 19

| | |
|--|----|
| Figura 9 – Curva de <i>stress – strain</i> para derme humana descelularizada. Podemos observar o comportamento viscoelástico do tecido uma vez que a curva superior, construída durante a aplicação de tensão, não possui a mesma forma da curva inferior, construída durante a relaxação, uma vez que houve perda de energia durante o processo plástico do tecido. | 21 |
| Figura 10 – Rede com processos de avalanche. Em amarelo, as partes não danificadas, em vermelho as danificadas e em preto a ausência de ligações. A) Estado da rede após 500 avalanches. B) Estado após 1000. C) Estado final da rachadura, o processo culminou numa percolação da falha na rede. | 23 |
| Figura 11 – Seção transversal das fibras de colágeno para regra de agregação não específica com variação do T_s da superfície de difusão. O centro de massa está destacado em vermelho. A) $T_s = 1$, B) $T_s = 10$, C) $T_s = 100$, D) $T_s = 1000$, E) $T_s = 10,000$ | 25 |
| Figura 12 – Seção transversal das fibras de colágeno para regra de agregação específica com variação do T_s da superfície de difusão. O centro de massa está destacado em vermelho. A) $T_s = 1$, B) $T_s = 10$, C) $T_s = 100$, D) $T_s = 1000$, E) $T_s = 10,000$ | 25 |
| Figura 13 – O número de partículas na seção transversal varia com a distância de uma das pontas da fibra de forma linear. Em A) e C), as fibras foram geradas com $T_s = 1$ e regra de agregação não específica e específica, respectivamente. Em B) e B) foram gerados com $T_s = 10,000$ e regra de agregação não específica e específica, respectivamente. | 27 |
| Figura 14 – Imagem tridimensional da fibrila gerada com 10,000 partículas e $T_s = 1$. A imagem superior é uma vista lateral da fibra, enquanto a inferior, uma visão transversal. Em tons de vermelho, temos as moléculas mais antigas do agregado, enquanto em azul, as mais recentes. | 28 |
| Figura 15 – Imagem tridimensional da fibrila gerada com 10,000 partículas e $T_s = 10,000$. A imagem superior é uma vista lateral da fibra, enquanto a inferior, uma visão transversal. Em tons de vermelho, temos as moléculas mais antigas do agregado, enquanto em azul, as mais recentes. | 29 |

| | |
|---|----|
| Figura 16 – Densidade de partículas no tronco em função do T_s . À medida que permitimos que novas moléculas busquem com maior tempo uma posição ótima na fibra, observamos que a densidade aumenta até um certo limite onde tende a oscilar entorno de um centro. | 30 |
| Figura 17 – Para podermos fazer uma média estatística dos dados, precisávamos ter uma amostra suficiente. Portanto, definimos que trabalharíamos com os valores de força que estivessem em pelo menos 75% das amostras de dados. A linha em vermelho marca a região de corte dos dados para cada valor de T_s | 31 |
| Figura 18 – Porcentagem de partículas no esqueleto ativo em função da força. À medida que temos um esqueleto mais denso, maior a força para rompê-lo completamente. | 32 |
| Figura 19 – Curva de <i>stress</i> – <i>strain</i> para as fibrilas. Tomamos a quebra das ligações como uma medida da deformação da fibrila. | 33 |
| Figura 20 – Força de ruptura em função do tempo de T_s . À medida que permitimos novas moléculas explorarem o agregado, vemos que isso aumenta a resistência da fibrila a tensão. Contudo, podemos verificar que a partir de certo valor $T_s = 1024$, a fibrila parece querer estabilizar sua força máxima suportada. | 34 |
| Figura 21 – Frequência da ocorrência de avalanches em função do seu tamanho. Podemos observar que existem regimes bem separados de acordo com seu valor de T_s | 35 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Medidas realizadas nas fibrilas. As medidas foram feitas variando a regra de agregação e o tempo da superfície de difusão. | 26 |
| Tabela 2 – Expoente característico e R^2 para cada valor de T_s obtidos com regressão linear das curvas de avalanche. | 36 |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | TÍTULO DO SEGUNDO CAPÍTULO | 15 |
| 2.1 | Propriedades mecânicas das fibrilas | 18 |
| 2.2 | Processo de Ruptura | 22 |
| 3 | RESULTADOS | 24 |
| 3.1 | Estudo das fibrilas | 24 |
| 3.2 | Estudo das propriedades mecânicas | 28 |
| 4 | CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS | 37 |
| | REFERÊNCIAS | 40 |

1 INTRODUÇÃO

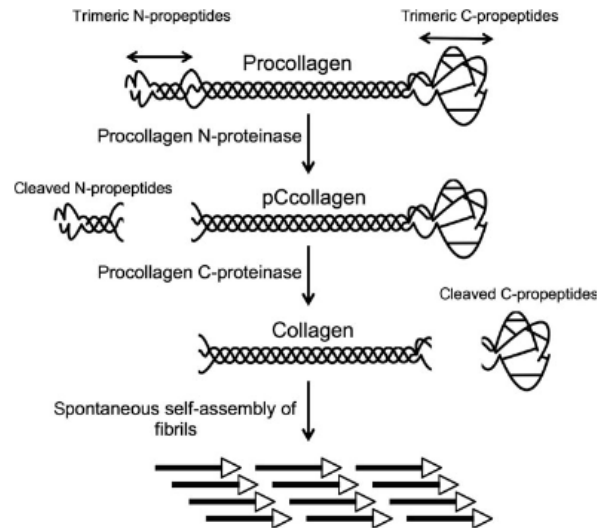
O colágeno é uma família de proteínas composta por 28 subtipos. Essas moléculas são compostas por três "fitas" de aminoácidos (RICARD-BLUM, 2010), de forma que elas adquirem um formato semelhante a uma haste de tamanho 300 nm e diâmetro 1,5 nm, além de serem uma boa fonte para esses nutrientes, apesar de não possuírem aminoácidos essenciais. Essa classe de proteínas é dividida em grupos de acordo com o seu papel, de forma que temos colágenos formadores de fibrilas, de filamentos frisados, de fibrilas de ancoragem e redes. Apesar de grande parte das fibras colagenosas serem compostas por mais de um tipo de colágeno, temos que o Tipo I é o mais abundante no corpo humano, compondo tendões, pele e vasos sanguíneos, por exemplo (SILVER *et al.*, 2018).

A molécula de colágeno não é uma estrutura primária. Ela é resultado da síntese de uma molécula precursora chamada pro-colágeno (PARKINSON *et al.*, 1995) que tem sua formação iniciada nos ribossomos com a junção das cadeias de aminoácidos. Essa proteína possui três regiões distintas: uma terminação N-proteídeo, uma região central composta por uma tripla-hélice de aminoácidos que corresponde a 95% do tamanho total da molécula e uma terminação C-proteídeo (HENRIKSEN; KARSDAL, 2016). Quando essa molécula sofre a ação de certas enzimas, as terminações são removidas restando apenas a região central que é a própria molécula de colágeno (HENRIKSEN; KARSDAL, 2016).

Estudos *envitro* e *envivo* mostram que as moléculas de colágeno possuem a capacidade de se auto-organizar em estruturas mais complexas chamadas fibrilas (PARKINSON *et al.*, 1995). Esse processo recebe o nome de fibrilo-gênese e ocorre através de um processo de difusão das moléculas até elas encontrarem outras iguais, quando ocorre um processo de aglutinação. Além disso, através de microscopia eletrônica, pode-se perceber que essas proteínas se agrupam de forma escalonadas uma com relação a outra e sempre múltiplos de um comprimento $D = 67\text{nm}$ (PARKINSON *et al.*, 1995), isso gera espaços dentro das fibrilas, como observado na Figura 1. Os agregados gerados possuem um comprimento típico da ordem de 100 nm.

O corpo humano é capaz de suportar alta quantidade de estresse, seja elas decorrentes de atividades físicas ou trabalho braçal. Essa capacidade é devida a grande quantidade de estruturas capazes de suportar essas cargas, como os ossos e tecidos. Por sua vez, elas apresentam

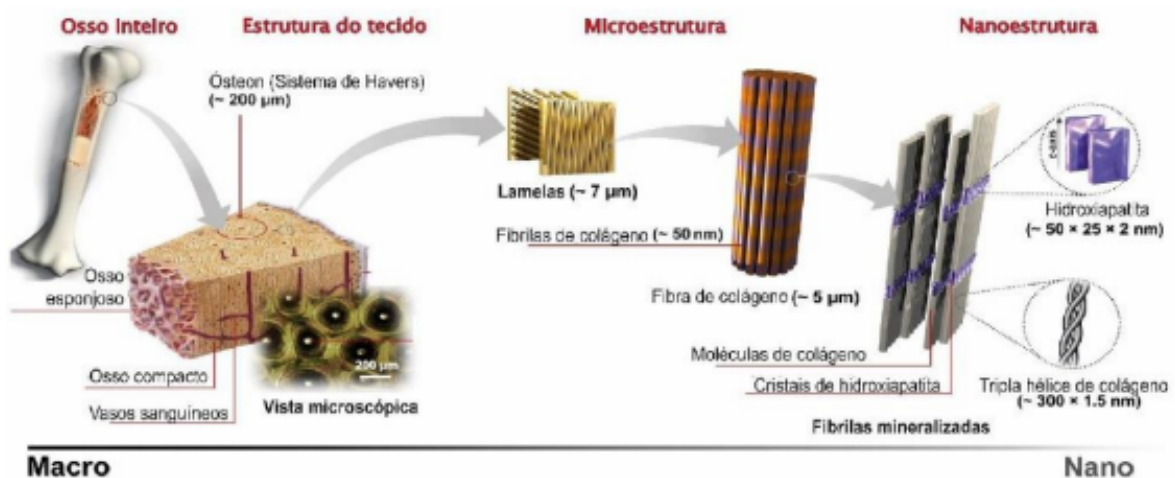
Figura 1 – O pro-colágeno é a molécula precursora do colágeno, ela possui uma estrutura de tripla-hélice e duas terminações, uma C-proteídeo e N-proteídeo. Quando essas terminações são removidas, obtemos a molécula de colágeno. Essas proteínas têm a capacidade de se auto-organizar para formar as fibrilas de colágeno.



Fonte: Kadler, K. E. (2017).

uma hierarquia de forma que são compostas por elementos estruturais em escalas menores, que são as fibrilas de colágeno (SILVER *et al.*, 2018). A capacidade elástica dessas fibrilas, decorrente da capacidade das próprias moléculas, permite que elas transmitam a carga de estresse, bem como armazenem a energia.

Figura 2 – Escala hierárquica das estruturas do corpo. As moléculas de colágeno, de tamanho nanométrico, são as estruturas mais internas das fibrilas. Por sua vez, essas compõem as fibras de colágeno que são as unidades mais microscópicas dos tecidos que formam ossos e músculos.



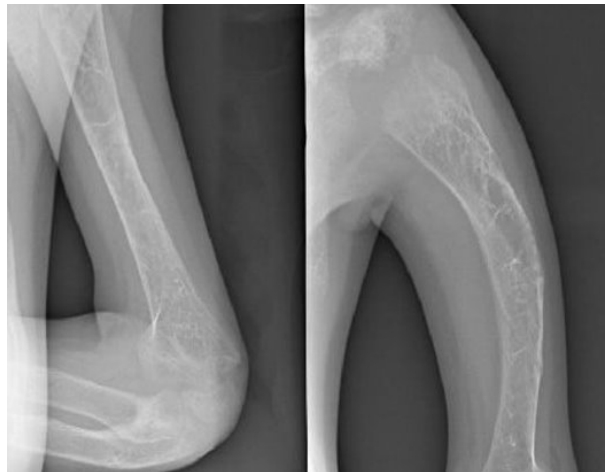
Fonte: Internet.

Com o passar da idade, a quantidade de colágeno no corpo tende a diminuir, o que afeta a produção das fibrilas diminuindo a capacidade estrutural do nosso corpo, o tornando

suscetível a fraturas, por exemplo. Contudo, não somente a idade pode afetar nossa resistência a tensões, por exemplo, a repetição de altas cargas de estresse pode levar a surgimento de vazios dentro das fibrilas de colágeno (SILVER *et al.*, 2018). A dissociação das fibrilas se dá nessas regiões de modo que na formação de subunidades dentro da fibra que possuem cerca de 15 nm de diâmetro e não estão escalonadas por um período D (SILVER *et al.*, 2018). A falha na fibra de colágeno ocorre com a formação de sucessivas sub fibrilas desse tipo. Outro mecanismo de ruptura é observado em ratos com 1,5 meses de vida. Os fibroblastos presentes nos tendões nessa idade parecem formar fissuras que tendem a se estender para outros fibroblastos levando a falha dos tendões (SILVER *et al.*, 2018).

Doenças também estão relacionadas a perda de capacidade estrutural do nosso corpo. A *ImperfectaOssea*(IO) é uma doença genética capaz de aumentar a porosidade dos ossos, os tornando mais frágeis e suscetível até mesmo a deformações. Em casos mais graves, a doença é capaz de causar fraturas em fetos ainda dentro do útero (GAUTIERI *et al.*, 2008). Apesar dos efeitos dessa doença ocorrerem em escala macroscópica, a nível dos ossos, seu efeito ocorre em escala micro, nas próprias moléculas de colágeno. Essa síndrome ataca a tripla hélice de forma que ela diminui a capacidade da molécula de suportar tensões. Além disso, dependendo da posição na molécula, essa diminuição pode ser maior ou menor. De toda forma, essa doença leva a casos graves de diminuição da resistência do corpo (GAUTIERI *et al.*, 2008).

Figura 3 – A *ImperfectaOssea*(OI é uma doença genética hereditária que afeta a resistência dos ossos, possibilitando surgimento de fraturas e até mesmo deformações nos ossos. A doença afeta a resistência das moléculas de colágeno de modo a afetar a formação das fibrilas.



Fonte: AbcMed.

Para entendermos o funcionamento do corpo, precisamos entender como as estruturas que o compõem funcionam, principalmente os tecidos ricos em colágeno. O monitoramento das capacidades mecânicas da matriz extracelular pode permitir que médicos acompanhem a evolução de doenças ou mesmo realizem diagnósticos (SILVER *et al.*, 2018). Com isso, é essencial que seja possível analisar as capacidades das fibras e fibrilas de colágeno a fim de diagnosticar doenças como o câncer, por exemplo, além de permitir o surgimento de tratamentos, bem como a proposição de terapias de prevenção aos problemas relacionados ao colágeno.

A princípio, estudar as fibrilas de colágeno e suas capacidades mecânicas não era uma tarefa possível devido a escala desses objetos e por não possuímos tecnologia capaz de acessá-los, contudo, hoje somos capazes de estudar tais propriedades (SILVER *et al.*, 2018). Com a compreensão sobre como os organismos possuem grandes similaridades entre si, passou-se a utilizar tecidos e amostras de outros animais para a realização de pesquisas, de modo que grande parte do nosso conhecimento sobre estruturas como tendões vem dos estudos realizados sobre essas estruturas retirada de ratos (SILVER *et al.*, 2018).

Neste trabalho, propomos estudar as fibrilas de colágeno através de modelos computacionais. Analisando as características reais dessas estruturas, esperamos obter um modelo numérico que seja capaz de gerar boas representações das fibrilas, bem como suas capacidades. Apesar de possuímos técnicas para estudar tecidos e fibrilas reais, um modelo numérico nos permite explorar novas perspectivas do problema uma vez que podemos abordar efeitos sobre a forma das fibras, defeitos nas moléculas, bem como mudanças na força das ligações intermoleculares.

2 TÍTULO DO SEGUNDO CAPÍTULO

A molécula de colágeno, como mostrado em estudos *in vitro*, possui toda a informação necessária para que ela possa se auto-organizar e construir as fibrilas (PARKINSON *et al.*, 1995). Uma característica desse processo é o aumento do número de sítios possíveis para a captura de uma nova molécula à medida que o agregado cresce. Essa característica da fibrilogênese do colágeno pode ser encontrada em outros processos na natureza como a formação de coloides de ouro e crescimento de cristais (WITTEN; SANDER, 1983). Para estudá-los, utiliza-se o algoritmo de diffusion limited aggregation (DLA), por tanto, para tentarmos entender o mecanismo de formação das fibrilas através de um processo simples, a utilização desse modelo desponta como uma boa alternativa.

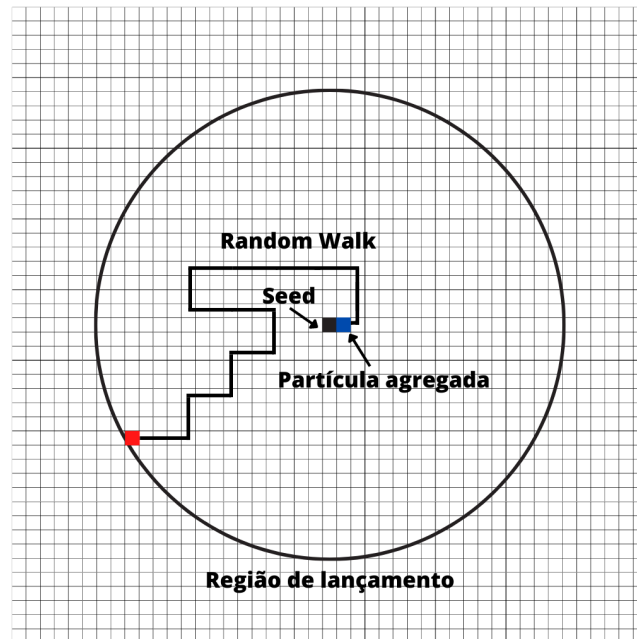
O algoritmo de DLA é de simples implementação. Começamos com uma partícula como centro do agregado, em seguida, lançamos uma outra partícula de uma distância R do centro e permitimos que ela se mova mediante um processo de difusão (WITTEN; SANDER, 1983). Essa partícula passa a ter duas possibilidades:

1. Ela encontra o agregado e é capturada aumentando o seu tamanho;
2. Ela caminha para uma região que não é de interesse, uma distância de $2R$, por exemplo, então ela é descartada e reiniciamos o processo com um novo lançamento.

A estrutura gerada com esse algoritmo pode ser vista na Figura 5 A). O agregado não é bem preenchido, com sua região mais próxima da origem mais densa do que a região mais externa. Além disso, ele apresenta extremidades que se assemelham a dendritos. Podemos observar na Figura 5 B) a consequência dessa última característica, as partículas em tons azuis representam as mais recentes a serem capturadas pelo agregado, enquanto as com tons de vermelho são as mais antigas. Vemos claramente que os dendritos "blindam" o centro do agregado e reduzem a densidade como um todo.

O agregado gerado é semelhante a estruturas tipo fractal, portanto, medimos sua dimensão fractal para verificar sua dimensão. A forma de se calculá-la pode ser por diversas técnicas, contudo, escolhemos o método do raio de giração para usar nos agregados gerados por DLA. A massa do agregado obedece a uma lei de potência da forma:

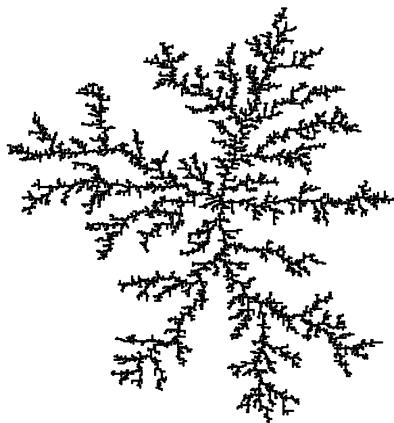
Figura 4 – No DLA, iniciamos com uma partícula, em vermelho, lançada de uma distância R , essa partícula realiza um processo de difusão até encontrar o agregado e ser capturada. Se a partícula escapar da região de interesse, ela é descartada.



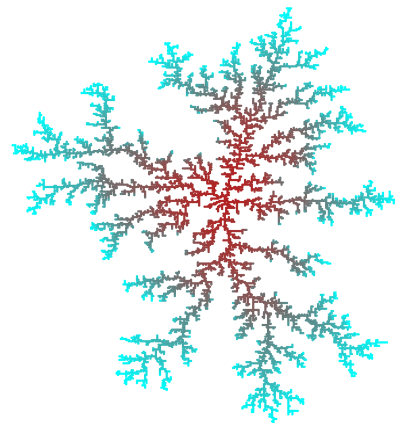
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 5 – A): Temos um agregado gerado pelo algoritmo de DLA. B): O agregado anterior foi refeito com uma escala de cores, onde quanto mais vermelho, mais antiga é a partícula na estrutura, quanto mais azul, mais recente. Podemos ver que existe um efeito de blindagem que impede as partículas mais recentemente adicionadas de chegarem ao centro da estrutura.

A)



B)



Fonte: Elaborado pelo autor.

$$m \sim (R/R_0)^D, \quad (2.1)$$

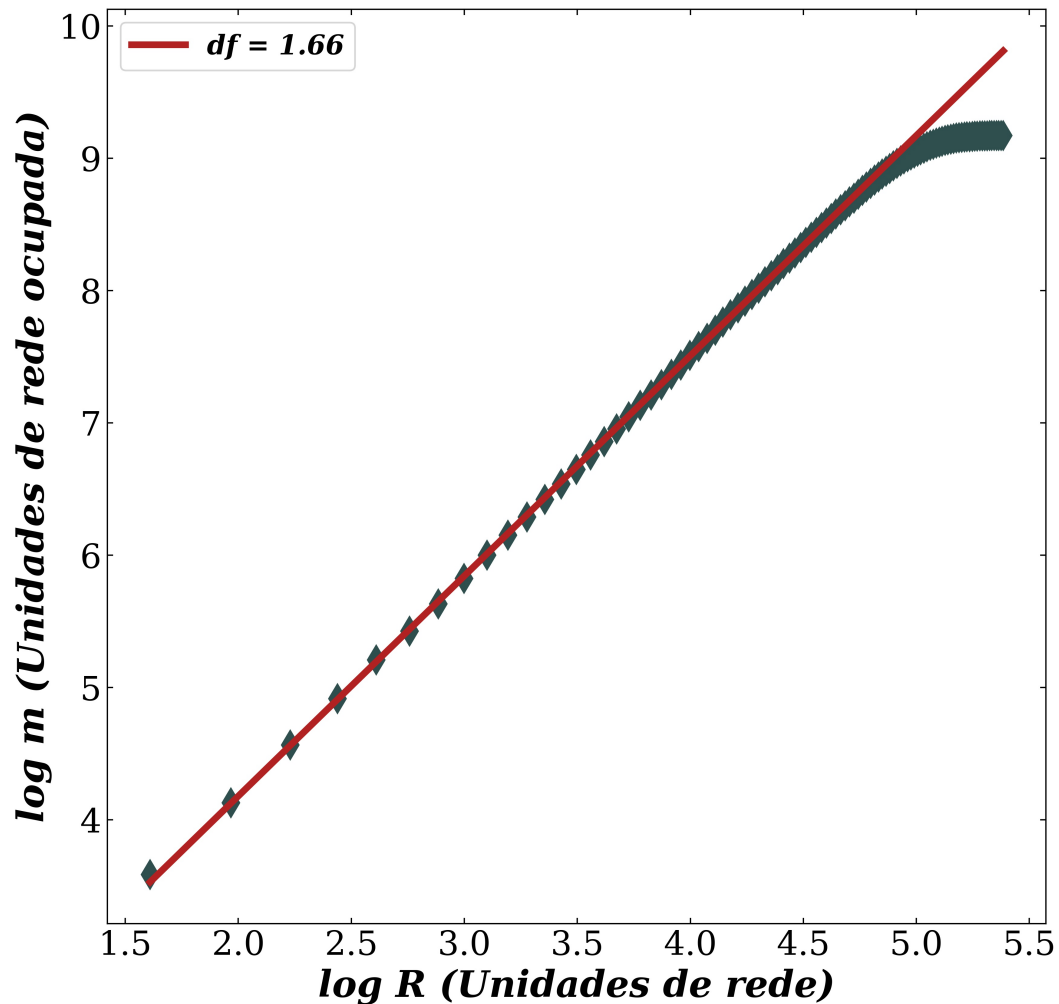
onde R é o raio do agregado e R_0 o tamanho do monômero que compõe o agregado e D sua dimensionalidade (FEDER, 1988).

Realizamos a medida do raio de giração sobre uma média de vinte e cinco agregados com 10,000 partículas e consideramos $R_0 = 1$. O resultado pode ser visto na Figura 6 onde mostramos os dados em escala logarítmica, de forma que o coeficiente angular determina a nossa dimensão fractal. O valor obtido foi $D = 1.66$, que se encontra em bom acordo com valores reportados na literatura (WITTEN; SANDER, 1983). Dessa forma, temos que o algoritmo de DLA gera estruturas tipo fractal que tem a característica de terem uma blindagem da sua região mais interna.

Apesar do DLA modelar o crescimento característico de uma fibrila, o caráter fractal dele impede de gerar estruturas compactas, portanto, precisamos utilizar uma forma modificada desse algoritmo para que ele gere uma estrutura mais próxima do que desejamos. A primeira modificação é no processo de difusão. Normalmente, ele é realizado nos primeiros vizinhos, contudo, optamos por permitir que a partícula se mova nos primeiros e segundos vizinhos de modo a dar uma maior liberdade para ela. Além disso, acrescentamos um movimento adicional as partículas, permitindo que uma vez ao serem capturadas, elas possam se mover sobre a superfície do agregado de modo a encontrar uma posição em que ela minimize sua energia (a partícula possua o maior número de vizinhos com o qual ela divide face), se houver mais de uma posição, ela fica na primeira que permitiu a minimização (GARCÍA-RUIZ; OTÁLORA, 1991). Esse movimento é realizado T_S vezes.

Com essas adaptações no algoritmo de DLA em duas dimensões, podemos observar que, sem a superfície de difusão, obtemos um agregado muito parecido com o da Figura 5 A), que é a nossa situação sem a superfície de difusão, $T_S = 1$, contudo, ao permitimos um grande número de tentativas para o movimento adicional sobre a superfície do agregado, $T_S = 10,000$, vemos que a estrutura gerada é extremamente densa, sem espaços vazios no seu interior. Calculando a dimensão fractal desse agregado, encontramos $D \approx 2$. Com isso, temos que estruturas densas geradas com a superfície de difusão perdem seu caráter fractal, contudo, possuem uma maior densidade.

Figura 6 – Relação massa por raio em escala logarítmica para um agregado gerado por DLA. A parte linear possui um coeficiente angular que corresponde a dimensão fractal do agregado em questão.

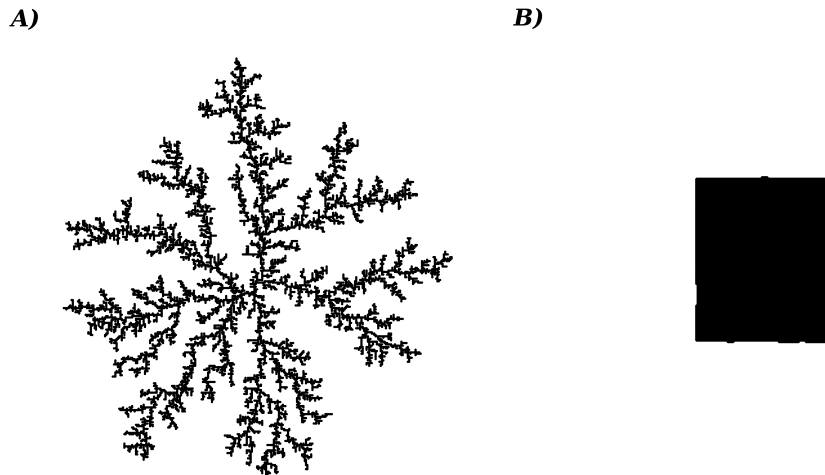


Fonte: Elaborado pelo autor.

2.1 Propriedades mecânicas das fibrilas

A presença de fibras de colágeno nos tecidos confere resistência e elasticidade a eles. Essa capacidade vem da própria fibra que é capaz de suportar tensões. Para entendermos essa capacidade, precisamos explorar as propriedades mecânicas dessas estruturas a fim de melhor compreendê-las. Usualmente, a maneira mais básica de se abordar esse problema é mediante um modelo de molas em série que representa a fibra e suas capacidades elásticas (RITTER *et al.*, 2009; ARAÚJO *et al.*, 2011). Contudo, nesses modelos, considera-se constantes elásticas

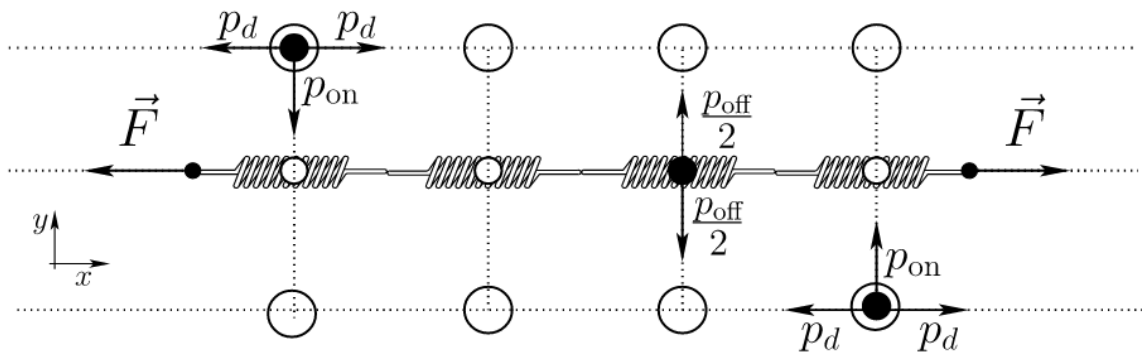
Figura 7 – A): Agregado gerado usando o modelo de DLA modificado com $T_s = 1$. B): Agregado gerado com $T_s = 10,000$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

arbitrárias, bem como limites para a tensão suportada.

Figura 8 – Para se estudar fibras elásticas, um modelo comumente aplicado é a representação do objeto como uma cadeia de molas. Na imagem, temos uma utilização desse modelo para estudar como enzimas degradantes, em preto, atacam as molas reduzindo sua resistência e a da própria fibra.



Fonte: (ARAÚJO *et al.*, 2011).

Uma vez que possuímos um modelo para a geração de fibrilas, podemos estudar como esse agregado se comporta mediante ação de uma força. Como consideramos que as moléculas são objetos rígidos, não temos como medir uma distensão para a fibrila, contudo, podemos utilizar um modelo mecânico probabilístico para investigá-las.

Para estudarmos tais propriedades, começamos extraindo um núcleo da fibrila, de

modo a evitar efeitos de bordar (PARKINSON *et al.*, 1997). Recortamos um paralelepípedo da forma $201 \times 17 \times 17$ para podermos passar por um processo de filtragem e determinar o esqueleto ativo do núcleo. Para isso, seguimos o seguinte procedimento:

1. Dividimos o núcleo em camadas de 0 a 200;
2. Para a primeira camada, consideramos todos os bastões que começam nela como ativos;
3. Na próxima camada, consideramos ativos todos os bastões que são vizinhos de um bastão ativo e repetimos o procedimento até a última camada,
4. Ao chegarmos no topo, repetimos todo o procedimento, considerando, agora, o esqueleto ativo que são os bastões ativos

Apesar de tratarmos as moléculas com hastes rígidas, fazemos uma divisão delas em partículas para podermos estudar a tensão sentida na haste. Em cada camada do esqueleto, temos que a força sentida é constante e igual a força aplicada no todo, contudo, cada partícula sente uma equipartição da mesma, portanto, para uma camada i com N partículas, cada uma sente uma tensão da forma:

$$\sigma(i) = F/N(i). \quad (2.2)$$

Sabemos que as fibrilas de colágeno realizam ligações laterais com outras moléculas, sendo assim, consideramos que cada partícula realiza ligações com uma partícula que seja um dos seus primeiros vizinhos. Portanto, para n vizinhos de uma dada partícula, a tensão necessária para arrancá-la é $\sigma_c n$, onde σ_c é uma constante arbitraria de valor unitário que representa força da ligação entre duas partículas.

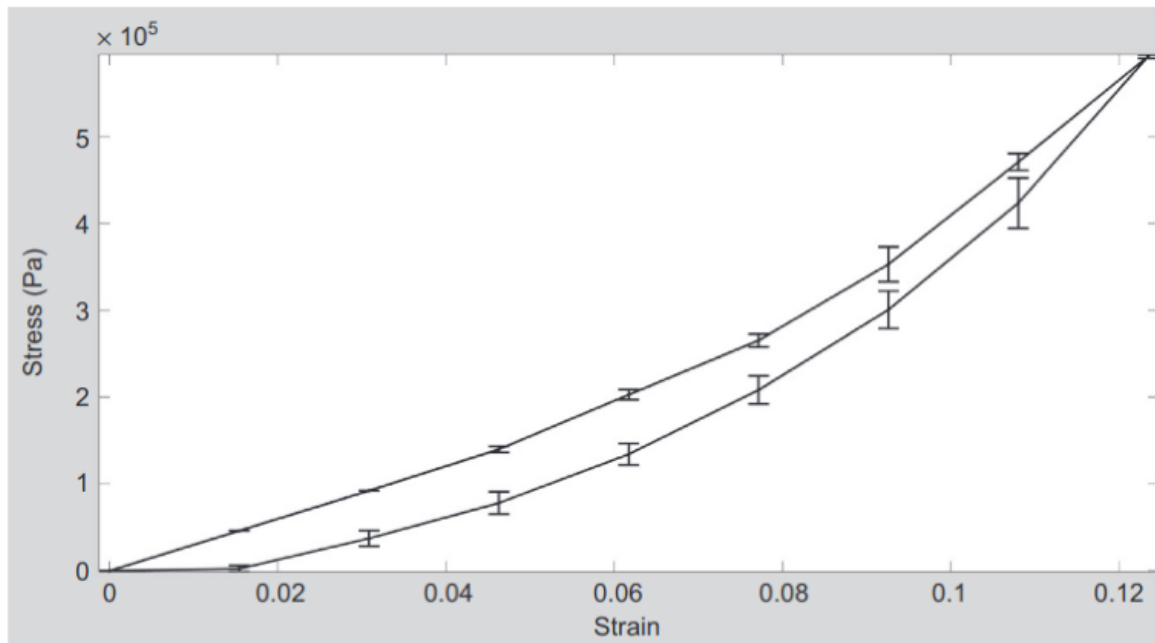
A forma de tripla hélice da molécula de colágeno concede a ela uma incrível resistência a ser rompida, portanto, ao aplicarmos uma força, consideramos que é possível realizar a quebrar das ligações laterais, mas não as ligações internas, ou seja, não é possível romper a própria haste aos aplicarmos uma força. Ainda com esse argumento, temos que cada partícula é parte de uma haste(molécula), portanto, é mais apropriado atribuímos uma probabilidade, P , de remoção para aquela molécula do esqueleto ativo ao invés de uma para cada elemento da mesma. A tensão sentida por uma haste é dada por σ que é a média sobre os valores de σ_i para cada partícula que o compõe (PARKINSON *et al.*, 1997). Temos:

$$P = \left(\frac{\sigma}{N\sigma_c}\right)^m, \quad (2.3)$$

onde N é o número de partículas que fazem ligação lateral com um determinado bastão e m é o módulo de Weibull, que descreve a dispersão da tensão de ligação entre duas partículas. Para valores baixos, o ponto de fratura ocorre mediante um espectro de valores; para valores altos, a fratura é determinística (PARKINSON *et al.*, 1997).

Ao submetemos tecidos a uma força, desejamos verificar como ele se comporta, se ocorre deformações ou até rupturas, de modo a entender suas capacidades elásticas e de resistência. O método básico para isso é a construção da curva de *stress – strain* para um dado material, de forma que ela permite avaliar a reação do material para cada força exercida sobre ele. A utilização dessa avaliação permite, por exemplo, observar o comportamento viscoelástico de tecidos ricos em colágeno, como podemos observar na Figura 9.

Figura 9 – Curva de *stress – strain* para derme humana descelularizada. Podemos observar o comportamento viscoelástico do tecido uma vez que a curva superior, construída durante a aplicação de tensão, não possui a mesma forma da curva inferior, construída durante a relaxação, uma vez que houve perda de energia durante o processo plástico do tecido.



Fonte: (SILVER *et al.*, 2018)

Podemos utilizar nosso modelo para obter informações de tensão e deformação de modo a observar a curva de *stress – strain* para a fibrila simulada. Como o objeto é rígido, pode-

mos utilizar o número de quebras de ligações entre partículas como uma medida da deformação da fibrila (PARKINSON *et al.*, 1997).

2.2 Processo de Ruptura

O processo de ruptura consiste na propagação de uma falha no material. Esse fenômeno pode ocorrer em metais, cerâmicas, etc. Contudo, ele também é observado em sistemas mais complexos (ANDERSON, 2017) como os biológicos. Para estudar fraturas nesses sistemas, foi proposto um modelo de rede de resistores em uma rede quadrada, já que existe uma analogia entre o problema elástico e o problema elétrico (ZAPPERI *et al.*, 1997).

Nesse modelo, o processo é bem simples. Cada resistor possui um determinado valor bem como um limite de corrente suportada. Ao aplicar uma tensão no sistema, é calculada a corrente para cada resistor. Inicia-se um incremento da tensão. À medida que resistores atingem seu limite, a corrente é recalculada visto que agora temos um vínculo danificado (ZAPPERI *et al.*, 1997).

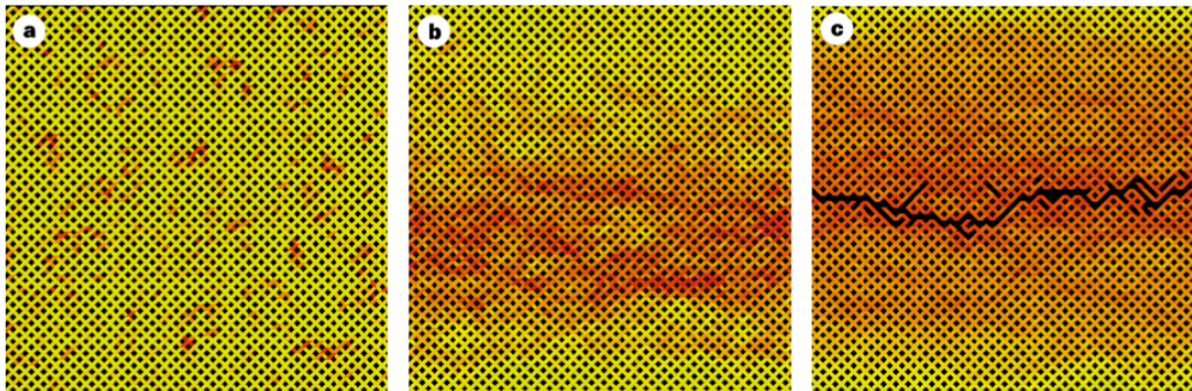
Durante os estudos de fratura, uma medida que começou a ser realizada foi sobre as avalanches que ocorriam no sistema. Esse fenômeno consiste em uma pequena perturbação que é capaz de causar uma reação em cadeia de forma a alterar significativamente o sistema. Esse processo se torna de nosso interesse visto que está presente em sistemas biológicos como cérebro (FLOYD *et al.*, 2021) e a ruptura de ossos suínos (MAYYA *et al.*, 2016).

Ao investigarmos uma avalanche, esperamos encontrar um comportamento descrito por uma lei de potência da forma:

$$P(s) = s^{-\gamma}, \tag{2.4}$$

onde P é frequência com que as avalanches de tamanho s ocorrem e γ o expoente característico. Para o caso do osso suíno, o evento é a quebra das ligações da rede.

Figura 10 – Rede com processos de avalanche. Em amarelo, as partes não danificadas, em vermelho as danificadas e em preto a ausência de ligações. A) Estado da rede após 500 avalanches. B) Estado após 1000. C) Estado final da rachadura, o processo culminou numa percolação da falha na rede.



Fonte: (ZAPPERI *et al.*, 1997).

3 RESULTADOS

3.1 Estudo das fibrilas

Apesar de possuir um tamanho nanométrico, a molécula de colágeno é uma estrutura tridimensional, portanto, precisamos considerar sua forma e dimensão para melhor compreender seu processo de agregação. Sendo assim, dado a sua forma semelhante a um bastão, decidimos tratá-la como um paralelepípedo de dimensão $1 \times 18 \times 1$ que é permitido caminhar para frente e para trás na sua direção longitudinal e entre seus primeiros e segundos vizinhos no plano perpendicular a este (PARKINSON *et al.*, 1995). É conhecido que as moléculas de colágeno possuem a característica de se fixarem de forma escalonada com relação umas às outras. Essa característica real nos fez definir duas formas de fixação para as moléculas de colágeno (PARKINSON *et al.*, 1995):

1. **Específica:** A molécula de colágeno apenas se fixa no agregado se estiver em uma posição escalonada com relação a molécula com quem ela está se ligando;
2. **Não-específica:** A molécula se fixa em qualquer posição que esteja em contato com outra pertencente ao agregado.

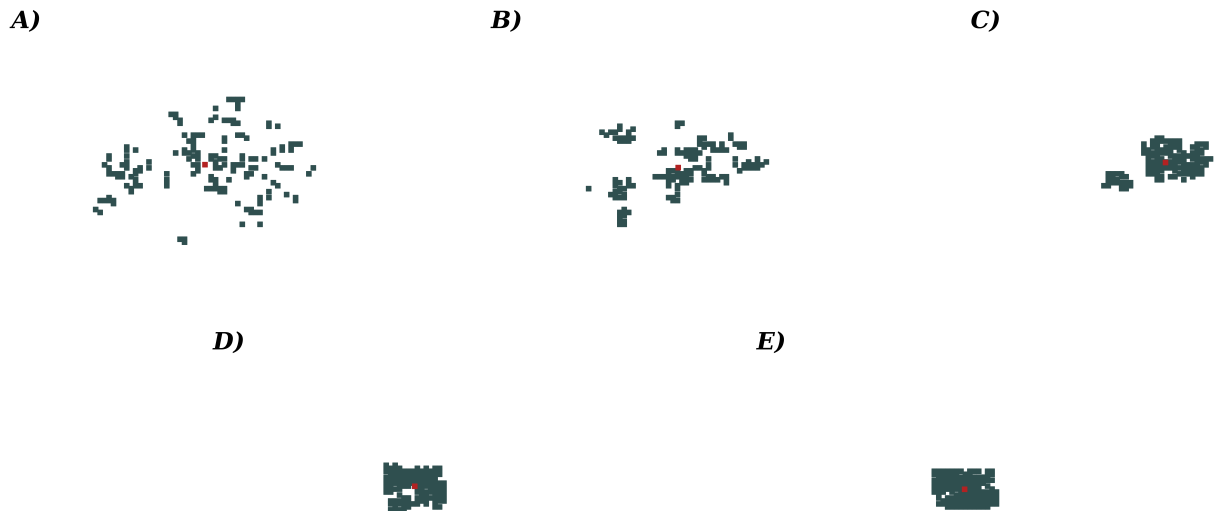
Uma vez que as nossas partículas são capturadas, elas realizam um movimento sobre a superfície do agregado T_s vezes até encontrar uma posição que minimize sua superfície exposta (GARCÍA-RUIZ; OTÁLORA, 1991).

Nós estudamos as fibrilas geradas com esse algoritmo variando a regra de agregação e o parâmetro T_s . Além disso, fizemos cada medida com uma estatística de cinco simulações para cada par de condições e com 10,000 objetos compondo os agregados. Para validar o algoritmo, realizamos uma sequência de medidas sobre as fibrilas geradas (PARKINSON *et al.*, 1995):

1. Visualização da seção transversal;
2. Cálculo da densidade ocupada da seção;
3. Medição do raio da seção;
4. Comprimento da fibrila;
5. Verificação da relação massa por unidade de comprimento.

Nas Figuras 11 e 12 temos a representação da seção transversal das fibrilas geradas com a regra de agregação não específica e específica, respectivamente. Variamos o T_s de modo a verificarmos sua influência na forma do agregado. Definimos o centro, em vermelho, como sendo o centro de massa da seção.

Figura 11 – Seção transversal das fibras de colágeno para regra de agregação não específica com variação do T_s da superfície de difusão. O centro de massa está destacado em vermelho. A) $T_s = 1$, B) $T_s = 10$, C) $T_s = 100$, D) $T_s = 1000$, E) $T_s = 10,000$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 12 – Seção transversal das fibras de colágeno para regra de agregação específica com variação do T_s da superfície de difusão. O centro de massa está destacado em vermelho. A) $T_s = 1$, B) $T_s = 10$, C) $T_s = 100$, D) $T_s = 1000$, E) $T_s = 10,000$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na Tabela 1, temos os resultados da média das medidas sobre as fibrilas. Podemos

observar que ao aumentar o tempo de difusão sobre a superfície do agregado isso reflete em um maior empacotamento da fibrila, não importando a regra de agregação; além disso, a regra específica gerou fibrilas com um comprimento, em média, menor que as não específicas. A superfície de difusão permitiu sair de uma densidade próxima a 10% para um empacotamento de aproximadamente 60%.

Tabela 1 – Medidas realizadas nas fibrilas. As medidas foram feitas variando a regra de agregação e o tempo da superfície de difusão.

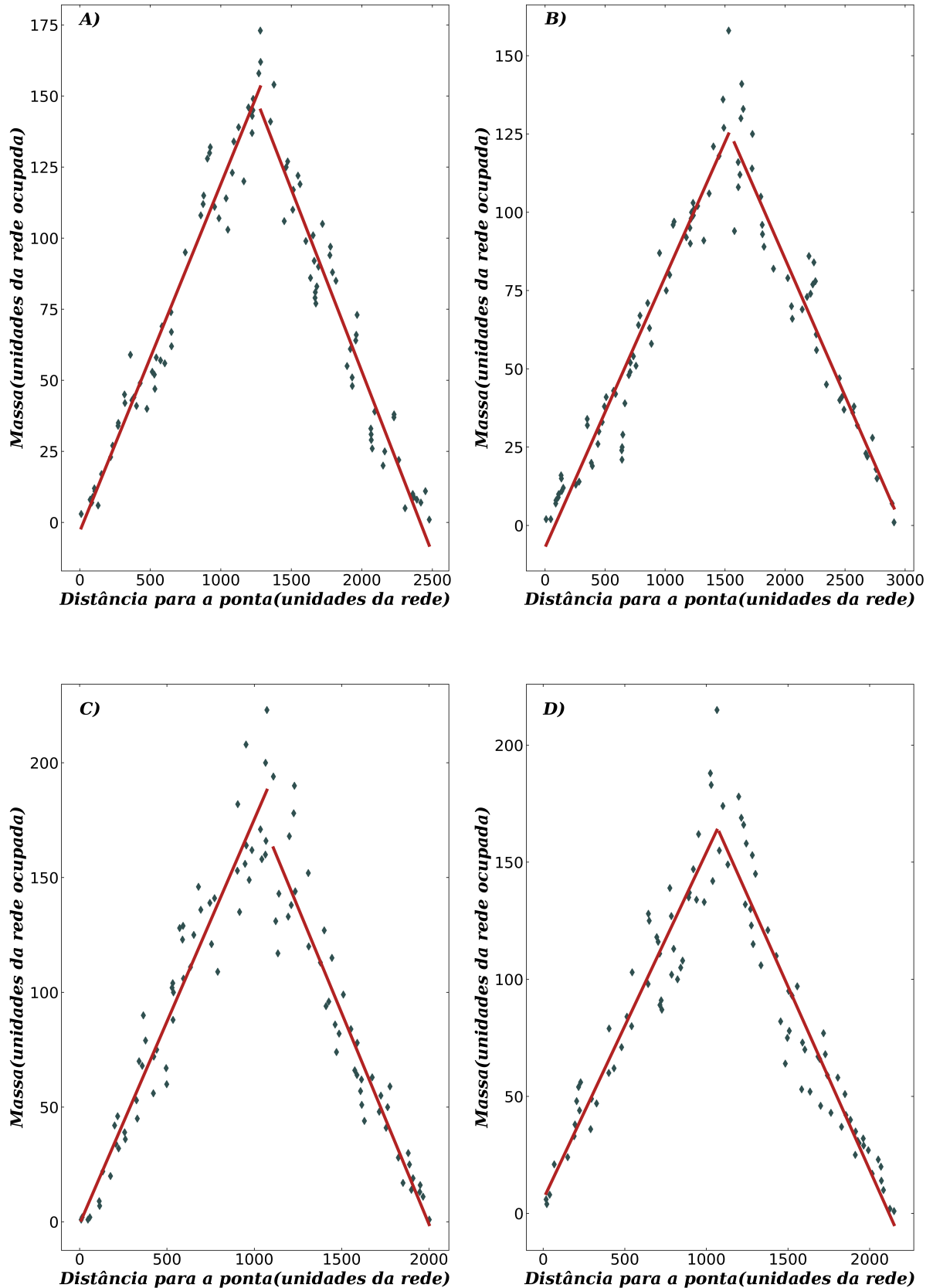
| | T_s | Length (lattice units) | Radius (lattice units) | Density (% occupied sites) |
|----------------------|--------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Non-specific binding | 1 | 2567 | 26 | 7.39 |
| | 10 | 2526 | 21 | 11.44 |
| | 100 | 2712 | 11 | 39.65 |
| | 1000 | 2746 | 9 | 53.79 |
| | 10,000 | 2352 | 8 | 60.61 |
| Specific binding | 1 | 2059 | 24 | 11.80 |
| | 10 | 2165 | 19 | 18.03 |
| | 100 | 2198 | 12 | 42.09 |
| | 1000 | 2217 | 10 | 56.65 |
| | 10,000 | 2262 | 10 | 61.10 |

Fonte: Elaborada pelo autor.

Outro aspecto analisado em nosso estudo foi a relação massa por unidade de comprimento das fibrilas geradas (PARKINSON *et al.*, 1995). Pegamos as situações extremas de difusão sobre a superfície do agregado, $T_s = 1$ e $T_s = 10,000$, para ambas as regras de agregação. Podemos observar na Figura 13 o comportamento linear crescente da massa até uma região central da fibrila e depois uma diminuição também de forma linear. As figuras A) e C) foram geradas com $T_s = 1$ enquanto B) e D) com $T_s = 10,000$. Podemos ver claramente que a inclusão da superfície de difusão não afeta o comportamento linear da massa.

Por fim, geramos imagens tridimensionais das fibrilas geradas pelo algoritmo que podem ser observadas nas Figuras 14 e 15. A coloração indica quem são as moléculas mais antigas do agregado, partindo do vermelho, e as mais recentemente agregadas, indo pro azul. Podemos ver claramente que sem a superfície de difusão, os agregados na Figura 14, apresentam uma maior espessura e tem a forma muito mais aberta, o que remete a característica observada no DLA em duas dimensões de possuir uma blindagem na região central. Como as partículas mais recentes, em tons de azul, são agregadas a fibrila com maior frequência na região exterior, conseguimos visualizar com facilidade as partículas mais antigas do agregado, em tons de

Figura 13 – O número de partículas na seção transversal varia com a distância de uma das pontas da fibra de forma linear. Em A) e C), as fibras foram geradas com $T_s = 1$ e regra de agregação não específica e específica, respectivamente. Em B) e D) foram gerados com $T_s = 10,000$ e regra de agregação não específica e específica, respectivamente.

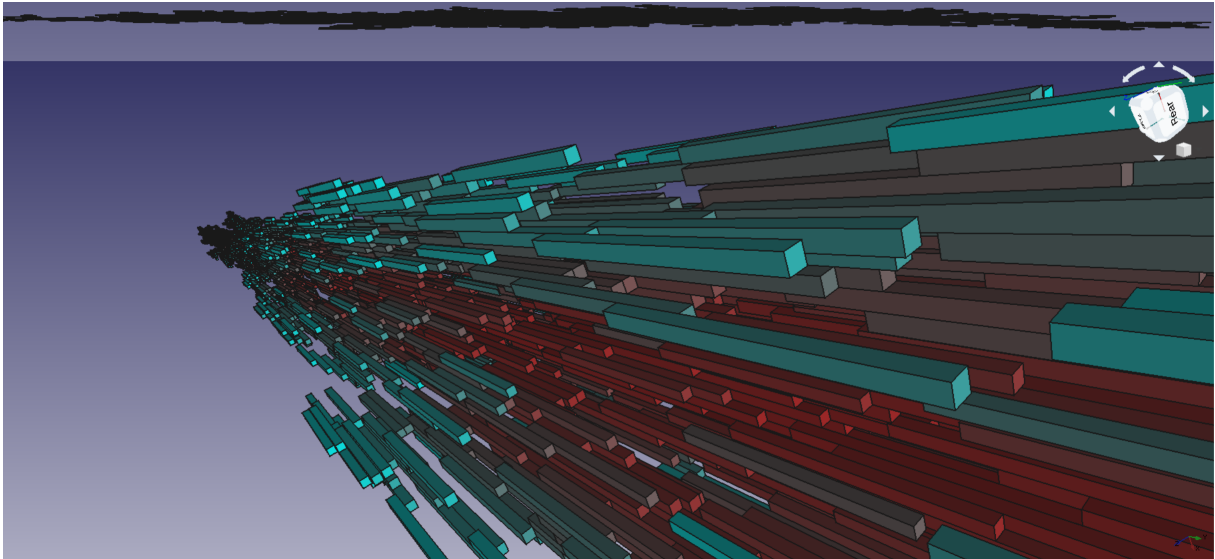


Fonte: Elaborado pelo autor.

vermelho. Contudo, ao adicionarmos a superfície de difusão, $T_s = 10,000$, temos uma estrutura extremamente empacotada, de forma que não conseguimos ver com facilidade as partículas mais antigas do agregado.

Finalmente, temos que, o algoritmo é capaz de construir fibrilas longas, com relação linear entre sua massa e o comprimento e, com a utilização da superfície de difusão, somos capazes de gerar uma densidade de 60% na seção transversal da fibra, vale ressaltar que o padrão para fibrilas de colágeno reais é cerca de 80% (PARKINSON *et al.*, 1995). A regra de agregação não parece afetar a forma da fibrila gerada.

Figura 14 – Imagem tridimensional da fibrila gerada com 10,000 partículas e $T_s = 1$. A imagem superior é uma vista lateral da fibra, enquanto a inferior, uma visão transversal. Em tons de vermelho, temos as moléculas mais antigas do agregado, enquanto em azul, as mais recentes.

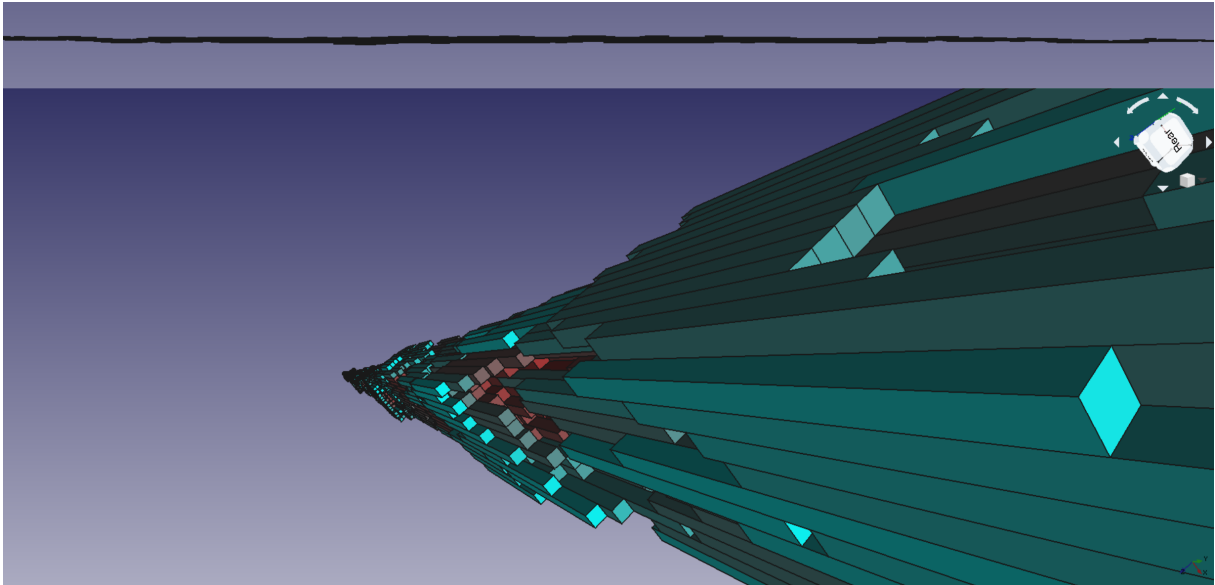


Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2 Estudo das propriedades mecânicas

Para entendermos como o nosso agregado se comportava mediante aplicação de uma força, utilizamos o modelo mecânico probabilístico descrito no capítulo anterior. Como esse processo é estocástico, seguimos um protocolo para podermos ter um conjunto de medidas confiáveis. Construimos novas fibrilas, com a regra de agregação específica, contendo 30.000 bastões e valores de T_s em potência na base 2 a fim de termos uma maior gama de dados para analisar o comportamento mecânico. Para cada valor de T_s , nós construimos 5 fibrilas e sobre cada uma foi realizada uma medida mecânica independente 600 vezes.

Figura 15 – Imagem tridimensional da fibrila gerada com 10,000 partículas e $T_s = 10,000$. A imagem superior é uma vista lateral da fibra, enquanto a inferior, uma visão transversal. Em tons de vermelho, temos as moléculas mais antigas do agregado, enquanto em azul, as mais recentes.



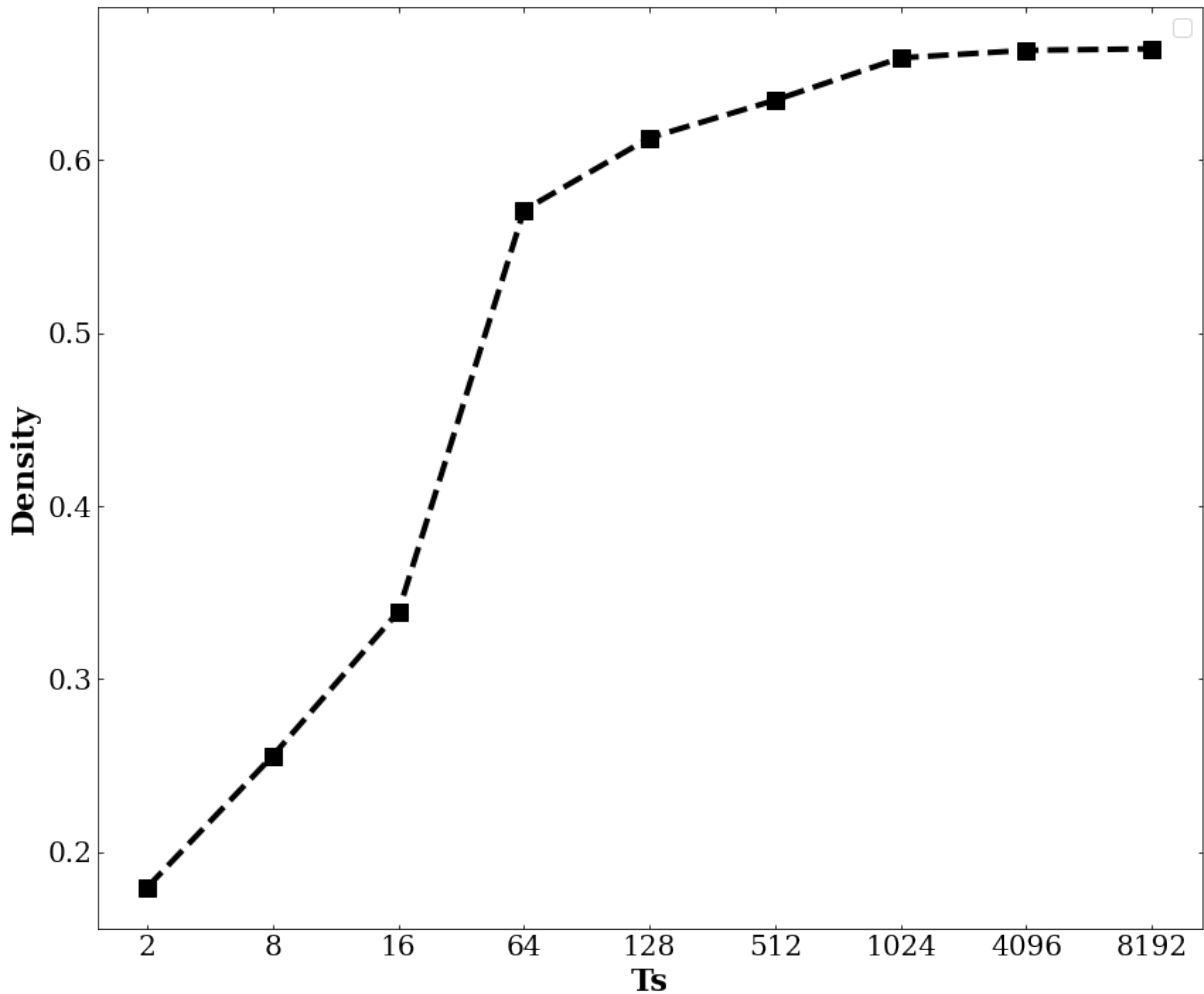
Fonte: Elaborado pelo autor.

A partir das fibrilas geradas, selecionamos porções para serem estudadas. Essas porções podem ser vistas nas Figuras. Percebemos que a densidade do tronco é bem maior para um T_s alto do que para um baixo. Na Figura 16, temos uma visão desse comportamento, à medida que aumentamos o T_s , a densidade aumenta, contudo, observamos que a partir de determinado ponto, a densidade não aumenta indefinidamente, mas sim tende a se manter em torno de um valor médio.

Para aplicarmos o modelo, utilizamos o seguinte algoritmo:

1. Ao aplicarmos uma força no agregado, calculamos, para cada molécula(haste), uma probabilidade P de remoção dada pela Equação 2.3;
2. Para verificarmos se aquela força é suficiente para remover a haste do agregado, sorteamos um número e comparamos com a probabilidade de remoção de modo que se o valor for menor ou igual, removemos a haste;
3. Caso uma molécula seja removida, recalculamos as probabilidades para as moléculas vizinhas daquela;
4. Aplicamos o mesmo valor de força até que não ocorra mais remoções, caso aconteça, repetimos o processo anterior;
5. A simulação termina quando o agregado apresenta uma camada vazia de forma que ele se dividiu.

Figura 16 – Densidade de partículas no tronco em função do T_s . À medida que permitimos que novas moléculas busquem com maior tempo uma posição ótima na fibra, observamos que a densidade aumenta até um certo limite onde tende a oscilar entorno de um centro.

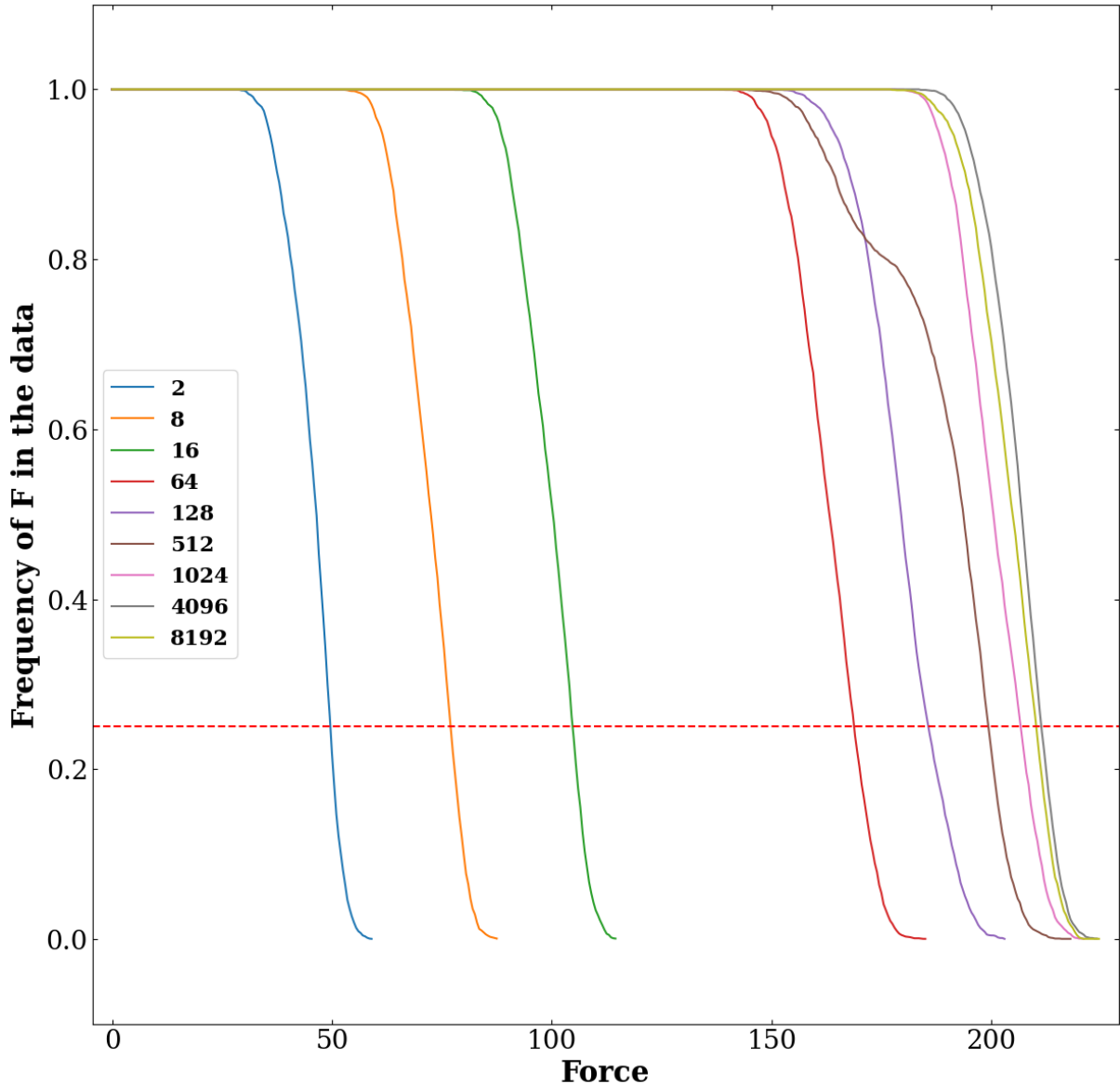


Fonte: Elaborado pelo autor.

Com o uso desse algoritmo, determinamos como a fibrila se comportava à medida que aumentávamos a força sobre o agregado. Apesar de realizarmos inúmeras repetições para termos uma amostra estatística suficiente para calcular a força de ruptura para cada fibrila, temos que existe uma grande variação para os dados de uma fibrila de T_s fixo. Portanto, nos verificamos primeiramente, para cada valor de força no histórico da fibrila, se ele possuía uma amostra suficiente. Para isso, construímos um gráfico, na Figura 17, do valor de força pela sua frequência em cada uma das 600 amostras. Definimos como nosso ponto de corte os valores de força que estão em pelo menos 75% das amostras, marcamos a região de corte como todos os dados acima da linha vermelha.

A primeira medida que realizamos foi verificar como a porcentagem de partículas

Figura 17 – Para podermos fazer uma média estatística dos dados, precisávamos ter uma amostra suficiente. Portanto, definimos que trabalharíamos com os valores de força que estivessem em pelo menos 75% das amostras de dados. A linha em vermelho marca a região de corte dos dados para cada valor de T_s .

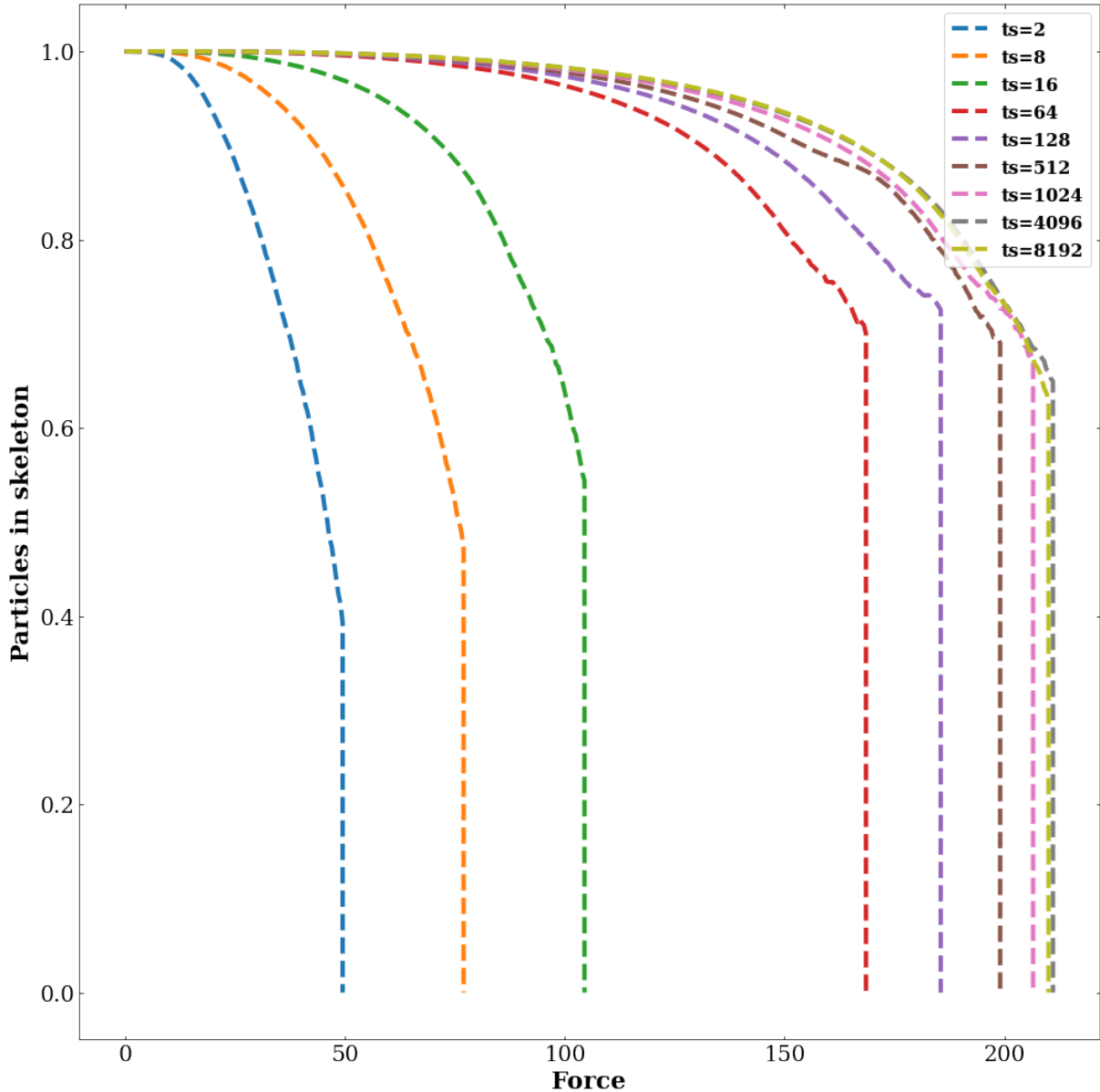


Fonte: Elaborado pelo autor.

no esqueleto ativo caía com a força. Na Figura 18, temos o comportamento para cada fibrila de T_s diferente. À medida que a fibrila se torna mais densa, a ocorrência de rupturas se torna mais tardia e, conseqüentemente, a força para romper a fibrila é maior. Outro ponto interessante que observamos foi que, a partir de $T_s = 1024$, a força de ruptura se torna razoavelmente próxima. Nos também construímos uma curva de *stress – strain*. Usamos como medida da deformação a quantidade de rupturas de modo que observamos quantas ocorriam à medida que a força crescia. Na Figura 19 temos o comportamento para cada fibrila. Com isso, podemos observar que, à medida que o T_s aumenta, cresce o número de ligações internas, o que dificulta a remoção de

hastes e, conseqüentemente, aumenta a força necessária para o rompimento da fibrila.

Figura 18 – Porcentagem de partículas no esqueleto ativo em função da força. À medida que temos um esqueleto mais denso, maior a força para rompê-lo completamente.

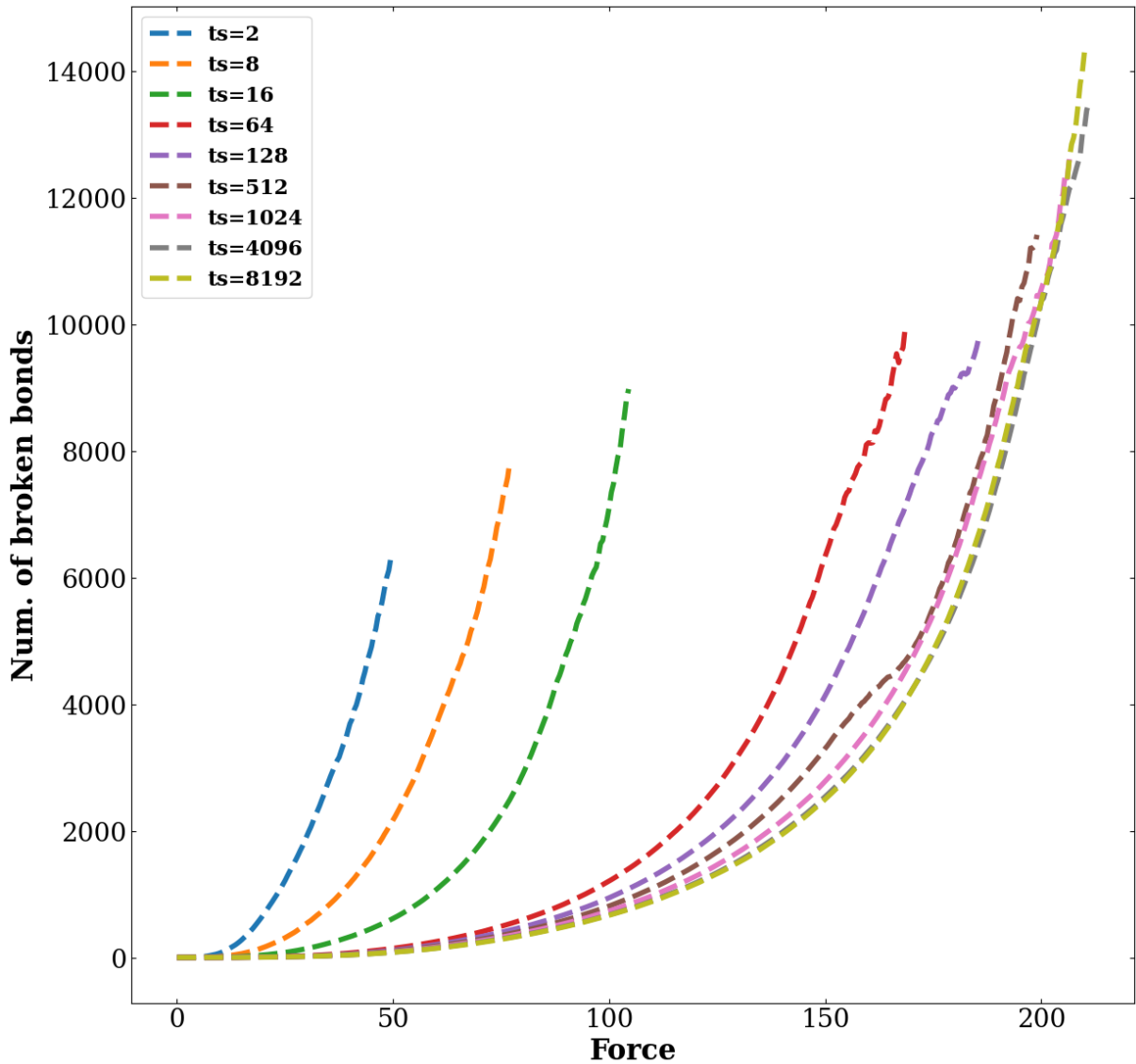


Fonte: Elaborado pelo autor.

O tanto que permitimos que uma nova molécula agregada vasculhe a superfície do agregado parece ser um fator determinante para a resistência da fibrila. Contudo, podemos observar que, a partir de certo valor de T_s , os comportamentos das curvas parecem ser muito mais próximos. Nas Figuras 18 e 19, observamos isso a partir do valor de $T_s = 1024$.

Para determinarmos a força máxima suportada, consideramos a média das simulações para cada valor de T_s . Podemos observar, na Figura 20, que força cresce com o T_s , contudo, a

Figura 19 – Curva de *stress* – *strain* para as fibrilas. Tomamos a quebra das ligações como uma medida da deformação da fibrila.

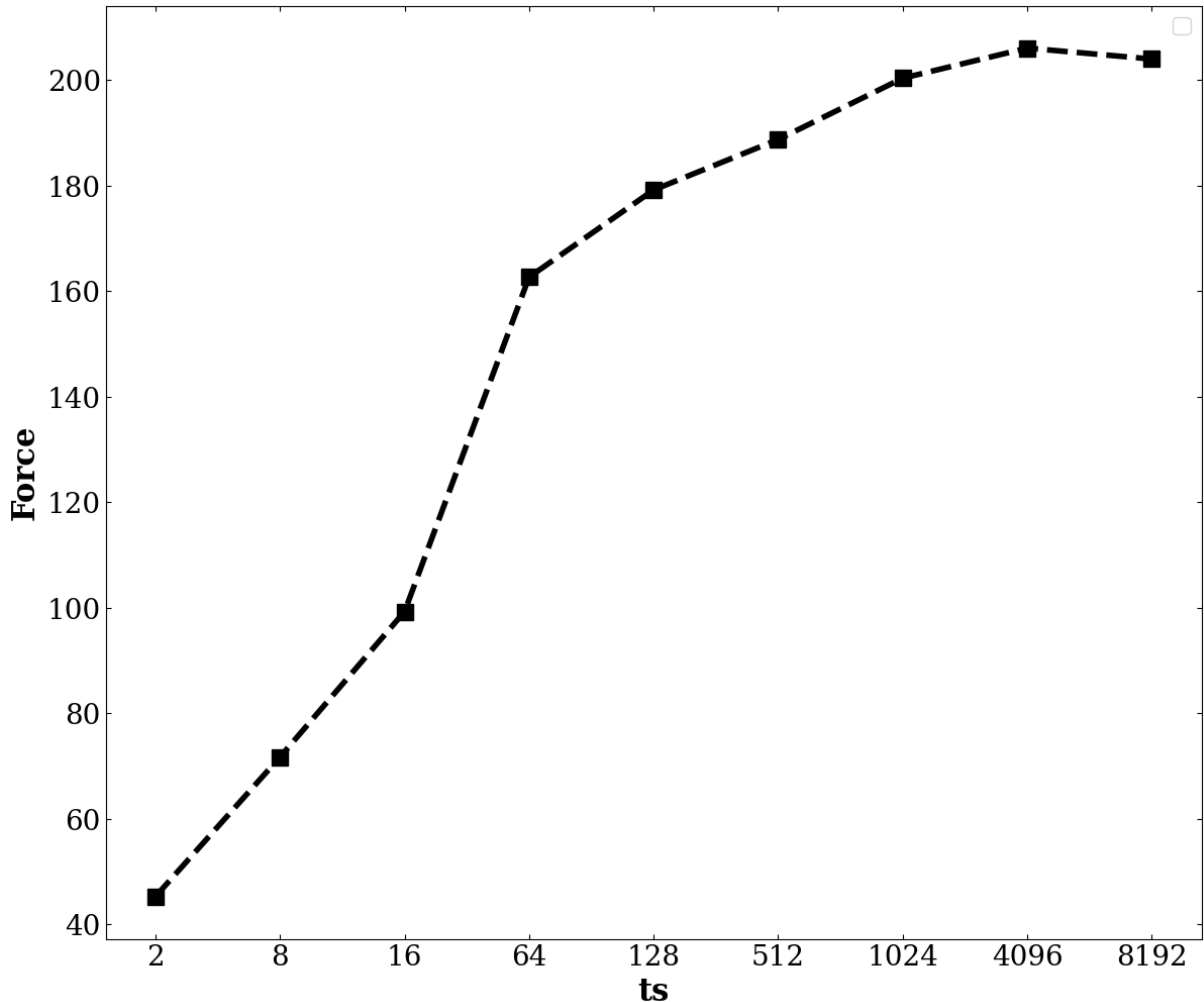


Fonte: Elaborado pelo autor.

partir do valor de 1024, a força parece, querer estabilizar. Esse resultado é coerente pois, mesmo que uma nova molécula seja agregada, permitir que ela vasculhe infinitamente a superfície não é garantia de aumento da densidade, pois a própria fibrila começa a ter menos espaços livres. Portanto, é esperado que para próximos valores de T_s , sua força de ruptura seja, em média, próxima a esses valores.

Ao realizarmos os procedimentos de estresse sobre a fibrila, observamos que, para uma dada força, ela removia sequencias de hastes de forma discreta. Esse processo foi muito semelhante ao que observamos na literatura para o processo de avalanche de sistemas diversos, bem como biológicos. Com isso, analisamos se a remoção de fibrilas caracterizava um processo regido por uma lei de potência.

Figura 20 – Força de ruptura em função do tempo de T_s . À medida que permitimos novas moléculas explorarem o agregado, vemos que isso aumenta a resistência da fibrila a tensão. Contudo, podemos verificar que a partir de certo valor $T_s = 1024$, a fibrila parece querer estabilizar sua força máxima suportada.



Fonte: Elaborado pelo autor.

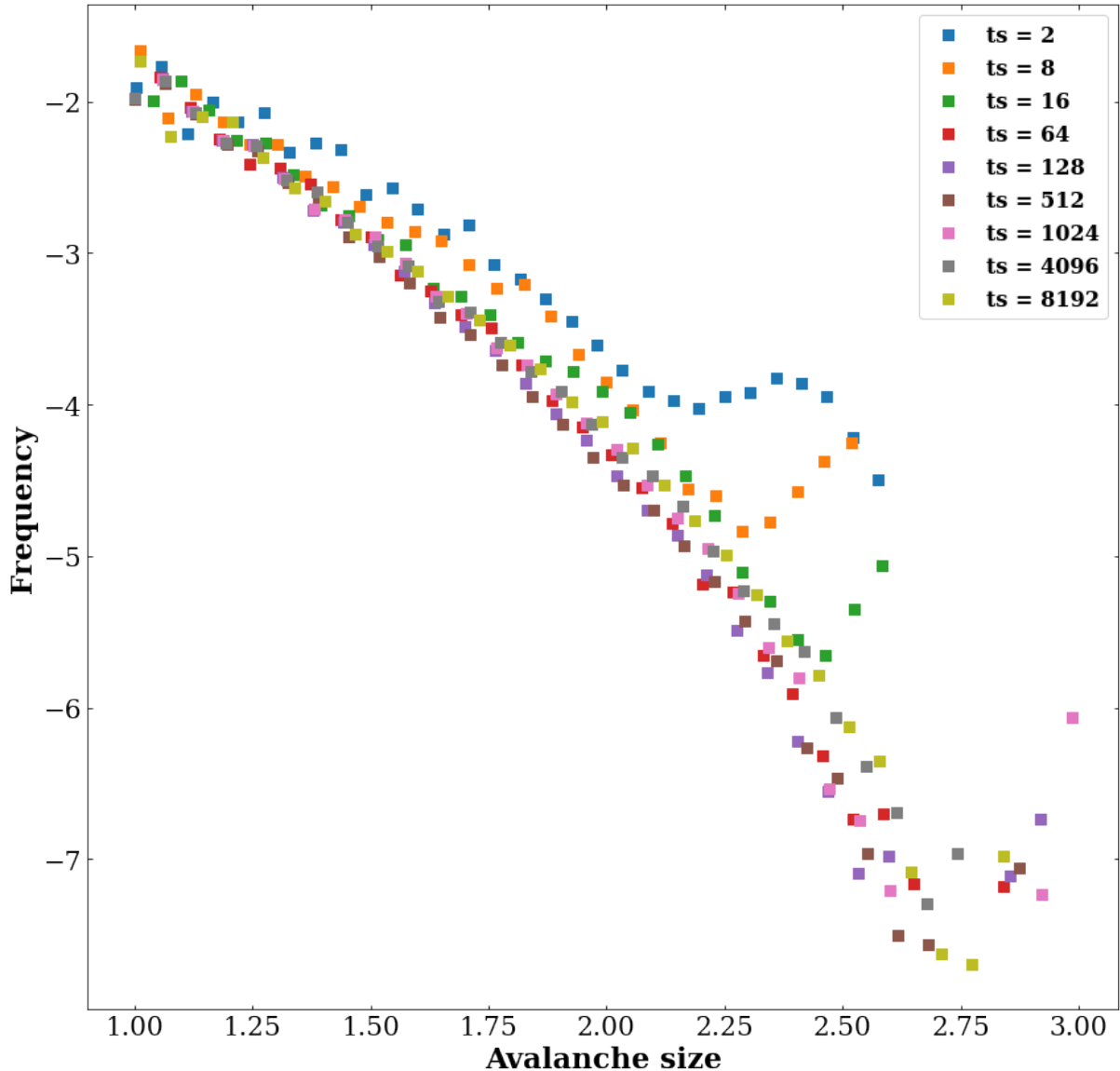
Para realizar essa verificação, determinamos alguns pontos-chaves:

1. As avalanches verificas seriam a quantidade de hastes removidas do agregado;
2. Pelo procedimento de remoção que definimos, uma mesma força podia remover quantidades diferentes de hastes, portanto, definimos como o tamanho para uma força como sendo a soma das remoções para aquela;
3. O tamanho das avalanches foi verificado para os todas as amostras de um mesmo valor de T_s .

Com isso em mente, usamos a Equação 2.3 em escala logarítmica de forma a obter o expoente característico da lei de escala como o coeficiente angular da nossa regressão linear. Na

Figura 21, temos o comportamento da distribuição das avalanches em função do seu tamanho para cada valor de T_s . Vemos claramente uma distinção entre o menor valor de T_s e o maior, apesar de com o aumento, a distinção ser entre as curvas ser menor.

Figura 21 – Frequência da ocorrência de avalanches em função do seu tamanho. Podemos observar que existem regimes bem separados de acordo com seu valor de T_s .



Fonte: Elaborado pelo autor.

Podemos observar que, a princípio, são avalanches de tamanhos menores que descrevem o processo de ruptura, contudo, à medida que aumentamos o T_s , identificamos que avalanches de tamanho maior ocorrem com uma menor frequência. Isso significa que, no processo de ruptura de uma fibrila, as menos compactas, baixo T_s , desprendem grandes blocos interligados até a ruptura. Para as de valor alto, ocorre o processo com avalanches menores até a

fibrila o rompimento.

Ao realizarmos a regressão para cada curvar, obtivemos os valores de expoente característico e R^2 apresentados na Tabela 2. Analisando os dados, encontramos que o expoente crítico varia de -1.90 até -2.55 , apesar dessa variação não ser grande, devida a ordem de grandeza das avalanches, temos uma transição de regimes bem clara. Contudo, como podemos observar pelo gráfico e na tabela, após os três primeiros valores de T_s , não temos regimes muito distintos entre si, o que nos leva a acreditar que eles são regidos pela mesma lei de potência.

Tabela 2 – Expoente característico e R^2 para cada valor de T_s obtidos com regressão linear das curvas de avalanche.

| T_s | γ | R^2 |
|-------|----------|-------|
| 2 | -1.90 | 0.98 |
| 8 | -2.03 | 0.99 |
| 16 | -2.26 | 0.99 |
| 64 | -2.48 | 0.99 |
| 128 | -2.53 | 0.99 |
| 512 | -2.55 | 0.99 |
| 1024 | -2.43 | 0.99 |
| 4096 | -2.40 | 0.99 |
| 8182 | -2.31 | 0.99 |

Fonte: Elaborada pelo autor.

4 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho, tínhamos como objetivo inicial estudar o processo de formação das fibrilas de colágeno. Para isso, utilizamos um algoritmo baseado em DLA para emular o comportamento das moléculas no processo de formação dessas estruturas. Ao adicionarmos um movimento adicional sobre a superfície do agregado, verificamos que o parâmetro T_s , o número de movimentos permitidos, era importante para o formato da fibrila.

Primeiramente, verificamos como o aumento do T_s afetava a estrutura do agregado. observamos que o aumento desse parâmetro tornava a fibrila mais densa e compacta, com leves variações no comprimento da fibrila. Nos também analisamos o efeito da regra de agregação no formato das fibrilas. Não observamos resultados suficientemente diferentes para as duas regras ao analisar a questão de densidade e comprimento. Por fim, os agregados gerados apresentavam comportamento linear na relação massa por distância as pontas.

Com isso, temos que o algoritmo implementado se mostrou capaz de gerar agregados com características similares as observadas em fibrilas reais. O parâmetro T_s parâmetro ser determinante para obtenção de fibrilas mais compactas como observadas na natureza.

Após analisarmos a morfologia das fibrilas, focamos em analisar as propriedades mecânicas dos agregados. Para isso, implementamos um modelo mecânico probabilístico de modo a entender os efeitos de tensão aplicada a fibrila. Novamente, variamos o parâmetro T_s de forma a entender seu papel nessa resistência da estrutura.

Iniciamos o estudo verificando como as hastes eram removidas da fibrila, verificando como a porcentagem do esqueleto ativo caia a medida que a força aumentava e como era o comportamento para diversos valores de T_s . Para valores baixos, a ruptura da fibrila ocorria com valores menores de força. A medida que aumentávamos o numero de passos da superfície de difusão, isso permitia a fibrila suportar maiores valores de tensão perdendo pouca massa do seu esqueleto ativo até o momento de ruptura. Nos também analisamos a relação do número de ligações rompidas com a força como um análogo da curva de *stress – strain*. Podemos perceber que o aumento do T_s também incrementa o número de ligações entre as moléculas, o que as torna mais resistentes a tração.

Para determinarmos a tensão máxima suportada, utilizamos uma média das forças e verificamos como esse valor variava com o T_s . A tensão máxima suportada cresce com esse parâmetro até um determinado ponto onde parece estabilizar. Esse mesmo comportamento foi observado ao verificarmos como a densidade do esqueleto ativo crescia com T_s . Com isso, acreditamos que o efeito do número de movimentos permitidos na superfície de difusão é diretamente proporcional a força máxima até um certo limite porque a própria fibrila não tem mais posições possíveis para se tornar mais densa. Desse modo, a medida que aumentamos T_s , ele não mais modificara a força máxima nem a densidade do agregado.

Durante os procedimentos, percebemos que o comportamento de remoção das fibrilas era semelhante a processos de avalanche. Dessa forma, verificamos se existia um comportamento em lei de escala que descrevia a ruptura das fibrilas de valores de T_s diferente. Dessa forma, encontramos valores de expoente característicos de -1.90 até -2.55 . O comportamento observado foi, a princípio, de crescimento do expoente, contudo, a medida que o parâmetro aumentava, não parece haver uma distinção tão clara dos diferentes regimes, o que nos leva a crer que sejam descritos pela mesma lei de potência.

Portanto, podemos concluir que, apesar do nosso agregado não possuir elasticidade, podemos utilizar um modelo mecânico para estudá-lo. Além disso, as fibrilas geradas possuem propriedades mecânicas interessantes como aumento da sua resistência em função de T_s até determinado limite e a ruptura ocorre mediante um processo de avalanche com regimes bem determinados.

A possibilidade de descrever estruturas complexas como as fibrilas de colágeno e estudar suas capacidades mecânicas abre muitas possibilidades de trabalhos visto que podemos explorar a estrutura de um objeto que se aproxima das fibrilas reais.

Durante as análises, percebemos que a estrutura das fibrilas, como as moléculas se ligam e com quem, pode ser mapeado em um grafo. Além disso, o processo de ruptura parece ser simplesmente quando uma rede deixa de ser percolante. Partindo dessas ideias, deve ser possível construir grafos dos esqueletos ativos e investigar, por exemplo, a distribuição de *betweenness*

centrality (PÓSFAI; BARABASI, 2016) e verificar se essas distribuições aparecem em redes já conhecidas da literatura.

Outro braço de pesquisa interessante seria a utilização desse modelo para problemas em uma escala mais macroscópica. O colágeno é uma molécula muito presente no corpo humano, diversos tecidos necessários a estrutura do corpo são compostos por fibrilas emaranhadas aleatoriamente. Para estudar esses modelos, é proposto uma representação dos tecidos como uma rede molas dispostas aleatoriamente e com coeficientes elásticos arbitrários (RITTER *et al.*, 2009). Uma abordagem que poderia ser implementada é a utilização da informação micro das fibrilas, como a tensão máxima suportada para substituir essa constante de mola arbitrária.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, T. **Fracture Mechanics**. Boca Raton: CRC Press, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9781315370293>. Acesso em: 14 jul. 2023.
- ARAÚJO, A. D.; MAJUMDAR, A.; PARAMESWARAN, H.; YI, E.; SPENCER, J. L.; NUGENT, M. A.; SUKI, B. Dynamics of enzymatic digestion of elastic fibers and networks under tension. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 108, n. 23, p. 9414–9419, maio 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1019188108>. Acesso em: 16 jul. 2023.
- FEDER, J. **Fractals**. New York: Springer US, 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2124-6>. Acesso em: 14 jul. 2023.
- FLOYD, C.; LEVINE, H.; JARZYNSKI, C.; PAPOIAN, G. A. Understanding cytoskeletal avalanches using mechanical stability analysis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 118, n. 41, out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2110239118>. Acesso em: 16 jul. 2023.
- GARCÍA-RUIZ, J. M.; OTÁLORA, F. Diffusion limited aggregation. the role of surface diffusion. **Physica A: statistical mechanics and its applications**, Elsevier BV, v. 178, n. 3, p. 415–420, nov. 1991. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0378-4371\(91\)90030-g](https://doi.org/10.1016/0378-4371(91)90030-g). Acesso em: 14 jul. 2023.
- GAUTIERI, A.; VESENTINI, S.; REDAELLI, A.; BUEHLER, M. J. Single molecule effects of osteogenesis imperfecta mutations in tropocollagen protein domains. **Protein Science**, Wiley, p. NA–NA, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pro.21>. Acesso em: 16 jul. 2023.
- HENRIKSEN, K.; KARSDAL, M. Type i collagen. *In*: **Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin**. Elsevier, 2016. p. 1–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809847-9.00001-5>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- MAYYA, A.; PRAVEEN, P.; BANERJEE, A.; RAJESH, R. Splitting fracture in bovine bone using a porosity-based spring network model. **Journal of The Royal Society Interface**, The Royal Society, v. 13, n. 124, p. 20160809, nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0809>. Acesso em: 15 jul. 2023.
- PARKINSON, J.; BRASS, A.; CANOVA, G.; BRECHET, Y. The mechanical properties of simulated collagen fibrils. **Journal of Biomechanics**, Elsevier BV, v. 30, n. 6, p. 549–554, jun. 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(96\)00151-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(96)00151-0). Acesso em: 14 jul. 2023.
- PARKINSON, J.; KADLER, K. E.; BRASS, A. Simple physical model of collagen fibrillogenesis based on diffusion limited aggregation. **Journal of Molecular Biology**, Elsevier BV, v. 247, n. 4, p. 823–831, abr. 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(05\)80157-3](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(05)80157-3). Acesso em: 14 jul. 2023.
- PÓSFAL, M.; BARABASI, A.-L. **Network Science**. Citeseer, 2016. Disponível em: <http://networksciencebook.com/>. Acesso em: 16 jul. 2023.
- RICARD-BLUM, S. The collagen family. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, Cold Spring Harbor Laboratory, v. 3, n. 1, p. a004978–a004978, dez. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>. Acesso em: 16 jul. 2023.

RITTER, M. C.; JESUDASON, R.; MAJUMDAR, A.; STAMENović, D.; BUCZEK-THOMAS, J. A.; STONE, P. J.; NUGENT, M. A.; SUKI, B. A zipper network model of the failure mechanics of extracellular matrices. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 106, n. 4, p. 1081–1086, jan. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0808414106>. Acesso em: 16 jul. 2023.

SILVER, F. H.; JAFFE, M.; SHAH, R. G. Structure and behavior of collagen fibers. In: **Handbook of Properties of Textile and Technical Fibres**. Elsevier, 2018. p. 345–365. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-101272-7.00011-0>. Acesso em: 16 jul. 2023.

WITTEN, T. A.; SANDER, L. M. Diffusion-limited aggregation. **Physical Review B**, American Physical Society (APS), v. 27, n. 9, p. 5686–5697, maio 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1103/physrevb.27.5686>. Acesso em: 14 jul. 2023.

ZAPPERI, S.; VESPIGNANI, A.; STANLEY, H. E. Plasticity and avalanche behaviour in microfracturing phenomena. **Nature**, Springer Science and Business Media LLC, v. 388, n. 6643, p. 658–660, ago. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/41737>. Acesso em: 15 jul. 2023.