



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

CALEBE DE ANDRADE ALVES

DINÂMICA DE DEGRADAÇÃO E
REPARAÇÃO DE FIBRAS ELÁSTICAS
SOB TENSÃO

FORTALEZA

2013

CALEBE DE ANDRADE ALVES

**DINÂMICA DE DEGRADAÇÃO E
REPARAÇÃO DE FIBRAS ELÁSTICAS
SOB TENSÃO**

Dissertação de Mestrado submetida à Co-
ordenação do Curso de Pós-Graduação em
Física, da Universidade Federal do Ceará,
como requisito parcial para a obtenção do
Título de Mestre em Física

Orientador: Prof. Ascânio Dias Araújo

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca do Curso de Física

A478d Alves, Calebe de Andrade.

Dinâmica de Degradação e Reparação de Fibras Elásticas sob Tensão /
Calebe de Andrade Alves. – Fortaleza, 2013.

70 f. : il. algumas color., enc.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Centro de
Ciências, Departamento de Física, Fortaleza, 2013.

Área de Concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador: Prof. Dr. Ascânio Dias Araújo.

1. Fibras Elásticas. 2. Enzimas. 3. Enfisema. I. Título.

CDD 677.55


CALEBE DE ANDRADE ALVES

**DINÂMICA DE DEGRADAÇÃO E REPARAÇÃO DE FIBRAS
ELÁSTICAS SOB TENSÃO**

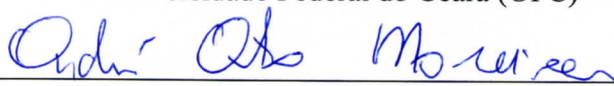
Dissertação de Mestrado -apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Física. Área de Concentração: Física da Matéria Condensada.

Aprovada em 14/03/2013 .

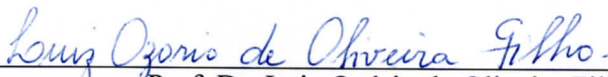
BANCA EXAMINADORA



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



Prof. Dr. André Auto Moreira
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr. Luiz Ozório de Oliveira Filho
Universidade Estadual do Vale do Acaraú (UVA/Sobral)

*Ao Senhor meu
Deus, que me
permitiu chegar até
aqui e fomenta no
meu coração o
desejo de chegar
mais longe. Aos
meus pais, Francisco
Orlando e Catarina
Maria, pelo amor e
apoio incondicionais.
Tudo o que eu tenho
devo a eles.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, pelo dom da vida e pelas conquistas nela realizadas;

Aos meus pais, Francisco Orlando e Catarina Maria, pelo apoio irrestrito;

Ao professor Dr. Ascânio Dias Araújo, por sua tão valiosa orientação durante o período em que tive a honra de ser seu aluno de Mestrado;

Aos professores Dr. André Auto Moreira e Dr. Luiz Ozório de Oliveira Filho, por terem aceitado participar da banca examinadora;

A todos os colegas do curso de Mestrado, que tornaram esses dois anos de curso muito mais agradáveis e nunca se recusam a ajudar uns aos outros.

Aos amigos e irmãos da Igreja Batista Ebenézer, da qual me alegro muito em fazer parte, pelos seus votos e orações.

À minha avó Francisca e aos meus tios Chico, Leirte, Bete, Ceci e a todos os outros, pelas palavras de incentivo que tanto me animam.

Finalmente, ao CNPQ pelo apoio financeiro.

RESUMO

A Matriz Extracelular, a estrutura biológica que sustenta as células em tecidos animais, é composta de fibras elásticas como colágeno e elastina. Sabe-se que a atividade enzimática desempenha papel fundamental na manutenção dessas fibras elásticas. O desequilíbrio entre destruição e reparo das fibras elásticas pode levar a doenças como fibrose e enfisema. Neste estudo, apresentamos um modelo simples para simular digestão enzimática e reparo de fibras sob tensão. A fibra é representada por uma cadeia de molas linearmente elásticas em série cercada por duas camadas de sítios ao longo dos quais partículas representantes de enzimas e fragmentos podem se difundir. Estas partículas podem se ligar e se desligar da fibra, simulando o processo de reação ao alterar a constante elástica local k por um fator multiplicativo, $k \rightarrow \gamma k$ ou $k \rightarrow k/\gamma$. Estuda-se a distribuição do número de visitas de partículas degradadoras e enrijecedoras às molas em função do tempo de difusão e a consequente variação da rigidez da fibra, sob diversas condições iniciais (parâmetros do modelo). Mostra-se que, devido a características não-lineares intrínsecas ao modelo, o efeito de degradação prevalece sobre o de enrijecimento ainda quando a concentração de agentes de ambos os tipos é a mesma. Não há relação entre o número de partículas degradadoras e enrijecedoras que garanta a estabilidade da constante elástica da fibra. Quanto um fator de anisotropia é incluído no modelo e o comportamento do sistema passa a depender da tensão aplicada à fibra, mostra-se que o aumento da tensão em geral contribui para o aumento da atividade enzimática. Este estudo poderá ajudar a entender a progressão da degradação de tecidos em doenças como enfisema e fibrose.

Palavras-chave: Fibras elásticas. Enzima. Enfisema. . .

ABSTRACT

Extracellular matrix, the biological structure that supports cells in animal tissue, is composed of elastic fibers such as collagen and elastin. It is known that enzymes activity plays an important role in maintenance of these elastic fibers. The imbalance between destruction and repair of the elastic fibers can lead to diseases such as fibrosis and emphysema. In this study, we present a simple model to simulate enzymatic digestion and repair of elastic fibers under tension. The fiber is represented by a chain of linearly elastic springs in series surrounded by two layers of sites along which particles representing enzymes and fragments can diffuse. These particles can binding-unbinding in the fiber simulating the reaction process by changing the local stiffness k by a multiplicative factor, $k \rightarrow \gamma k$ or $k \rightarrow k/\gamma$. We study the distribution of the number of visits of particles to the springs as function of time and the consequent change of the fiber stiffness, under different initial conditions (model parameters). We show that, due to non linearity of the model, the degradation effect prevails even when the concentrations of the two type of agents are the same. There is no relation between the number of degradative and rigidifying particles that guarantee that the fiber stiffness remains constant. When an anisotropy factor is included on the model and the system behaviour becomes dependent on the tension applied to the fiber, we show that the increase of tension in general contributes to the increase on enzymatic activity. We believe this study can help better understand progression of diseases such as emphysema and fibrosis.

Keywords: Elastic fibers. Enzyme. Emphysema. . .

LISTA DE FIGURAS

1	Função Densidade de Probabilidade para a distribuição normal $X \sim N(\mu, \sigma^2)$	p. 16
2	Dispositivo de Galton usado para demonstrar a emergência da distribuição normal num movimento aleatório [4]	p. 18
3	Função Densidade de Probabilidade para a distribuição lognormal $X \sim \Lambda(\mu = 0, \sigma^2 = 1)$	p. 20
4	Dispositivo de Kapteyn usado para mostrar o surgimento de uma distribuição lognormal [4].	p. 21
5	À esquerda: Histograma das variáveis $X \sim U(0.5, 1.05)$; À direita: Histograma cumulativo das médias harmônicas $H = n(\sum_i \frac{1}{X_i})^{-1}$	p. 23
6	À esquerda: Histograma das variáveis $X \sim N(1.0, 0.09)$; À direita: Histograma cumulativo das médias harmônicas $H = n(\sum_i \frac{1}{X_i})^{-1}$	p. 24
7	Densidade de probabilidade $f_k(x)$ das variáveis X_k e distribuição prevista para $\sum_k 1/X_k$ quando as variáveis X são distribuídas normalmente com $\mu = 1.0$ e $\sigma = 1.0$	p. 27
8	Densidade de probabilidade $f_k(x)$ das variáveis X_k e distribuição prevista para $\sum_k 1/X_k$ quando as variáveis X são distribuídas normalmente com $\mu = 2.0$ e $\sigma = 1.0$	p. 27
9	Densidade de probabilidade $f_k(x)$ das variáveis X_k e distribuição prevista para $\sum_k 1/X_k$ quando as variáveis X são distribuídas normalmente com $\mu = 4.0$ e $\sigma = 1.0$	p. 27
10	Probabilidade $p(k > 1)$ de que uma mola esteja enrijecida. As constantes elásticas k das molas são escolhidas com probabilidade normal $N(\mu, \sigma^2)$	p. 29
11	Probabilidade $P(K > \frac{1}{n})$ de que a cadeia de molas esteja enrijecida. A cadeia é formada por molas cujas constantes elásticas são escolhidas com probabilidade normal $N(\mu, \sigma^2)$	p. 30

12	Componentes da matriz extracelular [11]. (A) Molécula de proteoglicano vista sob duas perspectivas. 1: Núcleo protéico. 2: Glicosaminoglicanos. 3: Proteínas de ligação. (B) Relações entre várias moléculas da matriz extracelular. 4: Proteoglicano agregado a ácido hialurônico. 5: Fibrilas de colágeno. 6: Ácido hialurônico. 7: Proteoglicano na substância-base.	p. 32
13	Elementos frequentemente usados em modelos de parâmetros concentrados. (A) Mola hookeana. (B) Amortecedor viscoso. (C) Elemento contrátil. (D) Elemento de permeabilidade.	p. 34
14	O modelo de Araújo.	p. 36
15	Probabilidade de ligação p_{on} definida pela equação 3.1 e probabilidade de difusão $p_d = (1 - p_{on})/2$ em função do número de visitas n recebidas pela mola.	p. 38
16	Distribuição $P(k)$ das constantes elásticas k das molas para a força aplicada de $F = 0.1$. Os parâmetros usados são $\Delta p = 0.2$ e $p_{off}=0.5$	p. 39
17	Desvio padrão médio $\langle \sigma_k \rangle$ das constantes elásticas das molas em função do tempo.	p. 40
18	Constante elástica média da fibra $\langle K \rangle$ como função do tempo de difusão para diferentes valores de $F=0.1, 0.5, 2.5$ e $N = 256, 512$ com $\Delta p = 0.2$ e $p_{off} = 0.5$	p. 41
19	Número médio de visitas à mola m após $T = 10^4$ passos de tempo. As partículas foram liberadas em posições regulares ao longo da cadeia: dez partículas degradadoras nas posições 0, 100, ..., 900, e dez partículas regeneradoras nas posições 50, 150, ..., 950.	p. 45
20	Número médio de visitas à mola m após $T = 10^4$ passos de tempo. Dez partículas degradadoras e dez partículas enrijecedoras foram liberadas em posições aleatórias ao longo da cadeia.	p. 46
21	Distribuição do número de visitas às molas quando $N_D = 100$ partículas são liberadas numa cadeia de $M = 1000$ molas, depois de $T = 10^5$ passos de tempo.	p. 47

22	Distribuições dos números de visitas às molas considerando diferentes instantes de tempo. A linha contínua corresponde à distribuição de visitas degradadoras e a linha azul tracejada, de visitas enrijecedoras. Da esquerda para a direita, as curvas representam os instantes de tempo $T = 40.000$, $T = 80.000$, $T = 120.000$, $T = 160.000$ e $T = 200.000$. O sistema é formado por $M = 1000$ molas e o fator de anisotropia Δp é zero.	p. 50
23	Distribuições dos valores de α para as molas, depois dos instantes de tempo $T = 40.000$, $T = 80.000$, $T = 120.000$, $T = 160.000$ e $T = 200.000$. O sistema é formado por $M = 1000$ molas e o fator de anisotropia Δp é zero.	p. 51
24	Média μ_α da distribuição de α versus tempo de difusão, quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras. As curvas obtidas atestam que a média é uma função linear com o tempo, em que os coeficientes angulares dependem linearmente do número de partículas regeneradoras N_R	p. 52
25	Gráfico em escala duplo-logarítmica da variância σ_α^2 da distribuição de α versus tempo de difusão, quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras. A relação é uma lei de potência do tempo, mas nenhuma correlação com N_R foi encontrada.	p. 52
26	Valor de $\langle K \rangle$ obtido pela equação 4.15 para dois valores de γ	p. 55
27	Constante elástica média da fibra em função do tempo de difusão para quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 0, 20, 40, 80$ e 100 partículas regeneradoras no sistema. A constante elástica foi normalizada em relação ao valor inicial $K_0 = K/M = 0.001$. A escala do eixo y é logarítmica, enquanto a do eixo x é linear.	p. 56
28	Constante elástica média da fibra em função do tempo de difusão para quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100, 110, 120, 130$ e 140 partículas regeneradoras no sistema. A constante elástica foi normalizada em relação ao valor inicial $K_0 = K/M = 0.001$. A escala do eixo y é logarítmica, enquanto a do eixo x é linear.	p. 57

29	Constante elástica média da fibra em função do tempo de difusão para quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100, 110, 120, 130$ e 140 partículas regeneradoras no sistema. A constante elástica foi normalizada em relação ao valor inicial $K_0 = K/M = 0.001$. A escala do eixo y é logarítmica, enquanto a do eixo x é linear.	p. 58
30	Variância das constantes elásticas das molas versus tempo de difusão obtida pelas simulações numéricas.	p. 59
31	Gráficos da função $f(t) = e^{at+bt^\beta} (e^{bt^\beta} - 1)$. Os parâmetros a e b escolhidos foram $b = 0.0115(\ln \gamma)^2$ e $a = 2 \cdot 0.00019(100 - N_R)(\ln \gamma)$	p. 61
32	Distribuição do número de visitas às molas quando $N_D = 100$ partículas são liberadas numa cadeia de $M = 1000$ molas, depois de $T = 10^5$ passos de tempo. O fator de anisotropia é $\Delta p = 0.2$ e a tensão aplicada é $F = 2.5$	p. 62
33	Distribuições dos números de visitas às molas quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100$ partículas enrijecedoras. A linha contínua é a distribuição do número de visitas degradadoras e a linha azul tracejada, de visitas enrijecedoras. Da esquerda para a direita, as curvas correspondem aos instantes de tempo $T=40.000$, $T=80.000$, $T=120.000$, $T=160.000$ e $T=200.000$. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 2.5$	p. 63
34	Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 0.1$	p. 64
35	Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 0.5$	p. 64
36	Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 1.0$	p. 65
37	Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 2.5$	p. 65

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	p. 13
2	FUNDAMENTOS MATEMÁTICOS	p. 15
2.1	Variáveis Normais	p. 15
2.2	Variáveis Lognormais	p. 18
2.3	Propriedades da Média Harmônica	p. 22
3	MODELOS BIOLÓGICOS	p. 31
3.1	A matriz extracelular e a fibra elástica	p. 31
3.2	Modelos mecânicos de sistemas biológicos	p. 33
3.3	Modelos de tecidos biológicos	p. 35
3.4	O modelo de Araújo	p. 36
4	RESULTADOS NUMÉRICOS	p. 44
4.1	Caso isotrópico	p. 44
4.1.1	Número de visitas às molas	p. 44
4.1.2	Quando o número de partículas degradadoras e enrijecedoras é o mesmo	p. 53
4.1.3	Constante elástica da fibra versus tempo de difusão	p. 55
4.1.4	Variância das constantes elásticas das molas	p. 58
4.2	Caso anisotrópico	p. 62
5	CONCLUSÃO	p. 66

1 INTRODUÇÃO

As fibras elásticas, feixes de proteínas encontradas na matriz extracelular, conferem aos tecidos conjuntivos a elasticidade necessária para que possam atuar em diversas funções em organismos animais. Fibras elásticas são encontradas na pele, pulmões, artérias, veias, cartilagens elásticas, tecidos fetais, dentre muitas outras estruturas.

Por sua importância em tantas funções, fibras elásticas têm atraído atenção de físicos logo que métodos computacionais e matemáticos começaram a ser usados para modelar sistemas biológicos. Vários tipos de modelos são usados para esse fim, em uma, duas ou três dimensões, e empregando métodos tão diversos quanto percolação e autômatos celulares.

Neste trabalho, estudamos um modelo mecânico simples que simula uma fibra e a manutenção da sua integridade elástica. O modelo é constituído de uma cadeia de molas em série e partículas que interagem com as molas, aumentando ou diminuindo sua constante elástica. Este processo simula os fenômenos de degradação e restauração das molas presentes no processo de manutenção das fibras elásticas nos vários órgãos animais. Aqui estamos particularmente interessados no comportamento de fibras que constituem o pulmão. Neste caso o fenômeno do enfraquecimento ou enrijecimento pode levar ao enfisema ou fibrose. Acredita-se que o desenvolvimento destas doenças estão fortemente relacionados com algum desbalanço que ocorre neste processo de manutenção das fibras que compõem este órgão. Portanto, o presente trabalho surge como uma alternativa de se tentar modelar em quais circunstâncias este processo de manutenção atinge o equilíbrio, ou seja, a fibra preserva a sua elasticidade. Mostraremos que, apesar de sua simplicidade conceitual, o modelo apresenta características não triviais devido à presença de não-linearidade no cálculo da média harmônica, que é a forma pela qual se obtém a constante elástica de uma cadeia de molas em série.

O trabalho está dividido da seguinte forma: o segundo capítulo introduz alguns conceitos matemáticos básicos importantes na interpretação dos resultados obtidos pelas

simulações numéricas. O terceiro capítulo descreve brevemente o sistema biológico da matriz extracelular e alguns dos modelos que têm sido usados para estudá-lo; também descreve completamente o modelo estudado no trabalho. No quarto capítulo são mostrados os resultados obtidos pelas simulações numéricas realizadas. Finalmente, o último capítulo traz conclusões e perspectivas para investigações futuras.

2 FUNDAMENTOS MATEMÁTICOS

Neste capítulo se apresentam alguns conceitos matemáticos que se revelam importantes na análise do modelo investigado. Como se mostra nos capítulos posteriores, aparecem nos resultados dois tipos de variáveis definidas por sua distribuição de probabilidade: variáveis normais, típicas de eventos em que há soma de um grande número de termos, e variáveis lognormais, comuns em eventos multiplicativos. Cada um destes dois tipos de variáveis é assunto de uma seção do capítulo. Numa terceira seção se analisam algumas propriedades da média harmônica que também se mostram úteis na compreensão do comportamento do sistema em estudo.

2.1 Variáveis Normais

Diz-se que a variável aleatória X é uma variável gaussiana, ou normal, se a função densidade de probabilidade de X é

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\mu)^2/2\sigma^2}, \quad (2.1)$$

isto é, se a probabilidade de que X assuma um valor entre x_1 e x_2 é dada por

$$P\{x_1 \leq X \leq x_2\} = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{x_1}^{x_2} e^{-(x-\mu)^2/2\sigma^2} dx. \quad (2.2)$$

Neste caso, os parâmetros μ e σ^2 são, respectivamente, a média e a variância de X . Para denotar que X é uma variável normal com média μ e variância σ^2 , frequentemente se utiliza a notação

$$X \sim N(\mu, \sigma^2).$$

A curva da função $f(x)$ tem a conhecida forma de sino mostrada na figura 1. Se uma variável é normal com média μ e variância σ^2 , a curva da distribuição de frequências de X se assemelha à da figura.

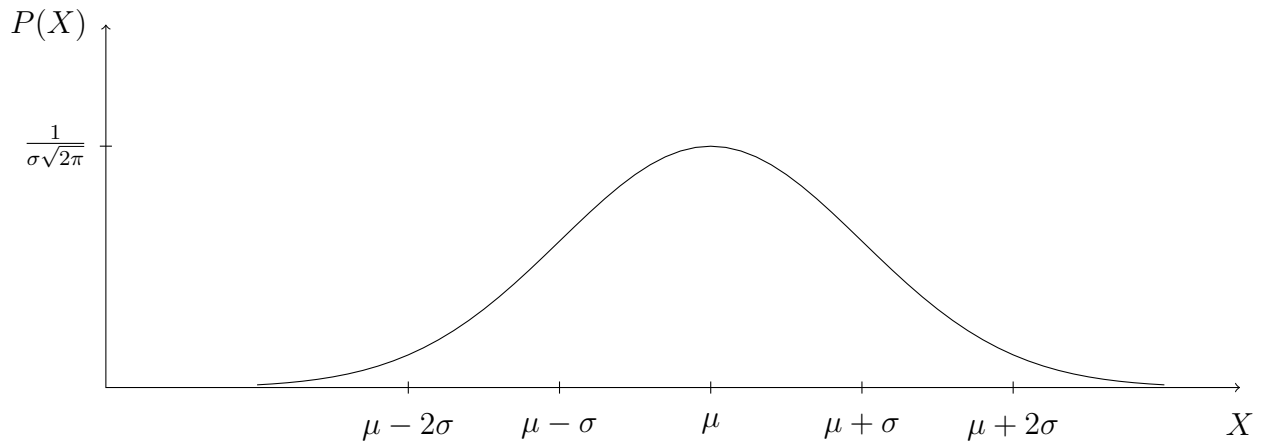


Figura 1: Função Densidade de Probabilidade para a distribuição normal $X \sim N(\mu, \sigma^2)$.

Observa-se empiricamente que muitos fenômenos aleatórios obedecem, pelo menos aproximadamente, à distribuição de probabilidade normal. Alguns exemplos são a distribuição de alturas na população masculina, de velocidades das moléculas de um gás em qualquer direção, e de erros feitos na medição de uma quantidade física [1].

A base teórica que justifica a onipresença da distribuição normal em fenômenos aleatórios é o Teorema do Limite Central, que pode ser enunciado como segue: Seja X_1, X_2, \dots uma sequência de variáveis aleatórias mutuamente independentes e com distribuição comum. Se a média $E(X_k) = \mu$ e a variância $\text{Var}(X_k) = \sigma^2$ são finitas e se

$$S_n = X_1 + X_2 + \dots + X_n,$$

então a distribuição de

$$\frac{S_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}}$$

tende para a distribuição normal padrão $N(\mu = 0, \sigma^2 = 1)$ quando n tende a infinito. Isto é, para $-\infty < a < \infty$,

$$P \left\{ \frac{X_1 + \dots + X_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}} \leq a \right\} \rightarrow \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^a e^{-x^2/2} dx \quad \text{se } n \rightarrow \infty.$$

O Teorema do Limite Central também justifica o fato de a distribuição normal ser a solução do Problema do Passeio Aleatório Simples (*Simple Random Walk*), que em uma dimensão pode ser assim descrito: Uma partícula encontra-se inicialmente na posição $x = 0$ e a cada passo de tempo move-se uma unidade de comprimento para a direita com probabilidade p ou uma unidade de comprimento para a esquerda com probabilidade $q = 1 - p$. Procura-se a probabilidade de que, após N passos de tempo, a partícula se encontre na posição x .

Dadas essas regras, a partícula alcançará a posição x se, dentre os N passos que percorreu, n tiverem sido para a direita e $n - x$ para a esquerda, qualquer que seja n inteiro. Existem $\binom{N}{n}$ maneiras pelas quais a partícula pode fazer isso, e cada uma delas ocorre com probabilidade $p^n q^{n-x}$. Desta maneira, a probabilidade $P_N(x)$ de que a partícula esteja na posição x após N passos é simplesmente

$$P_N(x) = \binom{N}{n} p^n q^{n-x}, \quad (2.3)$$

ou, levando em conta que o número total de passos é $N = n + (n - x)$ e que $p + q = 1$,

$$P_N(x) = \binom{N}{\frac{N+x}{2}} p^{\frac{N+x}{2}} (1-p)^{\frac{N-x}{2}}. \quad (2.4)$$

A relação 2.4 é válida para o caso de N e x terem a mesma paridade. Caso tenham paridades opostas, a probabilidade $P_N(x)$ é nula, pois é impossível que após um número par de passos a partícula esteja numa posição x ímpar, e vice-versa.

É possível mostrar por métodos elementares [2] que quando o número de passos N é grande, a solução para o problema do Random Walk Simples se aproxima de uma distribuição normal com média $\mu = (p-q)N$ e variância $\sigma^2 = 4Npq$, isto é, a probabilidade binomial 2.4 tende para

$$P_N(x) = \frac{1}{\sqrt{8\pi Npq}} e^{-[x-N(p-q)]^2/8Npq}, \quad (2.5)$$

quando N é grande o bastante.

Alternativamente, a solução do problema do Movimento Aleatório Simples pode ser encontrada por uma aplicação específica da formulação muito mais ampla dada pelo Teorema do Limite Central já enunciado. Os termos da sequência X_1, X_2, \dots são iguais a 1 ou -1 , e correspondem aos passos para a direita e para a esquerda, respectivamente. A soma S_n corresponde ao deslocamento da partícula depois de ter dado n passos.

Um dispositivo mecânico foi concebido por Francis Galton (1822-1911) para demonstrar a emergência da distribuição normal em um movimento aleatório [3]. Consiste num tabuleiro vertical cravejado de pinos triangulares dispostos como mostra a figura 2. Pequenas partículas esféricas são soltas no topo da máquina e saltam aleatoriamente para a direita ou para a esquerda ao quicar nos pinos, até que são coletadas em compartimentos na parte inferior do dispositivo. As alturas das colunas geradas pelo acúmulo de partículas determinam uma figura que se aproxima de uma curva normal.

A distribuição normal possui a seguinte propriedade interessante: A soma de variáveis

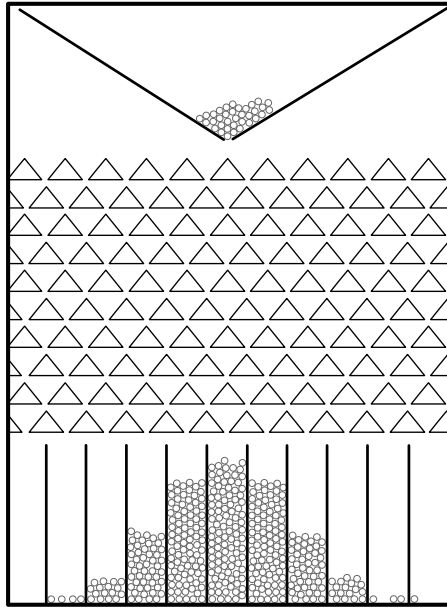


Figura 2: Dispositivo de Galton usado para demonstrar a emergência da distribuição normal num movimento aleatório [4]

normais independentes X_1, X_2, \dots, X_n é uma variável normal com média igual à soma das médias das variáveis X_i e variância igual à soma das variâncias de X_i :

$$X_i \sim N(\mu_i, \sigma_i^2) \rightarrow X_1 + X_2 + \dots + X_n \sim N(\mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_n, \sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \dots + \sigma_n^2) \quad (2.6)$$

Mais geralmente, pode-se mostrar [5] que qualquer combinação linear das variáveis X_i é uma variável normal. Simbolicamente, tem-se:

$$X_i \sim N(\mu_i, \sigma_i^2) \rightarrow a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots + a_n X_n \sim N(a_1 \mu_1 + a_2 \mu_2 + \dots + a_n \mu_n, a_1^2 \sigma_1^2 + a_2^2 \sigma_2^2 + \dots + a_n^2 \sigma_n^2) \quad (2.7)$$

2.2 Variáveis Lognormais

A distribuição lognormal pode ser definida como a distribuição de uma variável cujo logaritmo obedece à lei normal de probabilidade. Assim, X é uma variável lognormal se $Z = \ln X$ é normal. É possível mostrar, através de uma mudança de variáveis, que a função densidade de probabilidade da distribuição lognormal é dada por:

$$f(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(\ln x - \mu)^2 / 2\sigma^2}. \quad (2.8)$$

Se a variável Z é normal com média μ e variância σ^2 , $X = e^Z$ é lognormal. Frequentemente se usa a simbologia

$$X = \Lambda(\mu, \sigma^2),$$

para denotar que a variável X é definida a partir da variável normal $Z \sim N(\mu, \sigma^2)$ por $X = e^Z$.

Deve-se chamar atenção para o fato de que μ e σ^2 não coincidem com a média e a variância da variável X . Em vez disso, a média de X é:

$$E[X] = \int x f(x) dx = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_0^\infty e^{-(\ln x - \mu)^2 / 2\sigma^2} dx. \quad (2.9)$$

Fazendo a mudança de variáveis $y = \ln x$ temos:

$$E[X] = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^\infty e^{-(y-\mu)^2 / 2\sigma^2} e^y dy. \quad (2.10)$$

Usando a relação [6]

$$\int_{-\infty}^\infty e^{-p^2 x^2 \pm qx} dx = e^{q^2 / 4p^2} \frac{\sqrt{\pi}}{p}, \quad (2.11)$$

encontramos:

$$E[X] = e^{\mu + \sigma^2 / 2}. \quad (2.12)$$

Já a variância de X é calculada por:

$$\text{Var}[X] = \int x^2 f(x) dx - \left(\int x f(x) dx \right)^2 = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int x e^{-(\ln x - \mu)^2 / 2\sigma^2} dx - \left(e^{\mu + \sigma^2 / 2} \right)^2. \quad (2.13)$$

Fazendo novamente a substituição $y = \ln x$, temos:

$$\text{Var}[X] = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^\infty e^{-(y-\mu)^2 / 2\sigma^2} e^{2y} dy - \left(e^{\mu + \sigma^2 / 2} \right)^2, \quad (2.14)$$

e usando mais uma vez a relação 2.11, encontramos:

$$\text{Var}[X] = e^{\sigma^2 + 2\mu} (e^{\sigma^2} - 1). \quad (2.15)$$

Desta maneira, a média e a variância de uma variável lognormal $X \sim \Lambda(\mu, \sigma^2)$ são respectivamente $e^{\mu + \sigma^2 / 2}$ and $e^{\sigma^2 + 2\mu} (e^{\sigma^2} - 1)$.

A curva da função densidade de probabilidade da distribuição $\Lambda(\mu = 0, \sigma^2 = 1)$ é mostrada na figura 3.

Algumas ocorrências da distribuição lognormal na natureza são as abundâncias relativas de espécies animais, intervalos de períodos latentes de doenças infecciosas e distribuição de fontes minerais na crosta terrestre [4].

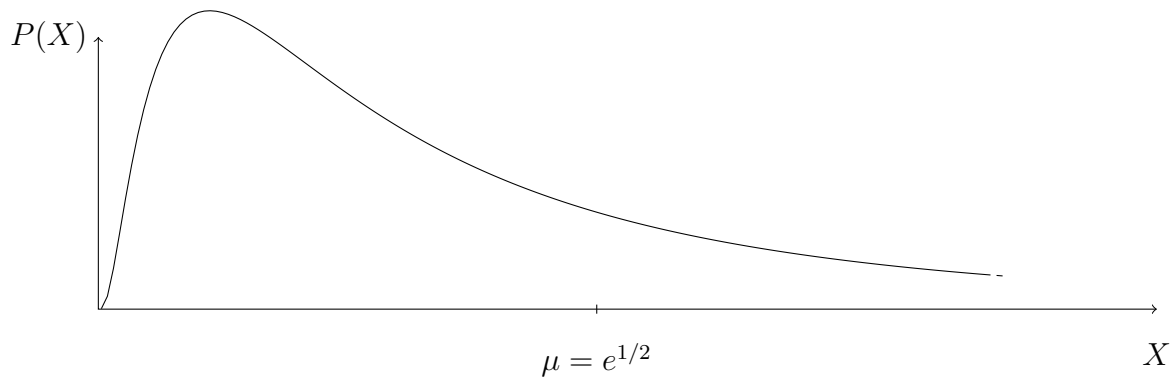


Figura 3: Função Densidade de Probabilidade para a distribuição lognormal $X \sim \Lambda(\mu = 0, \sigma^2 = 1)$.

Se X_1, X_2, \dots, X_n variáveis aleatórias positivas independentes e

$$T_n = \prod_{j=1}^n X_j,$$

então, naturalmente,

$$\ln T_n = \sum_{j=1}^n \ln X_j.$$

Se as variáveis independentes $\ln X_j$ são tais que o Teorema do Limite Central possa se aplicar, então a distribuição normalizada de $\ln T_n$ tende para a distribuição normal quando n tende para o infinito, e assim a distribuição de T_n , no limite, será lognormal [7]. Desta forma, a distribuição lognormal aparece naturalmente como o produto de várias variáveis positivas independentes, do mesmo modo que a distribuição normal emerge da soma de muitas variáveis independentes.

Para mostrar que distribuições assimétricas poderiam emergir de causas naturais, Kapteyn (1851-1922) construiu um dispositivo análogo ao de Galton, que resultava numa distribuição normal. O aparato de Kapteyn usa pinos em formato de triângulos escalenos. Se a distância da aresta esquerda do tabuleiro até a ponta do primeiro obstáculo é x_m , as quinas de baixo do primeiro triângulo são $x_m \cdot c$ e x_m/c (ignorando o espaço necessário para permitir que a partícula passe entre os obstáculos). Assim, a partícula chega ao vértice superior do triângulo da próxima fileira em $X = x_m \cdot c$ ou em $X = x_m/c$ com igual probabilidade. Na segunda fileira e também nas seguintes, os triângulos com vértice superior à distância x da borda esquerda do tabuleiro têm as quinas de baixo em $x \cdot c$ e x/c . Assim, a posição horizontal da partícula é multiplicada a cada fileira por uma variável aleatória que pode assumir os dois valores c e $1/c$ com igual probabilidade.

Os compartimentos que captam as partículas na extremidade inferior do tabuleiro são

mais largos quanto mais à direita estiverem e assim a altura das partículas acumuladas produz um histograma enviesado para a esquerda. Para um número grande de fileiras, as alturas se aproximam de uma distribuição lognormal.

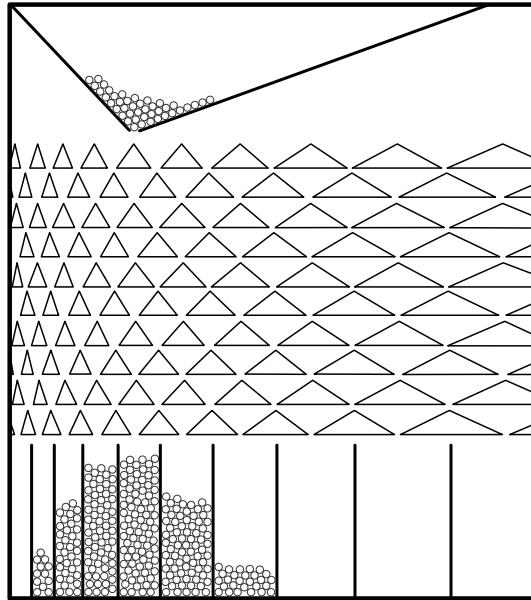


Figura 4: Dispositivo de Kapteyn usado para mostrar o surgimento de uma distribuição lognormal [4].

2.3 Propriedades da Média Harmônica

A média harmônica de uma sequência de variáveis x_1, x_2, \dots, x_n é definida como o recíproco da média dos recíprocos das variáveis x_i :

$$H(x_1, x_2, \dots, x_n) = \left[\frac{1}{n} \left(\frac{1}{x_1} + \frac{1}{x_2} + \dots + \frac{1}{x_n} \right) \right]^{-1} = \frac{n}{\frac{1}{x_1} + \frac{1}{x_2} + \dots + \frac{1}{x_n}}. \quad (2.16)$$

Já para uma distribuição contínua $f(x)$, se utiliza a definição

$$H = E \left[\frac{1}{X} \right]^{-1} = \left[\int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{x} f(x) dx \right]^{-1}. \quad (2.17)$$

Exceto pelo fator n , a média harmônica é o cálculo pelo qual se obtém a constante elástica de uma cadeia de molas conectadas em série e submetida a uma tensão F . A massa das molas é considerada desprezível, e portanto todas elas estão sujeitas à mesma força F . A constante elástica equivalente K da cadeia de molas é:

$$K = \frac{F}{x_1 + x_2 + \dots + x_n}, \quad (2.18)$$

onde x_i é a elongação da mola i , dada por

$$x_i = \frac{F}{k_i} \quad (2.19)$$

Substituindo uma equação na outra, temos:

$$K = \frac{F}{F/k_1 + F/k_2 + \dots + F/k_n} = \frac{1}{1/k_1 + 1/k_2 + \dots + 1/k_n} = \frac{H(k_1, k_2, \dots, k_n)}{n}. \quad (2.20)$$

Uma questão que surge naturalmente é como a média harmônica H se relaciona com as variáveis individuais x_i . Para o sistema de molas, objeto de estudo deste trabalho, isso é importante para se compreender como as constantes elásticas das molas contribuem para o valor da constante elástica da cadeia da qual fazem parte. Por simplificação, daqui em diante vamos considerar uma mola *enrijecida* se sua constante elástica for maior que 1 e *enfraqecida* se for menor que 1. Uma cadeia com n molas em série será considerada *enrijecida* se sua constante elástica for $K > 1/n$ e *enfraqecida* se $K < 1/n$. Procuramos responder à seguinte pergunta específica: Que fração de molas devem estar *enrijecidas*, e quão *enrijecidas* devem estar, para que a cadeia esteja necessariamente *enrijecida*?

É claro que, se todas as molas estiverem *enrijecidas*, a cadeia estará necessariamente *enrijecida*. Da mesma forma, se todas as molas estiverem *enfraqecidas*, a cadeia também

estará enfraquecida. Essas observações seguem imediatamente das relações

$$k_i > 1, \forall i \Rightarrow \sum_{i=1}^n \frac{1}{k_i} < \frac{n}{1} \Rightarrow K = \left(\sum_{i=1}^n \frac{1}{k_i} \right)^{-1} > \frac{1}{n}, \quad (2.21)$$

e

$$k_i < 1, \forall i \Rightarrow \sum_{i=1}^n \frac{1}{k_i} > \frac{n}{1} \Rightarrow K = \left(\sum_{i=1}^n \frac{1}{k_i} \right)^{-1} < \frac{1}{n}. \quad (2.22)$$

No entanto, quando há na cadeia molas enrijecidas e molas enfraquecidas, o problema deixa de ter uma solução trivial. A fração de molas que devem estar enrijecidas para garantir que a cadeia esteja enrijecida depende, naturalmente, da distribuição das constantes elásticas das molas. O resultado será diferente se essa distribuição for uniforme ou gaussiana, por exemplo.

Experimentos numéricos simples foram feitos para elucidar a questão. Numa primeira simulação, foram geradas $n = 1000$ variáveis aleatórias X distribuídas uniformemente no intervalo $[0.5, 1.5]$ (isto se indica por $X \sim U(0.5, 1.5)$). Um histograma dos valores de X está do lado esquerdo da figura ??, mostrando que qualquer número dentro do intervalo indicado tinha de fato aproximadamente a mesma chance de ser escolhido. A média harmônica H_n das variáveis X foi registrada, e isso foi repetido para 10^6 realizações. O lado direito da figura ?? mostra o histograma cumulativo normalizado dos valores de H obtidos.

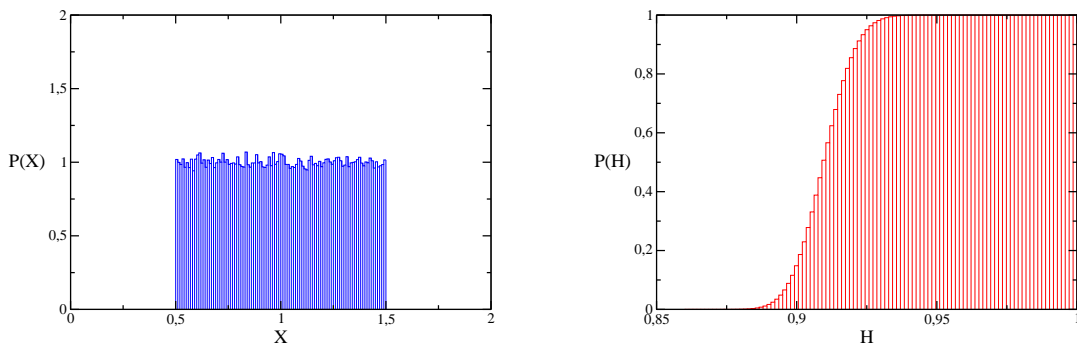


Figura 5: À esquerda: Histograma das variáveis $X \sim U(0.5, 1.05)$; À direita: Histograma cumulativo das médias harmônicas $H = n(\sum_i \frac{1}{X_i})^{-1}$.

Se as constantes elásticas das molas forem escolhidas uniformemente no intervalo $[0.5, 1.5]$, naturalmente cerca de 50% delas estarão enrijecidas. No entanto, a probabilidade de que a cadeia de molas esteja enrijecida é zero. Como mostra o lado direito da figura 6, todos os valores de H obtidos pela simulação descrita foram menores que 1, o que representa cadeias enfraquecidas.

Em outro experimento numérico, foram geradas $n = 1000$ variáveis aleatórias gaussianas X com média $\mu = 1.0$ e desvio padrão $\sigma = 0.3$ (isto é indicado por $X \sim N(1.0, 0.09)$). Para isso utilizou-se o método de Box-Muller [7]. Este valor para σ foi escolhido de modo a não permitir valores negativos para que as variáveis X pudessem representar constantes elásticas. Calculava-se a média harmônica H para os valores gerados de X e repetia-se o procedimento 10^6 vezes. Um histograma dos valores de X é mostrado no lado esquerdo da figura 6. Do lado direito da figura 6 mostra-se o histograma cumulativo normalizado dos valores de H obtidos.

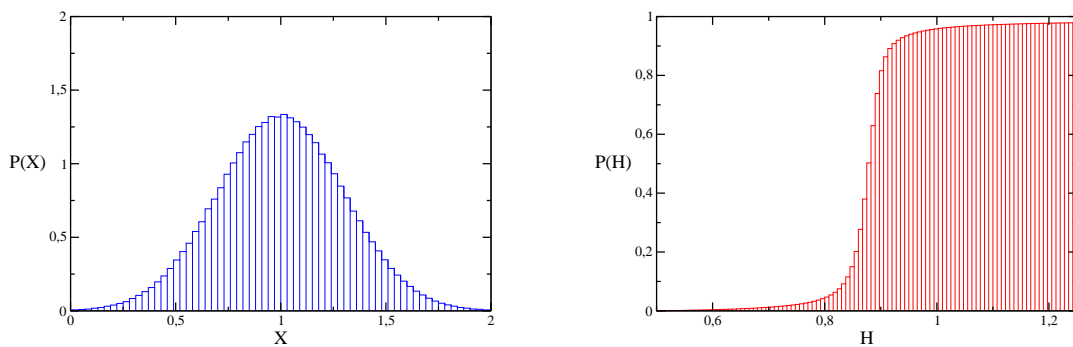


Figura 6: À esquerda: Histograma das variáveis $X \sim N(1.0, 0.09)$; À direita: Histograma cumulativo das médias harmônicas $H = n(\sum_i \frac{1}{X_i})^{-1}$.

Para constantes elásticas escolhidas de acordo com a distribuição normal $N(1.0, 0.09)$, a fração de molas enrijecidas deve ser, naturalmente,

$$\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{1.0}^{\infty} e^{-(x-1.0)^2/0.18} dx = \frac{1}{2}.$$

A probabilidade de que a cadeia de molas tenha $K < 1$ é, de acordo com o histograma cumulativo na figura 2.3, 96,7%. Portanto, para essa distribuição particular, há apenas 3,2% de chance de que a cadeia de molas esteja enrijecida, mesmo que metade das molas que a constituem estejam enrijecidas.

Desta forma, o resultado da pergunta feita anteriormente depende da distribuição das constantes elásticas das molas: metade das molas estarem enrijecidas não é o bastante para haver qualquer possibilidade de a fibra estar enrijecida para o caso em que as constantes são distribuídas uniformemente, mas esse índice é aproximadamente 3,2% para o caso gaussiano com $\mu = 1.0$ e $\sigma = 0.3$.

Os resultados de nossas simulações numéricas para o caso gaussiano são corroborados pela literatura. Shapiro [8] discute as condições para que a soma dos recíprocos de variáveis

aleatórias independentes, mas não necessariamente identicamente distribuídas, convirja para uma lei estável. O teorema enunciado por ele é exposto a seguir.

Seja X_1, \dots, X_k, \dots uma sequência de variáveis aleatórias independentes e $f_k(x)$ a função densidade de probabilidade de X_k . Se são satisfeitas as condições (1): $f_k(x)$ é equicontínua em $x = 0$; e (2): o limite de Cesarò, L , da sequência $f_k(0)$ existe e é positivo, então as funções distribuição de

$$\left(\frac{1}{X_1} + \frac{1}{X_2} + \dots + \frac{1}{X_n} \right) \frac{1}{n} - A_n$$

convergem para a distribuição de Cauchy

$$F(x) = \frac{1}{\pi} \left(\frac{\pi}{2} + \arctan \frac{x}{\pi L} \right) \quad (2.23)$$

sendo as constantes A_n dadas por

$$A_n = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \int_{|y| > \frac{1}{n}} \frac{f_k(y)}{y} dy. \quad (2.24)$$

Em outras palavras, a probabilidade de que o valor de

$$\left(\frac{1}{X_1} + \frac{1}{X_2} + \dots + \frac{1}{X_n} \right) \frac{1}{n} - A_n$$

seja menor ou igual a x é dada pela função $F(x)$ expressa por 2.23. Isto equivale a dizer que a probabilidade de que

$$\left(\frac{1}{X_1} + \frac{1}{X_2} + \dots + \frac{1}{X_n} \right) \frac{1}{n} - A_n + A_n$$

tenha valor menor que $x_1 + A_n$ é $F(x_1)$. Fazendo $x_1 + A_n = x'$, podemos enunciar o resultado de Shapiro da seguinte maneira: A probabilidade de que a média dos recíprocos das variáveis X_k tenha um valor menor que x' é

$$F(x' - A_n) = \frac{1}{2} + \frac{1}{\pi} \arctan \frac{(x - A_n)}{\pi L}. \quad (2.25)$$

Vamos considerar o caso particular em que todas as variáveis X_k são identicamente distribuídas e normais, isto é, que têm como função de probabilidade

$$f_k(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\mu)^2/2\sigma^2}, \forall k. \quad (2.26)$$

Como a sequência $f_k(0)$ é constante, a condição (1) é satisfeita. Seu limite de Cesarò

é igual a seus próprios termos:

$$L = f_k(0) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\mu^2/2\sigma^2}, \quad (2.27)$$

e portanto a condição (2) de validade do teorema, de que seja $L > 0$, também é satisfeita.

A constante A_n para o caso considerado é encontrada substituindo 2.26 em 2.24:

$$A_n = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \int_{|y| > \frac{1}{n}} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \frac{e^{-(y-\mu)^2/2\sigma^2}}{y} dy = \frac{1}{n} \cdot n \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \left(\int_{\frac{1}{n}}^{\infty} \frac{e^{-(y-\mu)^2/2\sigma^2}}{y} dy + \int_{-\infty}^{-\frac{1}{n}} \frac{e^{-(y-\mu)^2/2\sigma^2}}{y} dy \right). \quad (2.28)$$

Do que foi exposto até aqui, concluímos que a distribuição da média dos recíprocos de n variáveis normais, todas de média μ e variância σ , converge para a função

$$F(x) = \frac{1}{2} + \frac{1}{\pi} \arctan \frac{(x - A_n)}{\pi L}, \quad (2.29)$$

onde A_n é dada por 2.28 e L por 2.27. A seguir mostram-se algumas curvas características para a função $F(x)$. Observa-se que quanto maior é A_n , mais à direita a curva estará posicionada e quanto menor é L , mais ela se aproxima de uma função degrau.

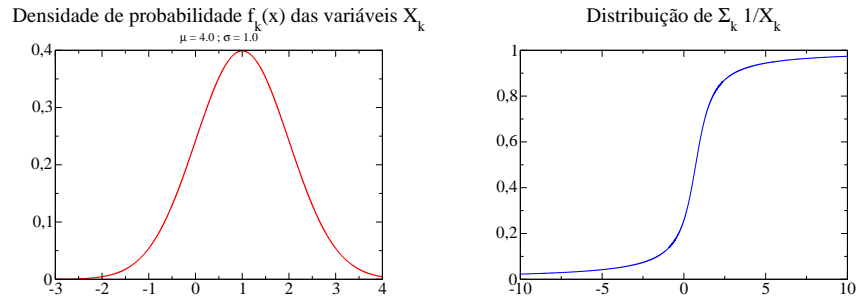


Figura 7: Densidade de probabilidade $f_k(x)$ das variáveis X_k e distribuição prevista para $\sum_k 1/X_k$ quando as variáveis X são distribuídas normalmente com $\mu = 1.0$ e $\sigma = 1.0$.

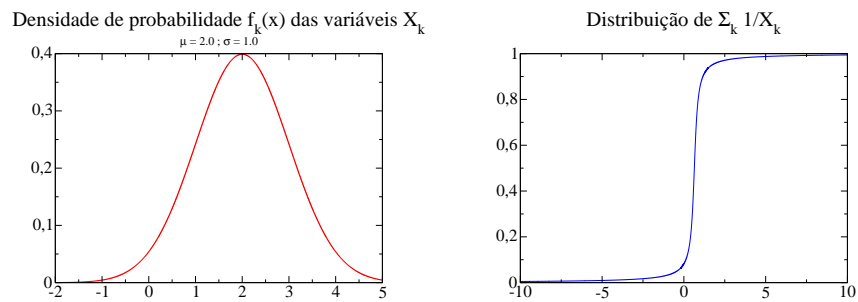


Figura 8: Densidade de probabilidade $f_k(x)$ das variáveis X_k e distribuição prevista para $\sum_k 1/X_k$ quando as variáveis X são distribuídas normalmente com $\mu = 2.0$ e $\sigma = 1.0$.

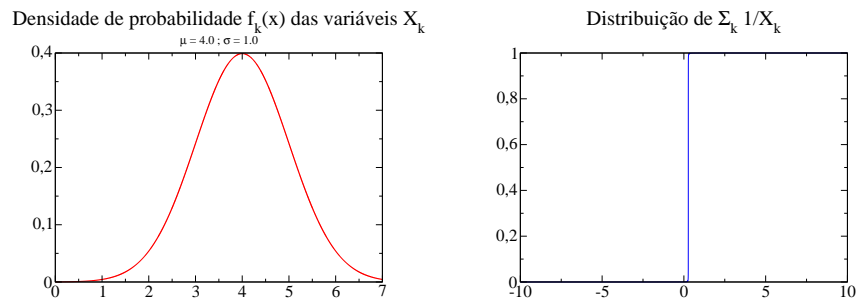


Figura 9: Densidade de probabilidade $f_k(x)$ das variáveis X_k e distribuição prevista para $\sum_k 1/X_k$ quando as variáveis X são distribuídas normalmente com $\mu = 4.0$ e $\sigma = 1.0$.

Vamos aplicar esse resultado para calcular a probabilidade de que uma cadeia formada por n molas com constantes elásticas escolhidas de acordo com a probabilidade normal, com média μ e desvio padrão σ , esteja enrijecida, isto é, que sua constante elástica K seja maior que $1/n$.

A probabilidade de que $K = \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} + \dots + \frac{1}{k_n}\right)^{-1}$ seja maior que $1/n$ é igual à probabilidade de que $\frac{1}{nK} = \frac{1}{n} \left(\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} + \dots + \frac{1}{k_n}\right)$ seja menor que $\frac{1}{n} \cdot n = 1$. Essa probabilidade é calculada por:

$$P\left(\frac{1}{n} \sum_i \frac{1}{k_i} < 1.0\right) = F(1), \quad (2.30)$$

sendo $F(x)$ a função dada por 2.29, é a probabilidade de que $\frac{1}{n} \sum_i \frac{1}{k_i}$ seja menor que x .

Concluimos, finalmente, que a probabilidade de que uma cadeia de molas com constantes elásticas distribuídas conforme $N(\mu, \sigma^2)$ esteja enrijecida é:

$$P\left(K > \frac{1}{n}\right) = \frac{1}{2} + \frac{1}{\pi} \arctan\left(\frac{1 - A_n}{\pi L}\right) \quad (2.31)$$

onde A_n é dada por 2.28 e L , por 2.27. Para $\mu = 1.0$ e $\sigma = 0.3$, a equação 2.31 fornece o valor 0.03, bastante próximo ao valor de 3,2% encontrado nas simulações numéricas.

Os gráficos a seguir mostram os resultados analíticos para o caso em que as constantes elásticas das molas são normalmente distribuídas ($k \sim N(\mu, \sigma^2)$). A figura 10 mostra a probabilidade de que uma mola esteja enrijecida, em função dos parâmetros μ e σ . Esta probabilidade é dada por:

$$p(k > 1) = \int_{1.0}^{\infty} e^{-(x-\mu)^2/2\sigma^2} dx. \quad (2.32)$$

A figura 11 mostra a probabilidade $P\left(K > \frac{1}{n}\right)$ de que a cadeia de molas com constantes elásticas k esteja enrijecida, em função de μ e σ . Essa probabilidade é dada pela equação 2.31. Os valores de $p(k > 1)$ e $P\left(K > \frac{1}{n}\right)$ foram obtidos pelo software *Mathematica 6.0* ©.

Probabilidade que uma mola esteja enrijecida

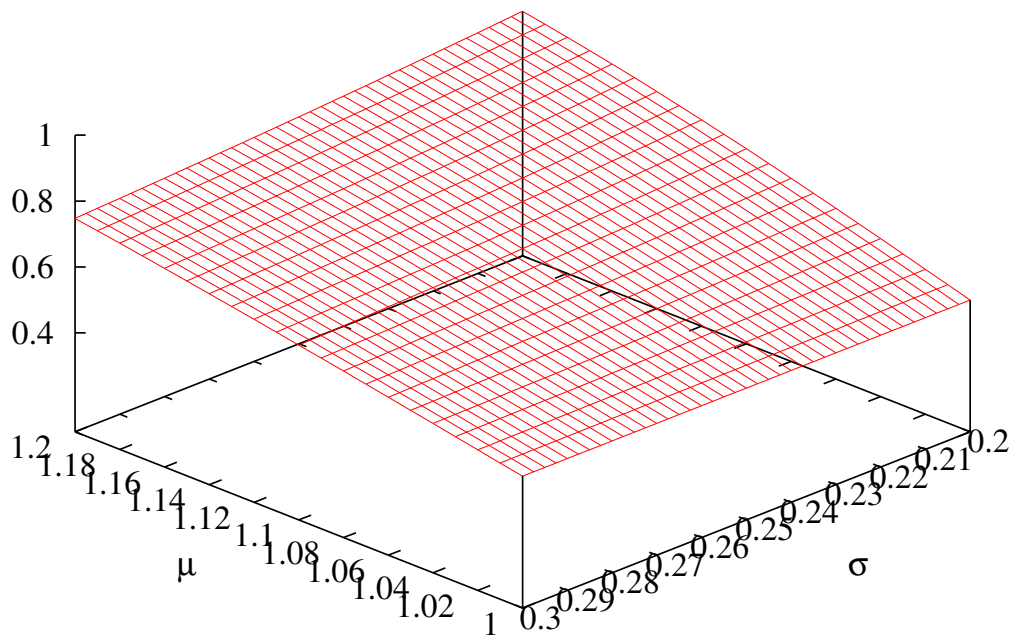


Figura 10: Probabilidade $p(k > 1)$ de que uma mola esteja enrijecida. As constantes elásticas k das molas são escolhidas com probabilidade normal $N(\mu, \sigma^2)$.

Probabilidade de enrijecimento da cadeia de molas

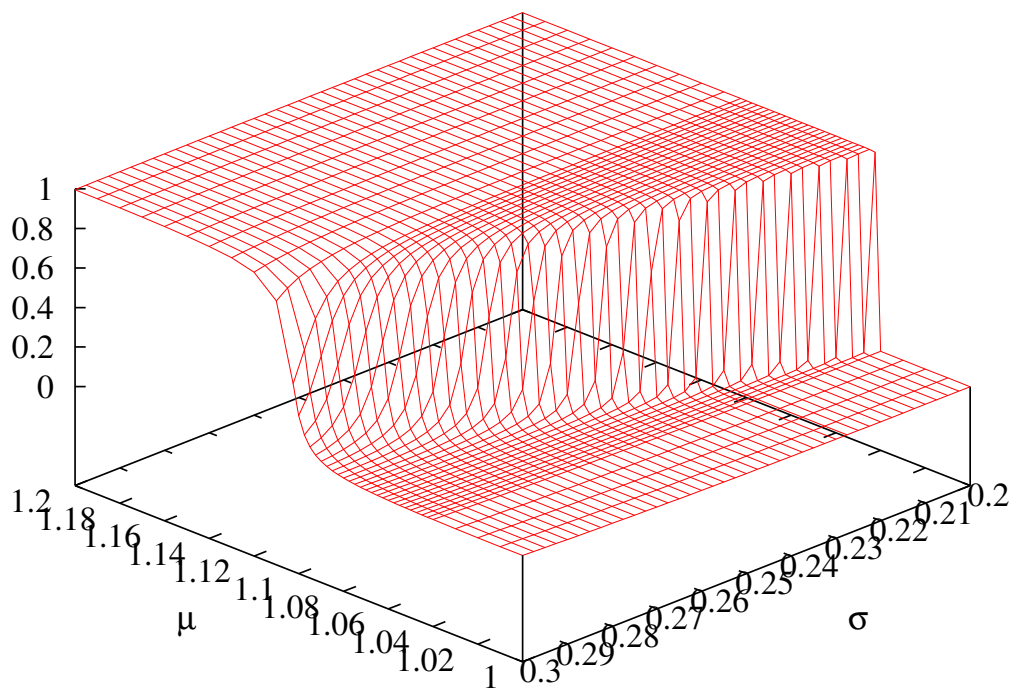


Figura 11: Probabilidade $P\left(K > \frac{1}{n}\right)$ de que a cadeia de molas esteja enrijecida. A cadeia é formada por molas cujas constantes elásticas são escolhidas com probabilidade normal $N(\mu, \sigma^2)$.

3 MODELOS BIOLÓGICOS

Este capítulo descreve rapidamente o sistema biológico da matriz extracelular e alguns dos modelos que têm sido usados para estudá-lo. Também descreve o modelo estudado no trabalho, proposto inicialmente por Araújo [9] e aqui acrescido de uma nova característica.

3.1 A matriz extracelular e a fibra elástica

A matriz extracelular, ou abreviadamente MEC, é definida como o material dos tecidos com exceção das células [10]. Além de dar suporte às células com as quais mantém contato, a matriz extracelular afeta a sua atividade metabólica, interferindo em sua forma, migração, divisão e diferenciação [11].

A matriz extracelular pode ser descrita como uma complexa malha organizada de macromoléculas. Embora sua composição química varie em diferentes órgãos do corpo, ela consiste basicamente em:

- Uma substância-base amorfa, formada principalmente por:
 - *Glicosaminoglicanos*, polissacarídeos longos e sem ramificações, compostos de unidades idênticas de dissacarídeos;
 - *Proteoglicanos*, moléculas protéicas que servem como núcleos a partir dos quais muitos glicosaminoglicanos se estendem (figura 12);
 - *Glicoproteínas*, moléculas multifuncionais que promovem adesão entre as células e a MEC.
- Fibras, que podem ser classificadas [12] em:
 - *Fibras colágenas*, que aparecem não-ramificadas, largas e onduladas. São constituídas por colágeno tipo I, uma das mais de 25 formas conhecidas da proteína

colágeno;

- *Fibras elásticas*, que são comparativamente retas e estreitas e se ramificam. São constituídas de elastina, uma proteína estrutural amorfa que confere elasticidade à matriz extracelular.

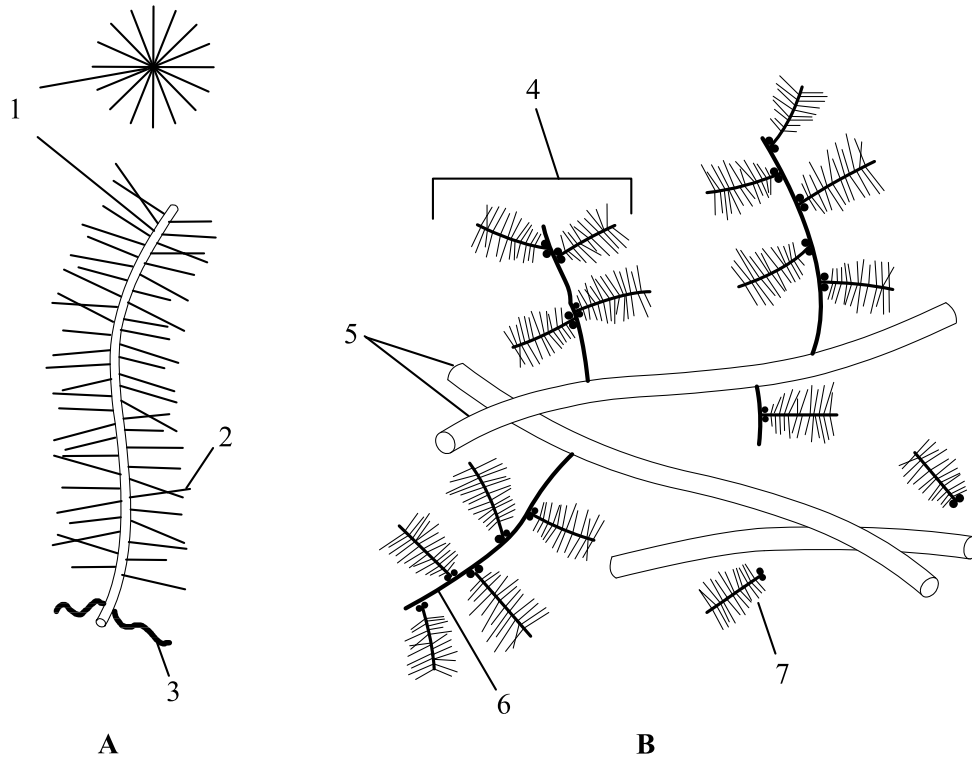


Figura 12: Componentes da matriz extracelular [11]. (A) Molécula de proteoglicano vista sob duas perspectivas. 1: Núcleo protéico. 2: Glicosaminoglicanos. 3: Proteínas de ligação. (B) Relações entre várias moléculas da matriz extracelular. 4: Proteoglicano agregado a ácido hialurônico. 5: Fibrilas de colágeno. 6: Ácido hialurônico. 7: Proteoglicano na substância-base.

Dentre todos esses componentes, as fibras elásticas desempenham um papel fundamental em muitos tecidos, como vasos sanguíneos, derme e pulmões, ao conferir a eles a elasticidade de que precisam para funcionar corretamente. Essas fibras consistem num abundante componente amorfo e insolúvel, circundado por componentes microfibrilares [13]. A parte insolúvel é em grande parte responsável pela função mecânica da MEC, devido em parte à sua capacidade de armazenar energia sem grandes perdas [14].

Enzimas conhecidas como elastases são capazes de digerir elastina fibrosa. Em mamíferos, as elastases ocorrem principalmente no pâncreas e em fagócitos [15]. Uma das três formas de elastase, a protease de serina, atua como agente bactericida e na degradação de imunocomplexos, quando no interior dos neutrófilos. Se é secretada para o ambiente extracelular, no entanto, promove inflamação do tecido. Em certas circunstâncias pa-

tológicas, um desequilíbrio entre a elastase e seus inibidores naturais leva à destruição anormal do tecido. Acredita-se que a deficiência do inibidor alfa 1-PI, que pode ser genética ou adquirida, está envolvida na patogênese do enfisema pulmonar. Muitas outras doenças degenerativas também estão associadas à atividade descontrolada de elastase, como artrite reumatoide, glomerulonefrite, psoríase e câncer [16].

Este trabalho tem como objetivo investigar um modelo de degradação e reparo de fibras elásticas. As duas próximas seções tratam do uso de modelos mecânicos nas ciências biológicas e a seção seguinte descreve o modelo de Araújo [9], em que o nosso modelo se baseia.

3.2 Modelos mecânicos de sistemas biológicos

Já se argumentou que as ciências médicas e biológicas nunca seriam passíveis de estudo pelos modelos matemáticos que haviam sido tão bem-sucedidos no estudo das ciências físicas. O principal motivo para isto seria a distância entre a simplicidade matemática dos modelos e a complexidade do mundo real. Atualmente são muito poucos os pesquisadores que duvidam da utilidade da modelagem matemática em ciências biológicas. O biólogo Albert Harris observou: “Sistemas de forças e estímulos interagentes não devem ser muito complicadas antes que a intuição humana por si mesma não possa mais prever acuradamente como deveriam ser os resultados finais. Neste ponto simulações computacionais, ou outros modelos matemáticos, se tornam necessários. Sem o apoio de mecânicos e outros profissionais habilitados em simulação e modelagem, a biologia do desenvolvimento permanecerá prisioneira das nossas metáforas e intuições físicas conflitantes” [10].

Cowin e Doty [10] classificam os modelos usados em biomecânica em seis tipos, discutidos brevemente a seguir. Para cada um dos modelos há um exemplo, escolhido apenas a título de ilustração.

- Modelos de partícula. São os modelos mais simples e tratam um corpo como se toda a sua massa estivesse concentrada num único ponto, a saber, o seu centro de massa. Apenas o movimento de translação do centro de massa é modelado. Um exemplo de aplicação deste modelo é o estudo da aerodinâmica da polinização pelo vento, em que os grãos de pólen são convenientemente tratados como partículas pontuais [17].
- Modelos de corpo rígido. Além de movimentos de translação, estes modelos também consideram rotações. Deformações são ignoradas, isto é, o corpo é dividido em partes menores dentro das quais a distância entre dois pontos quaisquer é constante.

Schultz e Andersson [18] usam um modelo de corpo rígido para analisar a intensidade da carga que a coluna lombar suporta quando um objeto é erguido.

- Modelos de contínuo deformável. Ao tratar de objetos no interior dos quais há movimento relativo, os modelos de contínuo são a principal classe de modelos usados no estudo de fluidos e tecidos biológicos. Murray [19], por exemplo, usa sistemas de equações diferenciais típicas de processos de difusão-reação para explicar os padrões de manchas que se formam na epiderme de animais como a zebra.
- Modelos de parâmetros concentrados (lumped parameter models). São extensões dos modelos de corpo rígido nos quais alguns dos elementos não são considerados rígidos, mas se comportam de maneira específica simples. Alguns dos elementos usados em modelos deste tipo são mostrados na figura 13. Um elemento comumente empregado

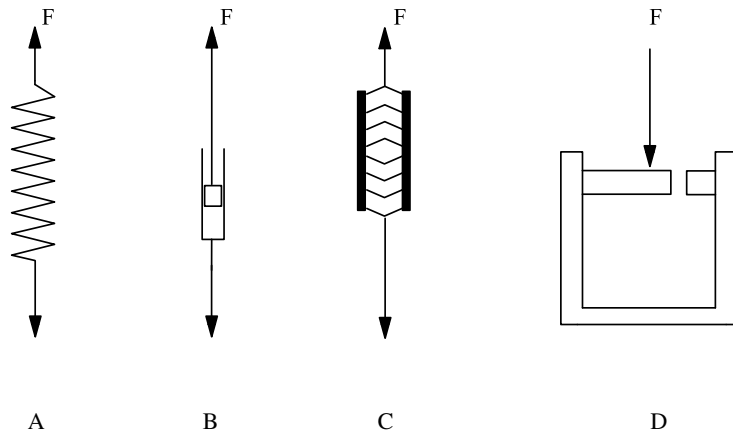


Figura 13: Elementos frequentemente usados em modelos de parâmetros concentrados. (A) Mola hookeana. (B) Amortecedor viscoso. (C) Elemento contrátil. (D) Elemento de permeabilidade.

é a mola hookeana, caracterizada por uma equação linear que relaciona a força aplicada sobre ela, F , com a elongação x que sofre: $F = kx$. Um outro elemento é o amortecedor, caracterizado por uma relação linear entre a taxa com a qual sofre uma elongação, dx/dt , com a força F nele aplicada: $F = \mu(dx/dt)$. Modelos de elementos concentrados com molas e amortecedores são usados extensivamente no estudo da locomoção animal, por exemplo, e também na representação de sistemas viscoelásticos. Hildebrand [20] usa como modelo de tecido pulmonar um dispositivo mecânico constituído por molas e amortecedores associados em série e em paralelo.

- Modelos estatísticos. São convenientes para estudar sistemas constituídos por um grande número de unidades, por exemplo, partículas. O que interessa em um modelo estatístico não é o comportamento individual de cada partícula, mas as propriedades

médias do sistema. Um exemplo de campo em que a Física Estatística encontra grande relevância é o estudo da Evolução das Espécies [21].

- Modelos de autômatos celulares. Nos métodos já descritos, o espaço e o tempo são considerados contínuos. Autômatos celulares discretizam essas duas grandezas e emulam os sistemas através de algoritmos, regras sobre o comportamento de certos constituintes do sistema ao reagir à ação dos outros. Entre as aplicações biológicas de modelos de autômatos se pode citar o efeito da vacinação na propagação de uma epidemia [22].

3.3 Modelos de tecidos biológicos

Os modelos empregados no estudo de tecidos biológicos são abundantes e bastante diversificados. Os quatro últimos tipos descritos na seção anterior parecem os mais comuns, embora muitos estudos façam uso de técnicas características a mais de um tipo de modelo. Esta breve seção ilustra os usos dos diferentes tipos de modelos no estudo dos tecidos, mas uma revisão exaustiva da literatura especializada está fora do seu objetivo.

Modelos com autômatos celulares, usados há mais de 60 anos para simular fenômenos biológicos, têm a vantagem de que um comportamento global pode ser computado por um grupo de células das quais só se conhecem condições locais. Entre suas aplicações estão dinâmica de tecidos celulares [23], como na simulação de propriedades eletromecânicas do tecido cardíaco [24], de adaptação da estrutura óssea [25] e do desenvolvimento de tumores [26].

Modelos de parâmetros concentrados já foram usados para modelar o ácino pulmonar, caracterizando as misturas gasosas em vias respiratórias [27], e para fornecer informações sobre doenças de tecidos que comprometem a ventilação pulmonar [28]. Diversos modelos com molas linearmente elásticas foram propostos para os tecidos musculares das pregas vocais [29].

Modelos de contínuo deformável e modelos estatísticos são amplamente usados em conjunto no estudo de proteínas de interesse, em particular colágeno e elastina, fornecendo ferramentas para teorias sobre elasticidade de tecidos moles [30].

O modelo mecânico investigado neste trabalho utiliza ferramentas de modelos de parâmetros concentrados, ao representar fibras elásticas por molas em série, e de modelos estatísticos, ao modelar a difusão de enzimas por um movimento aleatório modificado.

Componentes elásticos simples já foram usados na modelagem de moléculas de DNA [31] e no contexto de redes percolantes [32] como modelo para a matriz extracelular [33]. Modelos de difusão-reação foram usados para descrever processos em nível de matriz extracelular, membranas celulares, macromoléculas e DNA [9].

3.4 O modelo de Araújo

Araújo [9] elaborou um modelo de digestão enzimática em que a difusão de agentes degradadores (enzimas) é simulada por um movimento aleatório modificado, e sua atuação nas fibras, por reações de ligamento e desligamento que ocasionam a degradação destas. Nesta seção discute-se esse modelo e os principais resultados que foram publicados no artigo em que o modelo foi introduzido.

O modelo de Araújo consiste em uma cadeia unidimensional de M molas em série, como mostra a figura 14. As molas não possuem massa e são todas linearmente elásticas com constante de elasticidade igual a k_0 . A cadeia de molas é circundada por duas camadas paralelas de sítios, nos quais N partículas representando as enzimas podem se difundir. Essa difusão é realizada por um movimento aleatório governado pelas seguintes regras:

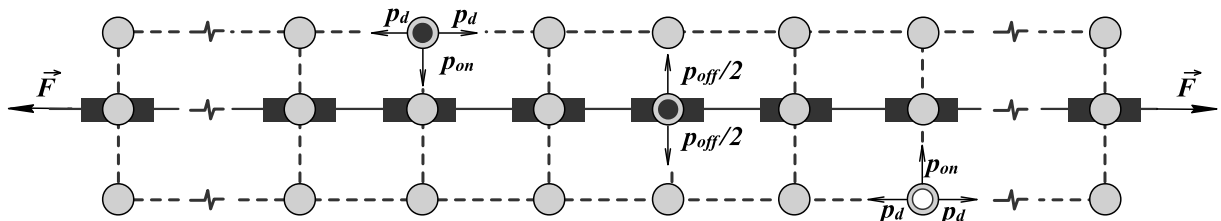


Figura 14: O modelo de Araújo.

- Cada partícula é inicialmente alocada em uma posição aleatória em uma das duas camadas de difusão;
- Se uma partícula está em uma das camadas de difusão, pode se deslocar para a esquerda com probabilidade p_d , ou para a direita, também com probabilidade p_d . Pode ainda tentar se conectar à mola mais próxima, com probabilidade p_{on} . A tentativa de conexão é bem-sucedida apenas se a mola não estiver ocupada por nenhuma outra partícula. As probabilidades se relacionam por $2p_d + p_{on} = 1$.
- Se uma partícula está conectada a uma mola, pode se desligar dela ao se mover para o sítio mais próximo na camada inferior com probabilidade $p_{off}/2$, ou para o

sítio mais próximo na camada superior, também com probabilidade $p_{off}/2$. Caso ocorra o desligamento, a mola tem sua constante elástica multiplicada por um fator constante $\gamma < 1$: $k \rightarrow \gamma k$.

- Há condição periódica de contorno na direção x : se uma partícula atinge uma das extremidades da cadeia, pode ser realocada na outra extremidade. Desta forma o número de partículas no sistema permanece constante.

Introduz-se anisotropia no movimento aleatório das partículas fazendo-se com que a probabilidade p_{on} dependa da constante elástica local k de cada mola, de acordo com a expressão

$$p_{on} = \frac{1}{3} - \Delta p e^{-\lambda(F/k)}, \quad (3.1)$$

onde Δp é a anisotropia inicial, $1/\lambda$ é um comprimento característico e a força F é constante. À medida em que uma mola é degradada, isto é, à medida em que sua constante elástica k diminui e seu comprimento aumenta (de F/k), mais provavelmente ela é visitada pelas partículas, pois a probabilidade de ligação p_{on} aumenta. Isso representa o aumento do número de sítios de ligação que se verifica experimentalmente com o aumento da força aplicada [34].

A constante elástica de uma mola no sistema é função apenas do número de visitas n que ela recebeu: $k = \gamma^n k_0$ onde k_0 é sua constante elástica inicial. Assim, a probabilidade de ligação p_{on} também será função de n . A figura 15 mostra a variação de p_{on} com n para uma força aplicada de $F = 1.0$, comprimento característico $\lambda = 0.1$ e quatro valores diferentes de Δp . A probabilidade de difusão $p_d = (1 - p_{on})/2$ também é mostrada. O valor de p_{on} cresce até aproximadamente $n = 800$, quando se iguala a $1/3$: neste ponto se atinge o regime isotrópico, quando cada uma das três direções que uma partícula na camada de difusão pode tomar é igualmente provável.

Ao final de qualquer intervalo de tempo, as molas constituintes da fibra elástica naturalmente terão recebido quantidades diferentes de visitas de partículas e por isso terão constantes elásticas diferentes. A figura 16 mostra a distribuição das constantes elásticas para três intervalos de tempo, num sistema com 10000 molas e 512 partículas. Esse resultado consta no artigo de Araújo [9] e foi reproduzido pelas nossas simulações. Nota-se que no instante marcado como t_2 é máxima a dispersão dos valores que as constantes elásticas k assumem, o que é indicado por uma curva com base mais larga. Antes e depois do instante t_2 , a distribuição $P(k)$ é mais estreita.

O desvio padrão das constantes elásticas σ_k fornece uma boa medida da dispersão

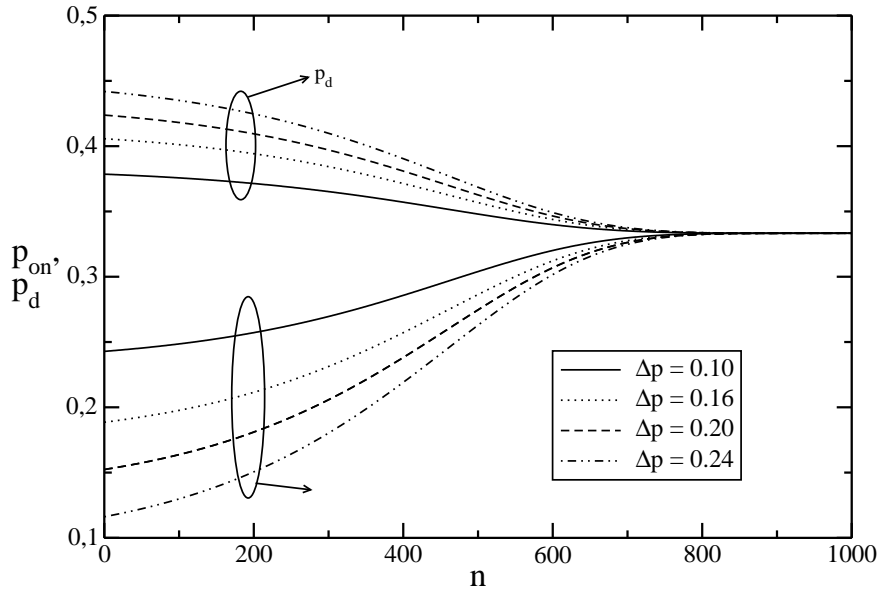


Figura 15: Probabilidade de ligação p_{on} definida pela equação 3.1 e probabilidade de difusão $p_d = (1 - p_{on})/2$ em função do número de visitas n recebidas pela mola.

dos valores de k e, portanto, das propriedades microscópicas da fibra. A variação média de σ_k em função do tempo é mostrada na figura 17, para 500 realizações. Verifica-se que $\langle \sigma_k \rangle$ cresce rapidamente no início, independentemente da força aplicada F . Quando $t \approx 2000$, o valor de F começa a ter influência sob os processos de ligação, de maneira que $\langle \sigma_k \rangle$ aumenta mais rápido para forças maiores. Quando $t \approx 30000$, $\langle \sigma_k \rangle$ atinge um valor máximo e em seguida passa a decair lentamente.

A propriedade macroscópica da fibra de maior interesse é, naturalmente, a sua constante elástica K , cujo valor no instante t é dado por

$$K(t) = \left[\sum_{i=1}^M \frac{1}{k_i(t)} \right]^{-1},$$

onde $k_i(t)$ é a constante elástica da mola i no instante t . A variação do valor médio de K com o tempo $\langle K(t) \rangle$ foi estudada no artigo de Araújo para uma cadeia de $M = 10^4$ molas, número de partículas degeneradoras assumindo os valores $N = 256, 512, 1024$ e força externa variando entre o intervalo $[0,1, 2,5]$. A figura 18 mostra os resultados exibidos no artigo e reproduzidos por nossas simulações.

Em todos os casos, observa-se que $\langle K(t) \rangle$ exhibe dois regimes diferentes de decaimento exponencial $e^{-t/T}$. Esse comportamento foi justificado através de uma aproximação de

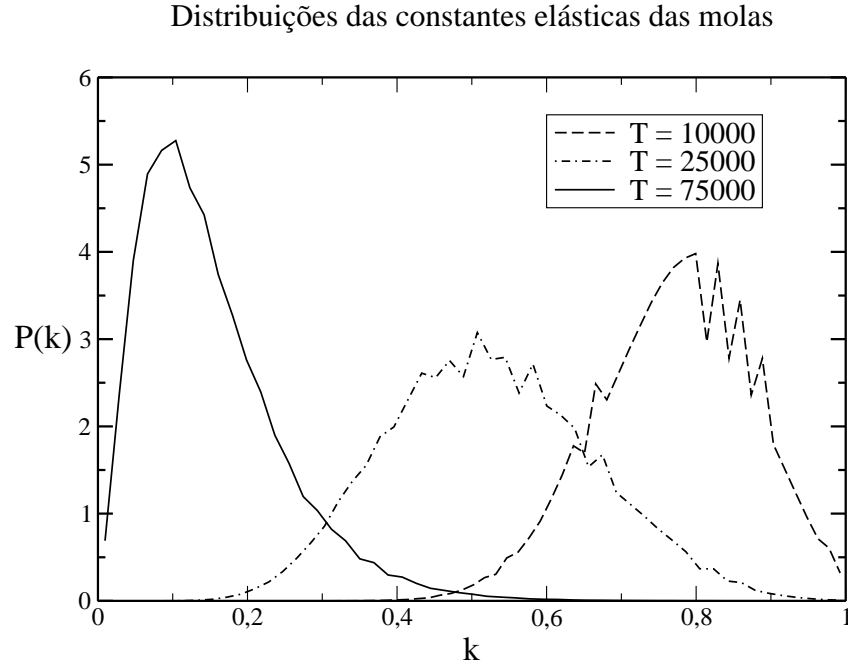


Figura 16: Distribuição $P(k)$ das constantes elásticas k das molas para a força aplicada de $F = 0.1$. Os parâmetros usados são $\Delta p = 0.2$ e $p_{off}=0.5$.

campo médio, considerando que as constantes elásticas de todas as molas são praticamente iguais à média $\langle k \rangle$. A constante elástica da fibra no instante t_i é, então:

$$K(t_i) = \frac{1}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{k_i}} \simeq \frac{\langle k \rangle}{M}, \quad (3.2)$$

assumindo que $\langle 1/k \rangle \simeq 1/\langle k \rangle$. Se t_i é o instante em que ocorre um evento de degradação e t_{i+1} é o instante do evento seguinte, tem-se:

$$K(t_{i+1}) = \frac{1}{\frac{1}{\gamma k_m} + \sum_{j \neq m} \frac{1}{k_j}} \simeq \frac{\langle k \rangle}{N + \left(\frac{1-\gamma}{\gamma}\right)}, \quad (3.3)$$

considerando-se que $k_m \simeq \langle k \rangle$.

Das equações 3.2 e 3.3 vem que a variação ΔK da constante elástica da fibra durante o tempo de espera entre dois eventos de degradação consecutivos é dada por:

$$\Delta K = K(t_{i+1}) - K(t_i) = -K \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{\gamma}{1-\gamma}\right) N} \right]. \quad (3.4)$$

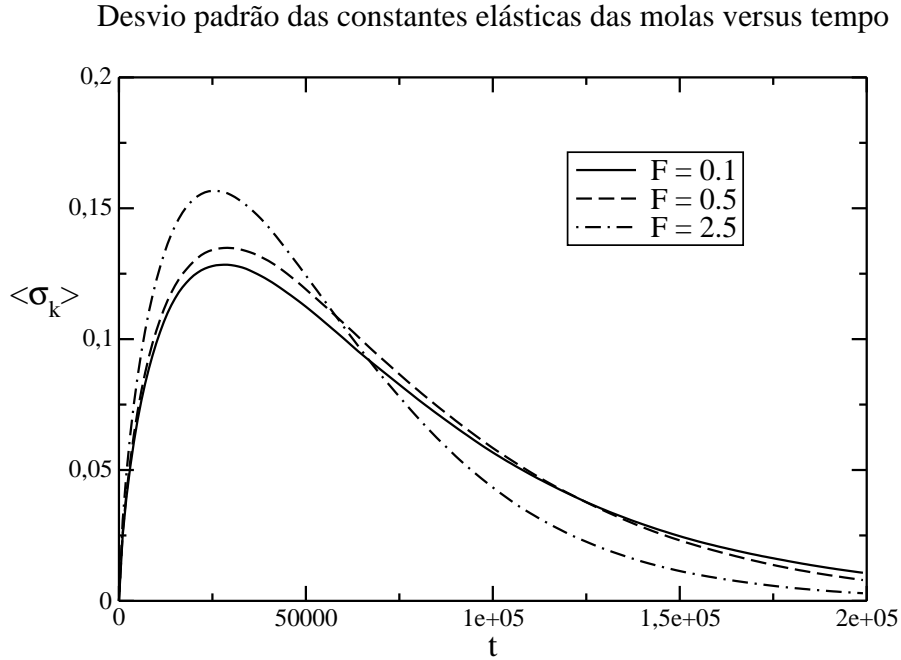


Figura 17: Desvio padrão médio $\langle \sigma_k \rangle$ das constantes elásticas das molas em função do tempo.

Agora, o tempo médio de espera $\langle \tau \rangle$ pode ser expresso por:

$$\langle \tau \rangle = \frac{1}{N} \left(\frac{1}{p_{on}} + \frac{1}{p_{off}} \right), \quad (3.5)$$

pelo seguinte motivo: Se n_B é o número de partículas que estão ligadas a alguma mola e n_F é o número de partículas livres, que estão nas camadas de difusão, a taxa de variação de n_B com o tempo é:

$$\frac{dn_B}{dt} = p_{on}n_f - p_{off}n_B, \quad (3.6)$$

sendo o primeiro termo do lado direito da equação correspondente ao número de partículas livres que se ligam por unidade de tempo e o segundo termo, ao número de partículas ligadas que ligam por unidade de tempo. Assumindo que n_B atinge um estado estacionário, permanecendo constante após certo tempo, temos:

$$\begin{aligned} p_{on}n_f &= p_{off}n_B \\ n_B &= \frac{p_{on}N}{p_{on}+p_{off}}, \end{aligned} \quad (3.7)$$

já que $n_B + n_F = N$ é constante. O número de partículas ligadas que se desconectam por unidade de tempo é relacionado ao tempo médio de espera $\langle \tau \rangle$ por:

$$\langle \tau \rangle = \frac{1}{n_B p_{off}}. \quad (3.8)$$

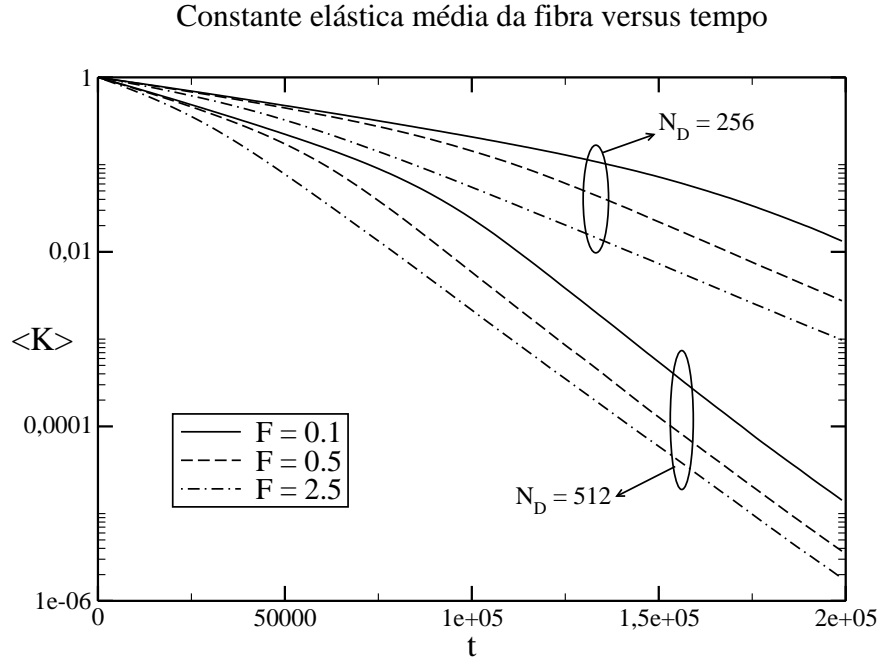


Figura 18: Constante elástica média da fibra $\langle K \rangle$ como função do tempo de difusão para diferentes valores de $F=0.1, 0.5, 2.5$ e $N = 256, 512$ com $\Delta p = 0.2$ e $p_{off} = 0.5$.

Substituindo o valor de n_B dado por 3.7 na equação 3.8 chegamos ao resultado 3.5.

A derivada de K com relação ao tempo pode ser aproximada por $\Delta K / \langle \tau \rangle$, onde ΔK é dado pela equação 3.4 e $\langle \tau \rangle$, pela expressão 3.5. Dessa forma, tem-se:

$$\frac{dK}{dt} \simeq \frac{\Delta K}{\langle \tau \rangle} = -\frac{K}{N} \left[\left(\frac{1-\gamma}{\gamma} \right) \left(\frac{N}{\frac{1}{p_{on}} + \frac{1}{p_{off}}} \right) \right], \quad (3.9)$$

onde o termo 1 somado no denominador de 3.4 foi ignorado.

A solução da equação diferencial 3.9 é:

$$K(t) = e^{-t/T}, \quad (3.10)$$

sendo a constante T dada por

$$T = \frac{\gamma}{1-\gamma} \left[\frac{1}{p_{on}} + \frac{1}{p_{off}} \right] \left(\frac{M}{N} \right). \quad (3.11)$$

Os limites assintóticos de 3.11 para molas com constantes elásticas aproximadamente

iguais à constante inicial k_0 e para molas muito degradadas são:

$$\begin{aligned} T_1 &= \frac{\gamma}{(1-\gamma)} \left[\frac{1}{1/3 - \Delta p e^{-\lambda F}} + \frac{1}{p_{off}} \right] \left(\frac{M}{N} \right) & \text{se } k \approx k_0 \\ T_2 &= \frac{\gamma}{(1-\gamma)} \left[3 + \frac{1}{p_{off}} \right] \left(\frac{M}{N} \right) & \text{se } k \ll k_0 \end{aligned} \quad (3.12)$$

São estas as constantes de tempo características dos dois regimes encontrados. Os resultados dados pelas equações acima foram comparados aos obtidos pelas simulações numéricas no artigo de Araújo, e encontrou-se em geral boa concordância tanto para quando a força F era mantida fixa e p_{off} variava, quanto para a situação inversa.

Na prática, os termos da equação 3.11 têm os seguintes significados no processo de digestão enzimática das fibras: o termo que envolve γ está relacionado ao número médio de moléculas que estão em paralelo na organização da fibra, descrevendo assim a sua geometria. O termo $1/p_{on} + 1/p_{off}$ se relaciona com a atividade enzimática em nível microscópico através das probabilidades de ligamento e desligamento. O termo N/M é o inverso da concentração enzimática com relação à densidade de sítios de ligação, sendo portanto um parâmetro de controle externo.

O artigo de Araújo apresenta ainda resultados que não serão reproduzidos neste trabalho, devendo ficar como perspectivas para futuras investigações. Nele foi apresentado um modelo em duas dimensões que consistia em uma rede de fibras organizada de acordo com diagramas de Voronoi, em que cada uma das fibras era digerida como no modelo em uma dimensão. Verificou-se que os efeitos de rede não mascaram o decaimento exponencial da constante elástica da fibra. Os resultados foram comparados a dados experimentais. Mediu-se a força de relaxamento em folhas de elastina esticadas por tensão uniaxial em 20% na presença de elastase e verificou-se que o decaimento da força é exponencial e que a constante de tempo é proporcional ao inverso da concentração enzimática, o que está em acordo com os resultados do modelo. No entanto, apenas o primeiro dos dois regimes exponenciais preditos foi encontrado empiricamente, tendo o segundo regime ficado como predição do modelo.

No presente trabalho uma nova característica é acrescentada ao modelo de Araújo: a presença de partículas que enrijecem as molas às quais se ligam. Haverá então dois processos que alteram as constantes elásticas das molas, ambos processos multiplicativos. Se uma mola de constante elástica k for visitada por uma partícula de um dos tipos (que chamaremos de enzima), terá sua constante elástica reduzida para γk , e se for visitada por uma partícula do segundo tipo (que chamaremos de fragmento), sua constante elástica será aumentada para k/γ . Nossos objetivos principais são determinar as condições em

que a fibra formada pela cadeia de molas sofre degradação ou enrijecimento, e em que condições os dois processos se equilibram deixando a constante elástica da fibra inalterada. Surpreendentemente, quando há o mesmo número de partículas de um tipo e de outro a constante elástica da fibra não permanece constante. Essa é uma das características do modelo que se discutem no próximo capítulo, onde também são apresentados os demais resultados obtidos por simulação numérica.

4 RESULTADOS NUMÉRICOS

Neste capítulo são apresentados os resultados das simulações numéricas do nosso modelo para a fibra elástica. Para uma melhor organização dos resultados, dentre as diversas simulações realizadas são analisadas aqui apenas aquelas em que a fibra é constituída por uma cadeia de $M = 1000$, há $N_D = 100$ partículas degradadoras (que diminuem as constantes elásticas das molas de acordo com $k \rightarrow \gamma k$) e valores N_R variados de partículas enrijecedoras (que aumentam essas constantes de acordo com $k \rightarrow k/\gamma$). O valor máximo de N_R foi escolhido de modo a não haver partículas bastantes para ocupar mais de 25% dos sítios nas molas, garantindo que não ocorram com muita frequência eventos em que as partículas não se conectam às molas por elas já estarem ocupadas, ou seja, evitando a presença de correlações.

Para determinar as condições em que a constante elástica da fibra cresce, decresce ou se mantém constante, primeiramente serão analisados as distribuições dos números de visitas às molas e as consequentes distribuições das constantes elásticas das molas que compõem a fibra. Na primeira parte do capítulo é analisado o caso em que a difusão das partículas é isotrópica, isto é, o fator Δp na equação 3.1, para a probabilidade p_{on} , é zero. Na segunda parte, Δp é feito diferente de zero e é investigado o efeito da magnitude da tensão aplicada F na variação da constante elástica da fibra.

4.1 Caso isotrópico

4.1.1 Número de visitas às molas

Logo que as partículas que representam enzimas e agentes de reparação são liberadas na cadeia de molas, começam a realizar um movimento aleatório semelhante àquele chamado de Movimento Aleatório Simples. As molas mais próximas às posições nas quais as partículas foram soltas têm, naturalmente, mais chance de ser visitadas do que as molas mais distantes. Isto cria um perfil de distribuição de visitas como o que se

pode ver na figura 19. Para obter esta figura, foram feitas simulações em que cada uma das $M = 1000$ molas recebia uma legenda com sua posição, variando entre zero e 999. Partículas degradadoras eram liberadas nos sítios mais próximos às molas de posição 0, 100, 200, ..., 900, e partículas regeneradoras nos sítios de posição 50, 150, ..., 950. Depois de $T = 10^5$ passos de tempo, foram registrados os números de visitas que cada uma das molas havia recebido. O eixo y da figura 19 é o número médio de partículas recebidas pela mola de posição m , após 500 realizações. Como se observa, este número se distribui de forma semelhante à gaussiana em torno da posição em que as partículas foram soltas.

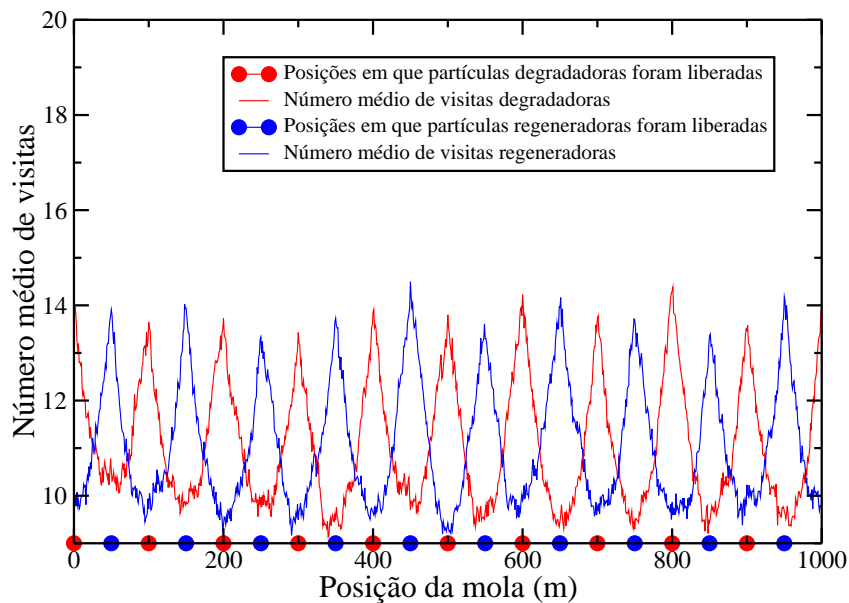


Figura 19: Número médio de visitas à mola m após $T = 10^4$ passos de tempo. As partículas foram liberadas em posições regulares ao longo da cadeia: dez partículas degradadoras nas posições 0, 100, ..., 900, e dez partículas regeneradoras nas posições 50, 150, ..., 950.

Caso as partículas não sejam soltas em posições regulares na cadeia, e sim em posições aleatórias (como é o caso do nosso modelo), a distribuição de visitas será como a mostrada na figura 20. Como se nota, as molas não serão visitadas uniformemente pelas partículas presentes no sistema. É necessário fazer um levantamento estatístico dos números de visitas degradadoras e regeneradoras para se determinar a relação entre a quantidade de partículas dos dois tipos no sistema e as propriedades elásticas da fibra.

Verifica-se que após certo número de passos de tempo, a distribuição do número de visitas às molas é bem aproximada por uma distribuição gaussiana. A figura 21 é um

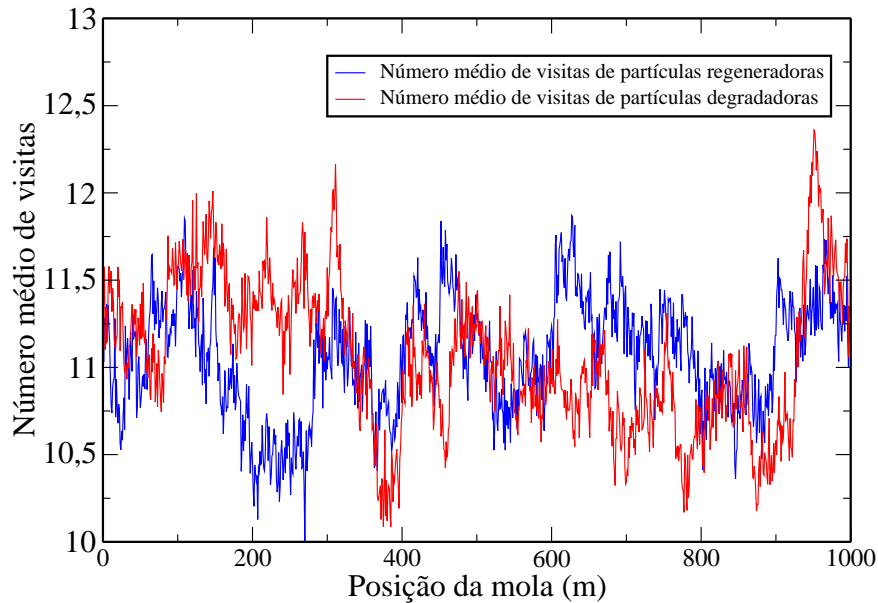


Figura 20: Número médio de visitas à mola m após $T = 10^4$ passos de tempo. Dez partículas degradadoras e dez partículas enrijecedoras foram liberadas em posições aleatórias ao longo da cadeia.

exemplo típico dessa distribuição, observada para um sistema com $M = 1000$ molas e $N_D = 100$ partículas degradadoras, após $T = 10^5$ passos de tempo. Ela mostra a fração de molas que receberam um dado número de visitas degeneradoras, ou, alternativamente, a probabilidade $P(n_D)$ de que uma mola tenha recebido em torno de n_D visitas degeneradoras após o tempo T indicado. Nota-se, por exemplo, que a maioria das molas recebeu em torno de 1900 visitas e que 79% delas receberam entre 1500 e 2500 visitas, já que a área sob a curva entre esses dois limites é 0.79.

A figura 22 mostra as distribuições dos números de visitas degradadoras e enrijecedoras em cinco instantes de tempo para um sistema com $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 80, 100$ e 120 partículas regeneradoras. Quando o número de partículas dos dois tipos é o mesmo, naturalmente as distribuições de visitas são praticamente idênticas em todos os instantes de tempo. Quando há mais partículas degradadoras do que regeneradoras no sistema, a curva para visitas degradadoras avança mais rapidamente porque todas as molas são visitadas com maior probabilidade por partículas degradadoras. Da mesma forma, se há mais partículas enrijecedoras, a curva para visitas enrijecedoras avança mais rapidamente.

A evolução dessas curvas de distribuição sugere que a média do número de visitas

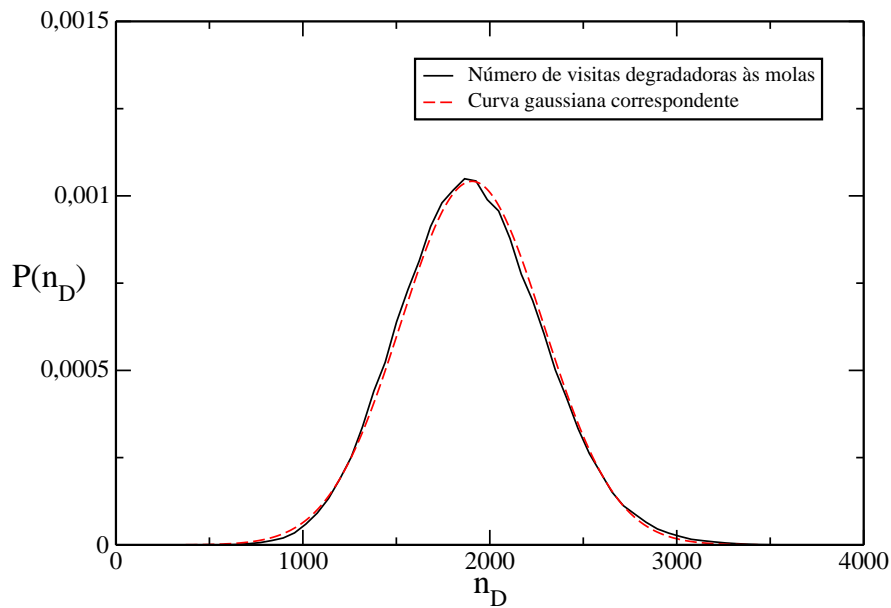


Figura 21: Distribuição do número de visitas às molas quando $N_D = 100$ partículas são liberadas numa cadeia de $M = 1000$ molas, depois de $T = 10^5$ passos de tempo.

crece linearmente com o tempo, já que para instantes de tempo igualmente espaçados, os eixos de simetria das curvas gaussianas também se encontram igualmente espaçados. A dispersão do número de visitas parece aumentar continuamente com o tempo. Como se mostrará a seguir, isso é o que ocorre de fato. A variação temporal da média e da variância do número de visitas determina a evolução da distribuição de constantes elásticas das fibras.

Se uma mola de constante elástica k_0 recebe n_D visitas degradadoras e n_R visitas enrijecedoras, sua constante elástica terá diminuído n_D vezes por um fator multiplicativo $\gamma < 1$ e aumentado n_R vezes pelo fator $1/\gamma$. Assim, a sua constante elástica será simplesmente

$$k = k_0 \gamma^{(n_D - n_R)}, \quad (4.1)$$

ou:

$$k = k_0 \gamma^\alpha, \quad (4.2)$$

onde o expoente α é a diferença entre o número de visitas degradadoras e enrijecedoras:

$$\alpha = n_D - n_R. \quad (4.3)$$

Portanto, o número α_i associado à mola i determina se ela está enfraquecida ou

enrijecida. Se $\alpha_i > 0$, ela terá recebido mais visitas de partículas degradadoras e sua constante elástica será $k_i < k_0$. Se $\alpha_i < 0$, ela terá recebido mais visitas de partículas enrijecedoras e sua constante elástica será $k_i > k_0$.

Como n_D e n_R são variáveis normalmente distribuídas, sua diferença α também será uma variável normal. Pelo abordado no Capítulo 1, a média e a variância de α devem ser iguais respectivamente à soma das médias e à soma das variâncias de n_D e n_R . A evolução da distribuição de α é exemplificada na figura 23.

A figura 24 mostra a média μ_α dos valores de α , μ_α , para todas as molas, em função do tempo de difusão. Verifica-se que essa média é uma função linear do tempo e da diferença entre o número de partículas degradadoras e enrijecedoras:

$$\mu_\alpha = A(N - N_R)t, \quad (4.4)$$

onde a constante de proporcionalidade foi determinada em $A = 0.00019$. Esse resultado condiz com o esperado sobre o número médio da diferença entre visitas degradadoras e enrijecedoras ser proporcional, em cada instante, à diferença entre o número de partículas degradadoras e enrijecedoras presentes no sistema. Já a variância σ_α^2 dos valores de α obedece a uma lei de potência em relação ao tempo. Tem-se:

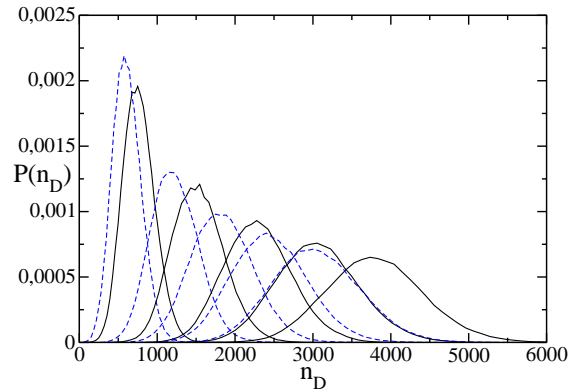
$$\sigma_\alpha^2 = Bt^\beta, \quad (4.5)$$

sendo o expoente β independente de N_R e determinado em 1.41 ± 0.01 para todas as simulações. Não foi encontrada nenhuma correlação direta entre o parâmetro B e o número de partículas. Dentre as simulações com N_R variando de 0 a 200, o valor de B variou entre 0.0115 e 0.0690.

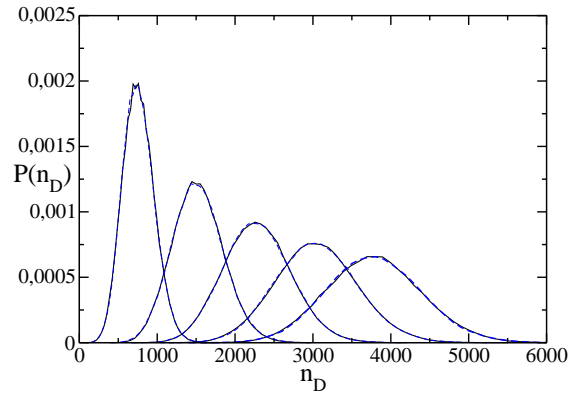
A distribuição do número α das molas, que é proporcional ao logaritmo de sua constante elástica, determina se a fibra estará enrijecida ou enfraquecida, mas não de maneira trivial. Se há mais partículas enrijecedoras que degradadoras no sistema, tem-se uma situação como a que é mostrada na figura 23(c): a curva de distribuição de α se desloca para a esquerda enquanto sua base se torna mais larga. Tudo o que se pode afirmar é que em algum momento a curva estará inteiramente contida no semiplano $\alpha < 0$, isto é, todas as molas estarão enrijecidas. Segundo a equação 2.21, isso significa que a fibra também estará enrijecida. Mas enquanto a curva estiver apenas parcialmente inserida no semiplano $\alpha < 0$, nada se pode afirmar sobre a constante elástica da fibra. Como se mostrou no Capítulo 2, é possível que a fibra esteja enfraquecida ainda quando grande parte das molas que a constituem estejam enrijecidas. Este comportamento não trivial está relacionado

com a não-linearidade presente no modelo, quando se analisa o comportamento global da fibra através do cálculo da média harmônica considerando todas as molas que compõem a fibra.

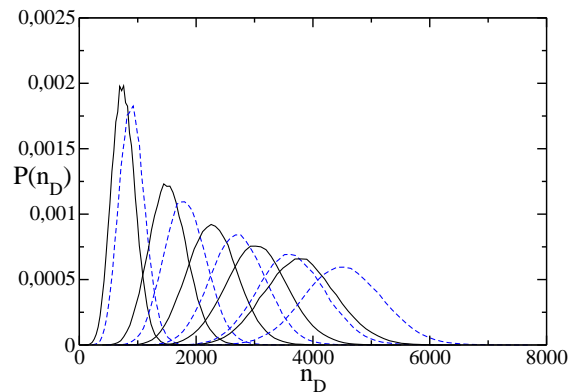
O caso especial em que $N_D = N_R$ merece atenção mais detalhada pois neste limite acredita-se que o sistema esteja próximo da região da transição de fase entre uma fibra enfraquecida ou enrijecida. Este limite demanda uma especial atenção, pois vários tecidos que compõem os órgãos dos seres vivos apresentam comportamentos semelhante quanto à sua elasticidade, necessitando em vários casos de uma degradação/reposição de fibras para a manutenção do seu perfeito funcionamento. Quando $N_D = N_R$, metade da curva de distribuição de α está contida em cada semiplano, em todos os instantes de tempo. Como se mostra na próxima seção, a constante elástica da fibra está sempre enfraquecida neste caso.



(a) $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 80$ partículas enrijecedoras

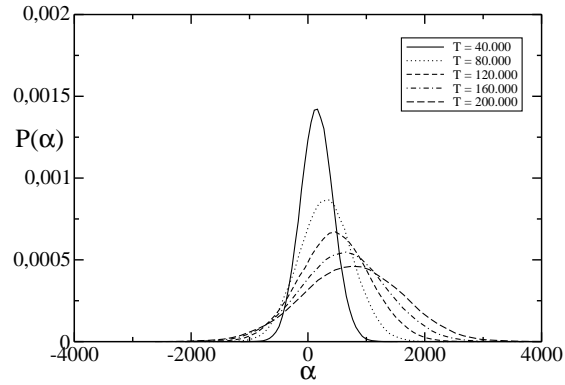


(b) $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100$ partículas enrijecedoras

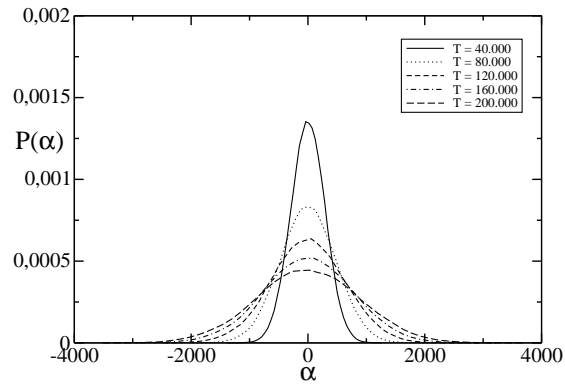


(c) $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 120$ partículas enrijecedoras

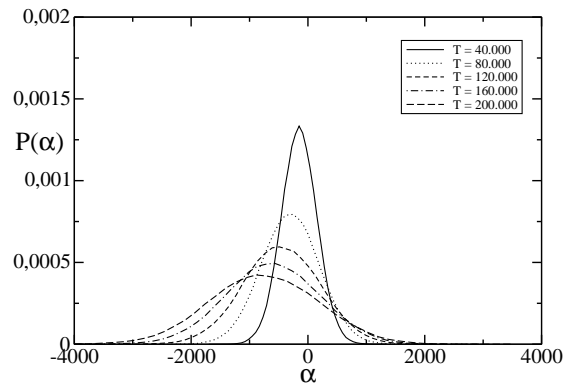
Figura 22: Distribuições dos números de visitas às molas considerando diferentes instantes de tempo. A linha contínua corresponde à distribuição de visitas degradadoras e a linha azul tracejada, de visitas enrijecedoras. Da esquerda para a direita, as curvas representam os instantes de tempo $T = 40.000$, $T = 80.000$, $T = 120.000$, $T = 160.000$ e $T = 200.000$. O sistema é formado por $M = 1000$ molas e o fator de anisotropia Δp é zero.



(a) $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 80$ partículas enrijecedoras



(b) $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100$ partículas enrijecedoras



(c) $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 120$ partículas enrijecedoras

Figura 23: Distribuições dos valores de α para as molas, depois dos instantes de tempo $T = 40.000$, $T = 80.000$, $T = 120.000$, $T = 160.000$ e $T = 200.000$. O sistema é formado por $M = 1000$ molas e o fator de anisotropia Δp é zero.

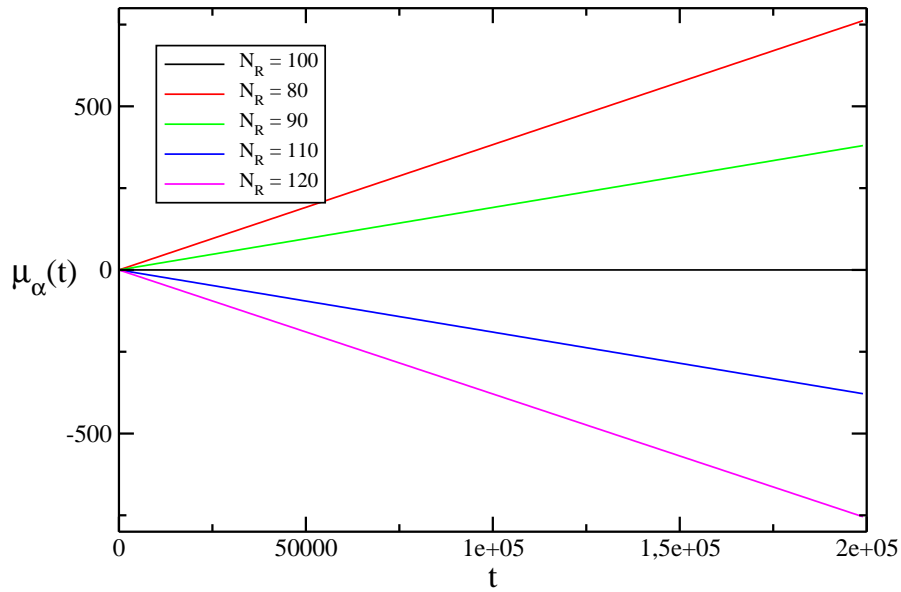


Figura 24: Média μ_α da distribuição de α versus tempo de difusão, quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras. As curvas obtidas atestam que a média é uma função linear com o tempo, em que os coeficientes angulares dependem linearmente do número de partículas regeneradoras N_R .

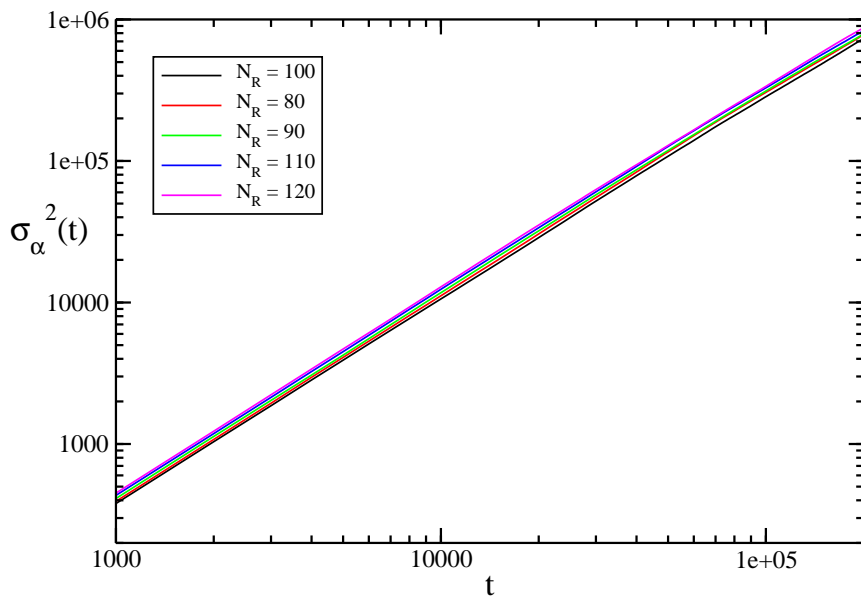


Figura 25: Gráfico em escala duplo-logarítmica da variância σ_α^2 da distribuição de α versus tempo de difusão, quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras. A relação é uma lei de potência do tempo, mas nenhuma correlação com N_R foi encontrada.

4.1.2 Quando o número de partículas degradadoras e enrijecedoras é o mesmo

Quando há no sistema o mesmo número de partículas dos dois tipos, a probabilidade de que haja um evento de degradação em uma das molas é igual à de que haja um evento de regeneração. Ocorre que esses eventos, de modo geral, não se compensam.

A constante elástica da fibra em certo instante é dada por:

$$K_0 = \left[\sum_{i=1}^M \frac{1}{k_i} \right]^{-1}. \quad (4.6)$$

Se a mola j passa por um evento de degradação ($k_j \rightarrow \gamma k_j$), a constante elástica da fibra passa a ser

$$K_{deg} = \left[\sum_{i \neq j} \frac{1}{k_i} + \frac{1}{\gamma k_j} \right]^{-1}. \quad (4.7)$$

Se em seguida outra mola, m , passa por uma regeneração ($k_m \rightarrow k_m/\gamma$), a nova constante elástica será

$$K_{deg,reg} = \left[\sum_{i \neq j,m} \frac{1}{k_i} + \frac{1}{\gamma k_j} + \frac{\gamma}{k_m} \right]^{-1}. \quad (4.8)$$

Para que os dois eventos se compensassem, a constante elástica da fibra após a ocorrência consecutiva dos dois eventos deveria ser igual a K_0 . Igualando as equações 4.6 e 4.8 temos:

$$\frac{1}{k_j} + \frac{1}{k_m} = \frac{1}{\gamma k_j} + \frac{\gamma}{k_m}. \quad (4.9)$$

A equação 4.9 só vale para quaisquer k_j, k_m se $\gamma = 1$, caso trivial em que não existem degradação nem enrijecimento.

Tomando a diferença entre as equações 4.6 e 4.8, temos:

$$K_{deg,reg}^{-1} - K_0^{-1} = \frac{1}{\gamma k_j} + \frac{\gamma}{k_m} - \frac{1}{k_j} - \frac{1}{k_m} = \frac{1}{k_j} \left(\frac{1}{\gamma} - 1 \right) + \frac{1}{k_m} (\gamma - 1). \quad (4.10)$$

Com a suposição adicional de que as molas submetidas aos dois eventos considerados tinham inicialmente a mesma constante inicial, $k_j = k_m = k_0$, temos:

$$K_{deg,reg}^{-1} - K_0^{-1} = \frac{1}{k_0} \left(\frac{1}{\gamma} + \gamma - 2 \right) > 0 \quad (4.11)$$

já que $\frac{1}{\gamma} + \gamma - 2 = \frac{(1-\gamma)^2}{\gamma} > 0$ para $\gamma > 0$. Da equação 4.11 temos que $K_{deg,reg} < K_0$. Assim, a constante elástica da fibra diminui quando uma de suas molas é submetida a uma degradação e outra mola, de mesma constante elástica, a um enrijecimento.

Para mostrar que a fibra tende ao enfraquecimento ainda que suas molas sejam enrijecidas ou enfraquecidas com a mesma probabilidade, consideremos uma simplificação do modelo em que não há mais difusão de partículas e a cada instante de tempo uma das M molas é escolhida para ser degradada ou regenerada, com a mesma probabilidade $1/2$. Suponhamos que M é grande o bastante para que nenhuma das molas seja escolhida duas vezes. Neste caso, depois de n passos de tempo a constante da fibra será dada por:

$$\frac{1}{K} = \frac{D}{\gamma k_0} + \frac{\gamma R}{k_0} + \frac{M - D - R}{k_0}, \quad (4.12)$$

onde D é o número de degradações e R é o número de regenerações que ocorreram durante os n passos de tempo. Como $D + R = n$, temos:

$$K = \frac{\gamma k_0}{D + \gamma(M - n) + \gamma^2(n - D)} \quad (4.13)$$

O mais provável é que em exatamente metade dos n passos de tempo tenham havido degradações e em metade, regenerações. Observamos que neste caso a constante elástica da mola terá diminuído:

$$K = \frac{\gamma k_0}{n(1 + \gamma^2)/2 + \gamma(M - n)} < \frac{\gamma k_0}{\gamma n + \gamma(M - n)} = \frac{k_0}{M} = K_{inicial}, \quad (4.14)$$

pois para $\gamma < 1$ tem-se $\frac{(1+\gamma^2)}{2} > \gamma$. A constante elástica da fibra diminui mesmo quando degradações e regenerações ocorrem em mesma quantidade.

Embora 4.14 seja o resultado mais provável para a constante elástica da fibra depois de n passos de tempo, é necessário levar em conta todas as outras possibilidades para calcular o valor esperado de K quando se toma a média para várias realizações. A probabilidade de que tenham ocorrido D degradações e $n - D$ regenerações é

$$\binom{n}{D} \left(\frac{1}{2}\right)^n,$$

e neste caso, a constante elástica da fibra será dada pela equação 4.13. Desta forma, para um número expressivo de realizações a média esperada para a constante elástica da fibra depois de n passos de tempo será

$$\langle K \rangle = \sum_{D=0}^n \binom{n}{D} (0,5)^n \frac{\gamma k_0}{D + \gamma(M - n) + \gamma^2(n - D)}. \quad (4.15)$$

A expressão 4.15 foi calculada para todos os inteiros n entre 1 e 5000 utilizando o

programa *Mathematica 6.0* © para os valores $\gamma = 0.8$ e $\gamma = 0.995$. A expressão decresce quando n cresce, conforme mostrado na figura 26.

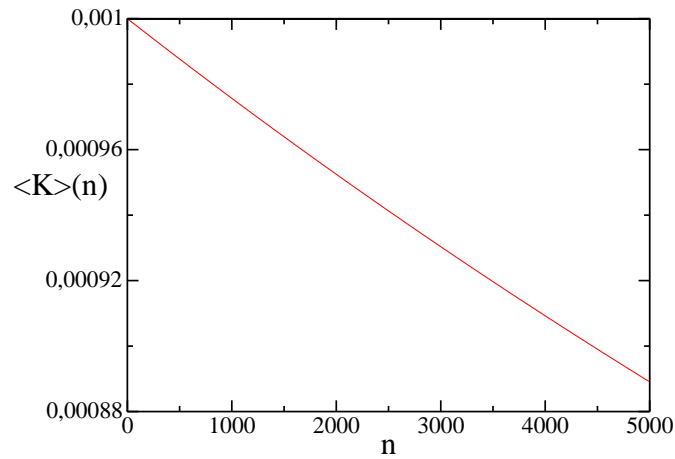
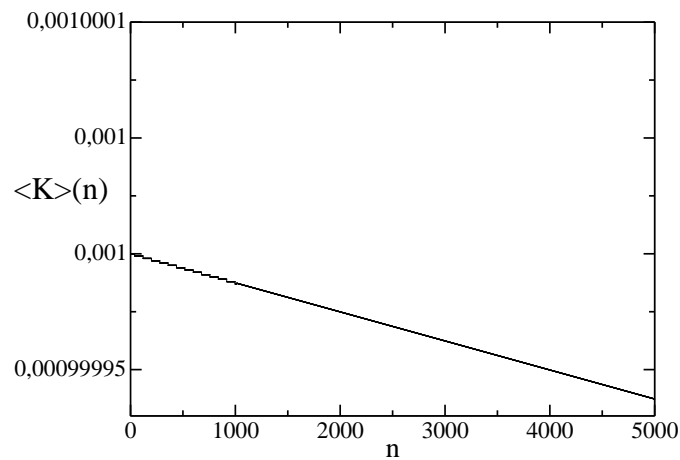
(a) $\gamma = 0.8$ (b) $\gamma = 0.995$

Figura 26: Valor de $\langle K \rangle$ obtido pela equação 4.15 para dois valores de γ .

4.1.3 Constante elástica da fibra versus tempo de difusão

Chegamos ao resultado central do trabalho, para o caso em que o parâmetro de anisotropia Δp é zero. São mostrados aqui os resultados para a constante elástica média da fibra calculada por meio de simulações computacionais considerando 500 realizações diferentes.

Corroborando o que foi discutido na seção anterior, quando o número de partículas degradadoras e regeneradoras é o mesmo, $N_D = N_R$, a constante elástica média $\langle K \rangle$ da fibra sempre decresce. Naturalmente, para $N_R < N_D$ o decréscimo de K é mais rápido quando é menor a quantidade de partículas regeneradoras, como se observa na figura 27. Também podemos notar, a partir da figura, que o comportamento do decaimento de $\langle K \rangle$ é aproximadamente exponencial.

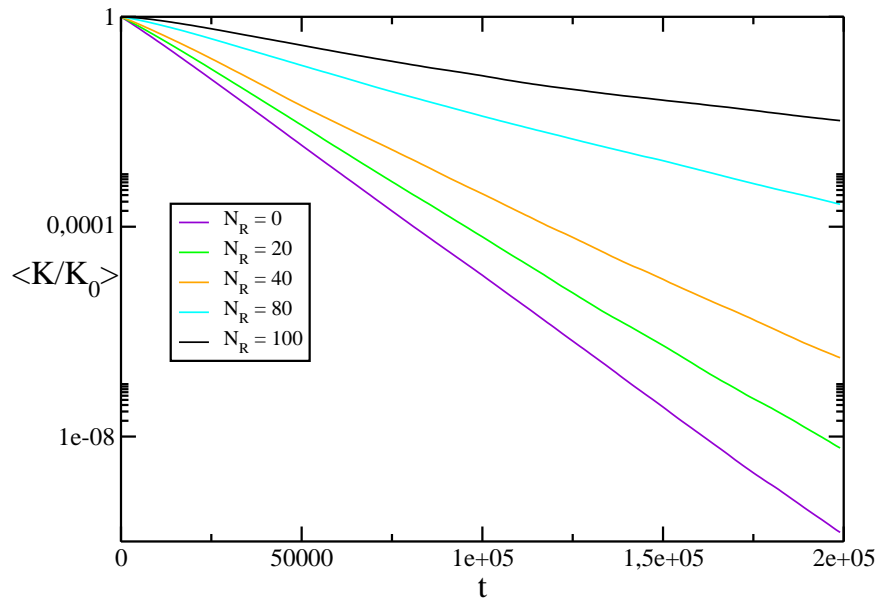


Figura 27: Constante elástica média da fibra em função do tempo de difusão para quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 0, 20, 40, 80$ e 100 partículas regeneradoras no sistema. A constante elástica foi normalizada em relação ao valor inicial $K_0 = K/M = 0.001$. A escala do eixo y é logarítmica, enquanto a do eixo x é linear.

A figura 28 mostra que o menor valor de N_R para que a fibra não esteja enfraquecida em nenhum instante é $N_R = 130$. Quando há menos partículas regeneradoras, a fibra passa por um momento em que está enfraquecida (embora a maioria das suas molas esteja enrijecida), e após este momento passa a enrijecer-se. Como se mostrou na primeira seção deste capítulo, sempre que há mais partículas enrijecedoras, em algum momento praticamente todas as molas estarão enrijecidas, e a partir deste momento a fibra também passará para o estado enrijecida.

Se há apenas poucas partículas regeneradoras a mais no sistema, o tempo até que a fibra esteja enrijecida pode ser muito mais alto do que a ordem de grandeza dos tempos com que escolhermos trabalhar. Apenas a título de ilustração, em simulações com $N_D =$

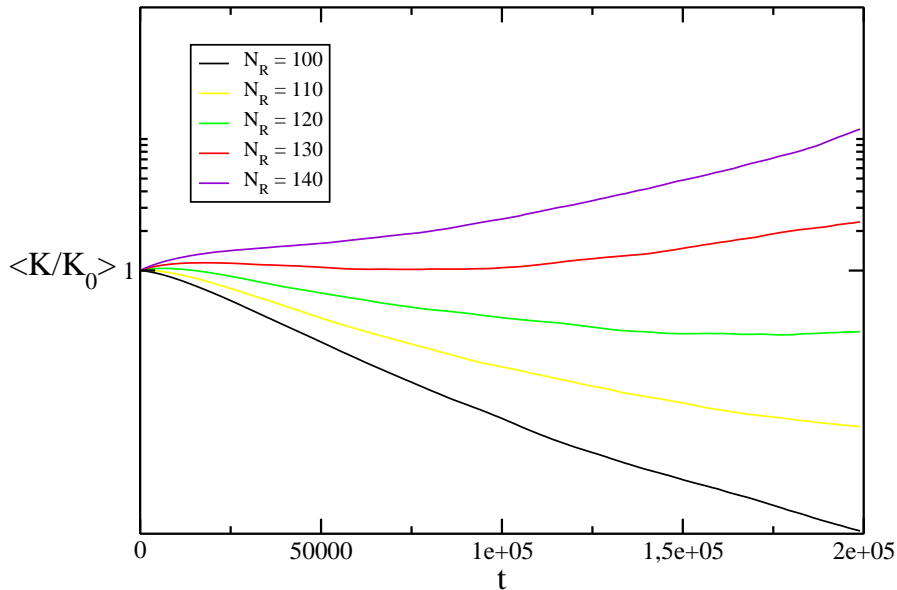


Figura 28: Constante elástica média da fibra em função do tempo de difusão para quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100, 110, 120, 130$ e 140 partículas regeneradoras no sistema. A constante elástica foi normalizada em relação ao valor inicial $K_0 = K/M = 0.001$. A escala do eixo y é logarítmica, enquanto a do eixo x é linear.

100 partículas degradadoras e $N_R = 102$ regeneradoras, o tempo até que a fibra estivesse enrijecida pela primeira vez ultrapassava os 32 milhões de passos de tempo.

Acreditamos que para este caso específico, o sistema, através de algum mecanismo interno de autorregulação, tende a se equilibrar reduzindo as flutuações no comportamento global da fibra. Neste estágio de regulação a fibra deve se apresentar em alguns momentos como enrijecida e em outros momentos como enfraquecida. Neste limite particular, o comportamento da fibra será estudado em uma abordagem mais sofisticada, em que pretendemos incluir mecanismos de autorregulação no nosso modelo. Este estudo será realizado em um trabalho futuro.

Quando há um número consideravelmente maior de partículas regeneradoras, a constante elástica da fibra rapidamente atinge o regime aproximadamente exponencial, como se observa pela figura 29.

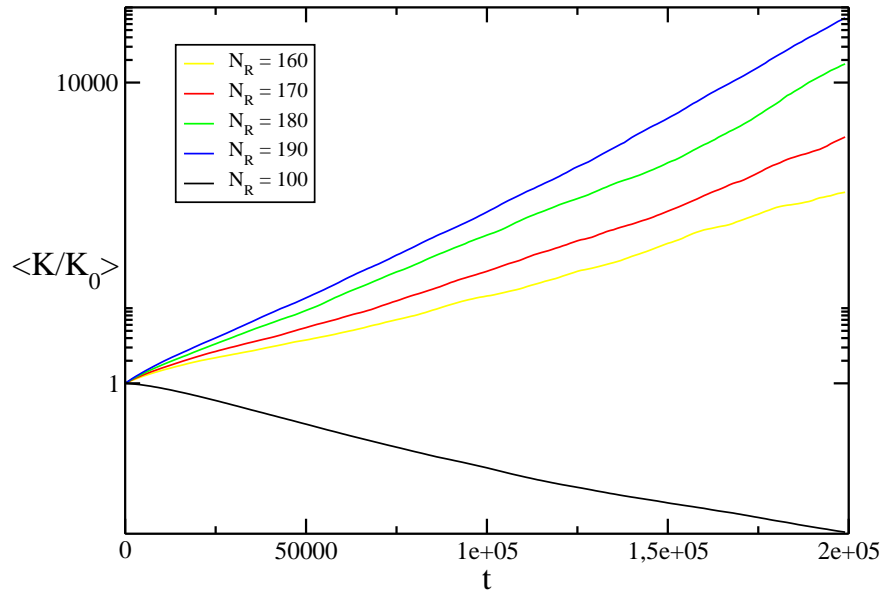


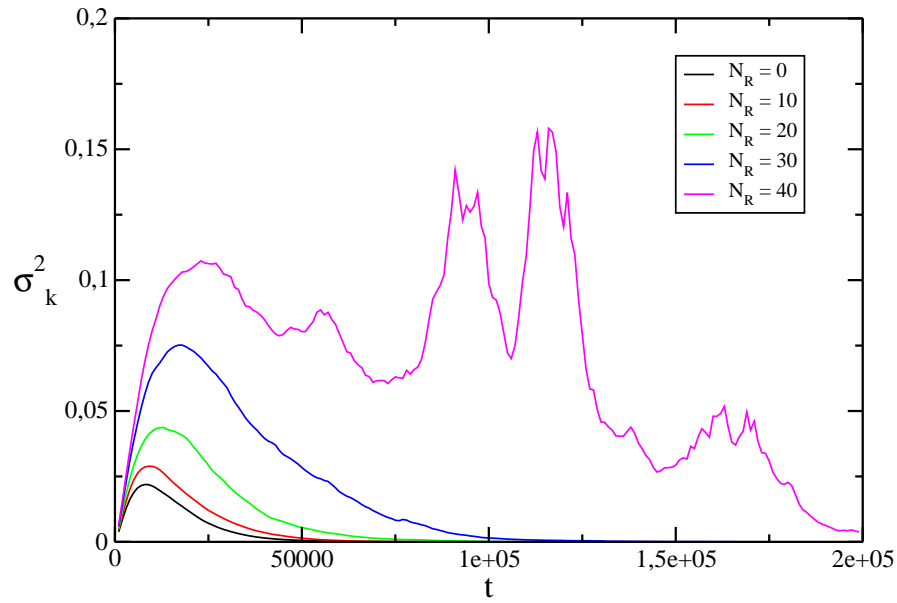
Figura 29: Constante elástica média da fibra em função do tempo de difusão para quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100, 110, 120, 130$ e 140 partículas regeneradoras no sistema. A constante elástica foi normalizada em relação ao valor inicial $K_0 = K/M = 0.001$. A escala do eixo y é logarítmica, enquanto a do eixo x é linear.

4.1.4 Variância das constantes elásticas das molas

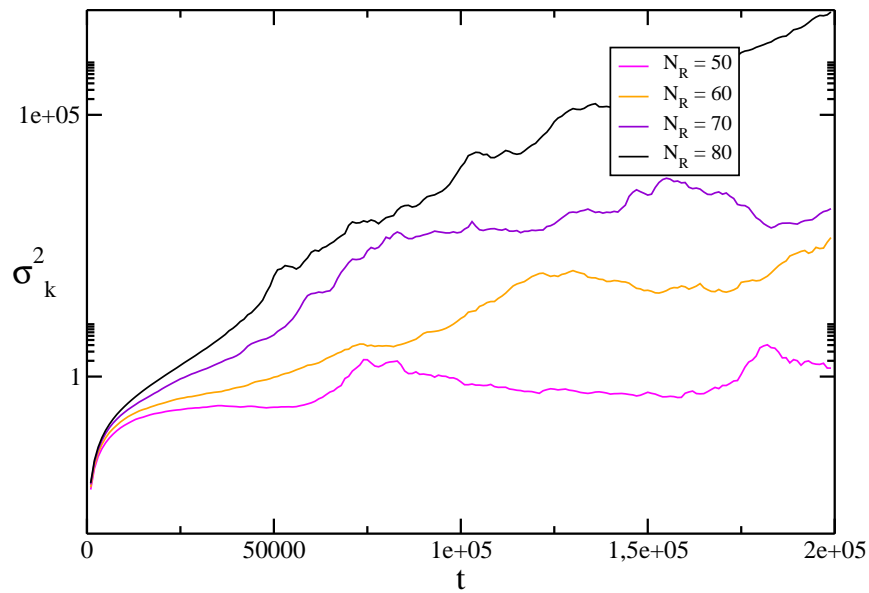
A constante elástica da fibra, dada pela média harmônica das constantes elásticas das molas, é a grandeza escolhida para medir as características macroscópicas da fibra. Para descrever as suas propriedades locais, a variância das constantes elásticas σ_k é uma medida de interesse ao mensurar a dispersão dos valores da rigidez local das molas, uma propriedade microscópica.

Quando há apenas partículas degradadoras no sistema a variância média das constantes elásticas σ_k passa por um rápido crescimento inicial, atinge um valor máximo depois de aproximadamente 10.000 passos de tempo e passa a decair lentamente, de forma semelhante à do gráfico da figura 17. A curva segue o mesmo perfil até quando há 30% de partículas regeneradoras em relação ao número de degradadoras. Se o número de partículas regeneradoras é maior que isso, ocorre um período quando a variância σ_k oscila fortemente antes de cair, e se é maior que 50%, é crescente durante todo o tempo de difusão.

Este comportamento é bem explicado quando se assume que as constantes elásticas das



(a) Variância das constantes elásticas das molas para $N_D = 100$ partículas degradadoras, $N_R = 0, 10, 20, 30, 40$ partículas enrijecedoras.



(b) Variância das constantes elásticas das molas para $N_D = 100$ partículas degradadoras, $N_R = 50, 60, 70, 80$ partículas enrijecedoras.

Figura 30: Variância das constantes elásticas das molas versus tempo de difusão obtida pelas simulações numéricas.

molares é perfeitamente descrita pela distribuição lognormal. Como mostrado no capítulo 2, se $Y = \ln X$ é uma variável gaussiana, então $X = e^Y$ é uma variável lognormal e sua variância dada por $\sigma_X^2 = e^{\sigma_Y^2 + 2\mu_Y} (e^{\sigma_Y^2} - 1)$. Como o número $(\ln \gamma)\alpha$ é uma variável normal, as constantes elásticas das molas $k = e^{(\ln \gamma)\alpha}$ são distribuídas com probabilidade lognormal. Portanto a variância das constantes elásticas deve ser dada por:

$$\sigma_k^2 = e^{(\ln \gamma)^2 \sigma_\alpha^2 + 2(\ln \gamma)\mu_\alpha} [e^{(\ln \gamma)^2 \sigma_\alpha^2} - 1]. \quad (4.16)$$

Desta forma a variância das constantes elásticas deve variar conforme a função do tipo $f(t) = e^{at+bt^\beta} (e^{bt^\beta} - 1)$, onde as constantes a e b são relacionadas àquelas da seção 4.1.1 por $a = 2 \ln \gamma A$ e $b = (\ln \gamma)^2 B$. A figura 31 mostra os gráficos desta função para valores convenientes de a e b . Nota-se que, conforme o valor de a , a função cai a zero ou diverge, às vezes passando por um ponto de mínimo local.

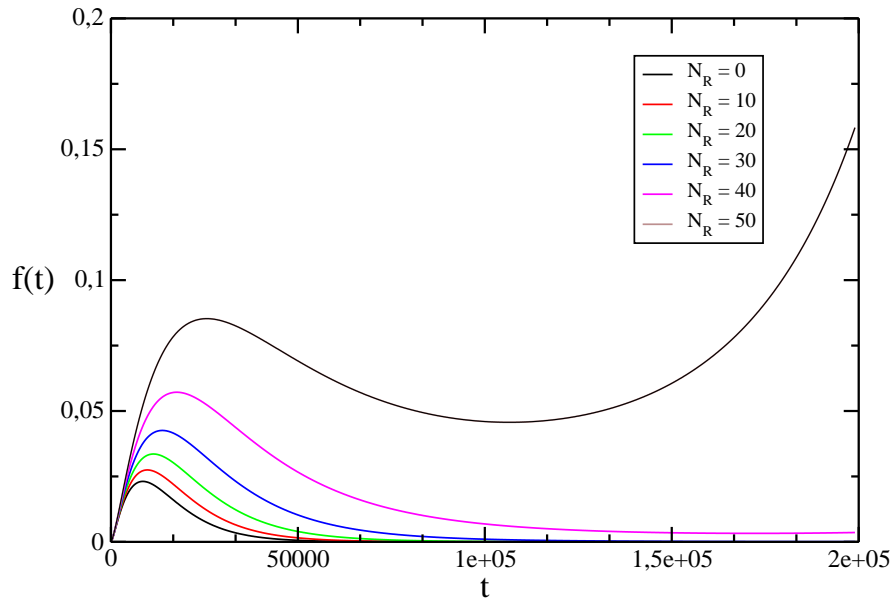
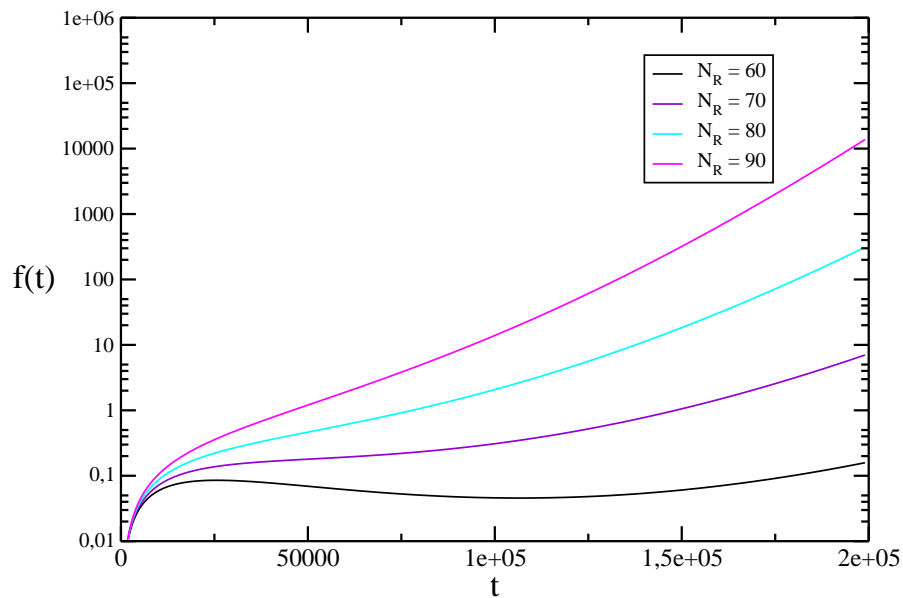
(a) Gráfico linear da função $f(t)$ para $N_R = 0, 10, 20, 30, 40, 50$.(b) Gráfico log-linear da função $f(t)$ para $N_R = 60, 70, 80, 90$.

Figura 31: Gráficos da função $f(t) = e^{at+bt^\beta} (e^{bt^\beta} - 1)$. Os parâmetros a e b escolhidos foram $b = 0.0115(\ln \gamma)^2$ e $a = 2 \cdot 0.00019(100 - N_R)(\ln \gamma)$.

4.2 Caso anisotrópico

Quando a probabilidade de ligamento de uma partícula a uma mola, p_{on} , depende da constante elástica desta como na equação 3.1, no começo da simulação todas as molas têm poucas chances de ser visitadas, pois p_{on} é pequena. No decorrer da simulação, esta probabilidade aumenta e as molas são visitadas com mais frequência. Observa-se neste caso que as curvas de distribuição do número de visitas regeneradoras e degradadoras não é mais gaussiana, possuindo uma assimetria típica como mostrado na figura 32. Em comparação com a figura 21, nota-se que o número de visitas é bem menor quando a anisotropia é diferente de zero, pois neste caso a probabilidade de ligamento às molas nunca é maior que $1/3$ como ocorre no sistema isotrópico.

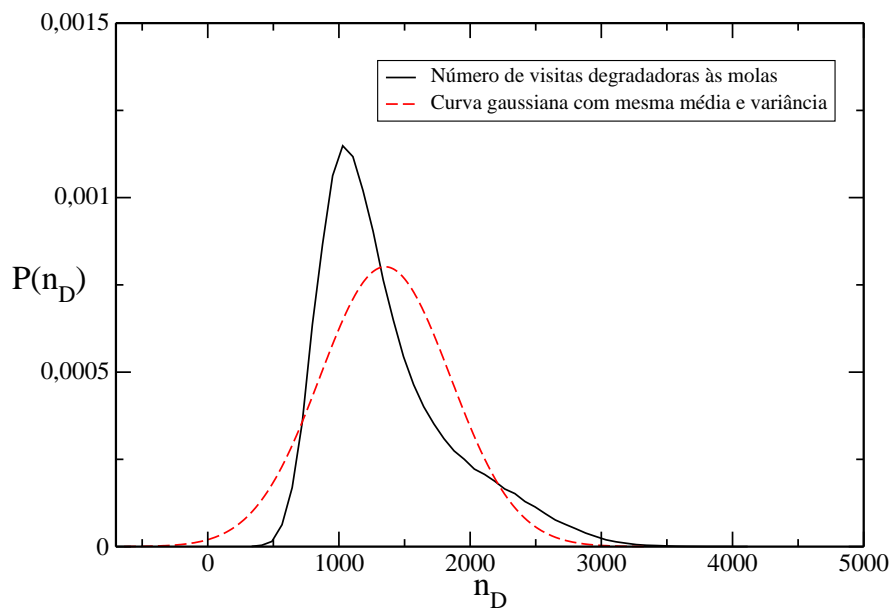


Figura 32: Distribuição do número de visitas às molas quando $N_D = 100$ partículas são liberadas numa cadeia de $M = 1000$ molas, depois de $T = 10^5$ passos de tempo. O fator de anisotropia é $\Delta p = 0.2$ e a tensão aplicada é $F = 2.5$.

O fato de as distribuições de visitas não serem bem aproximadas por curvas gaussianas se reflete na distribuição dos números α , que também ficam assimétricas. A figura 33 ilustra a evolução da distribuição de α para o caso em que $\Delta p = 0.2$ e a tensão aplicada de $F = 2.5$.

Como a distribuição de $(\ln \gamma)\alpha$ não é mais gaussiana, não se pode dizer que a distribuição das constantes elásticas é aproximadamente lognormal para todos os instantes

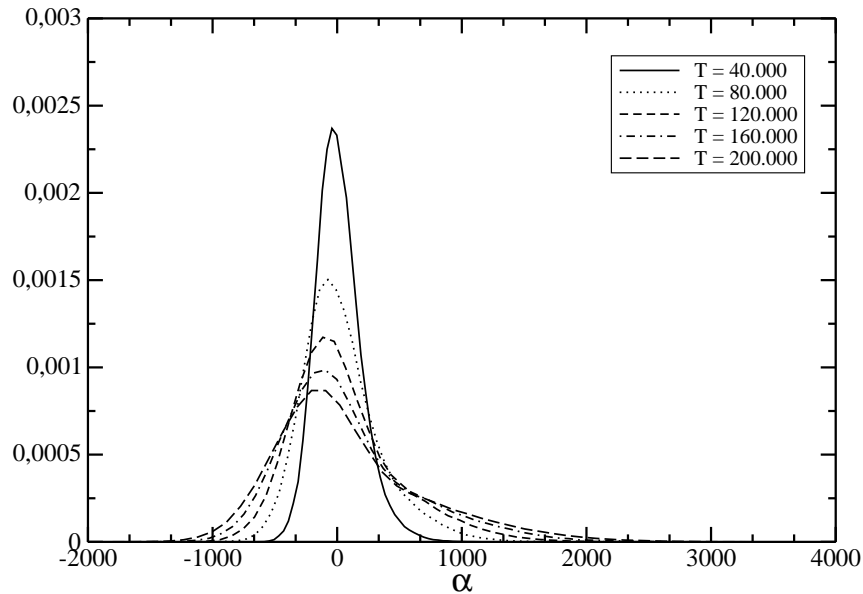


Figura 33: Distribuições dos números de visitas às molas quando há $N_D = 100$ partículas degradadoras e $N_R = 100$ partículas enrijecedoras. A linha contínua é a distribuição do número de visitas degradadoras e a linha azul tracejada, de visitas enrijecedoras. Da esquerda para a direita, as curvas correspondem aos instantes de tempo $T=40.000$, $T=80.000$, $T=120.000$, $T=160.000$ e $T=200.000$. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 2.5$.

de tempo, e cálculos como o da seção anterior perdem a validade. No entanto, a maioria das conclusões observadas para o caso isotrópico ainda são válidas. Observa-se que a constante elástica da fibra sempre decresce quando $N_R \leq N_D$. Para $N_R > N_D$, ocorre o mesmo que no caso já descrito: em algum momento todas as molas estarão enrijecidas e, portanto, a fibra também. Antes disso, porém, pode haver um longo período em que a fibra se encontra enfraquecida. Quanto maior a força aplicada F , maior a probabilidade p_{on} e, portanto, mais visitas degradadoras e enrijecedoras acontecem por unidade de tempo. O efeito disto sobre a constante elástica da fibra é tornar mais rápido o seu enfraquecimento ou enrijecimento, conforme o caso. De um modo geral, se pode afirmar que o aumento da força contribui para o aumento da atividade enzimática.

As figuras 34, 35, 36 e 37 são os resultados obtidos pelas simulações numéricas para o sistema com fator de anisotropia $\Delta p = 0.2$ e forças aplicadas de $F = 0.1$, $F = 0.5$, $F = 1.0$ e $F = 2.5$. Em cada caso são mostrados 5 valores de N_R .

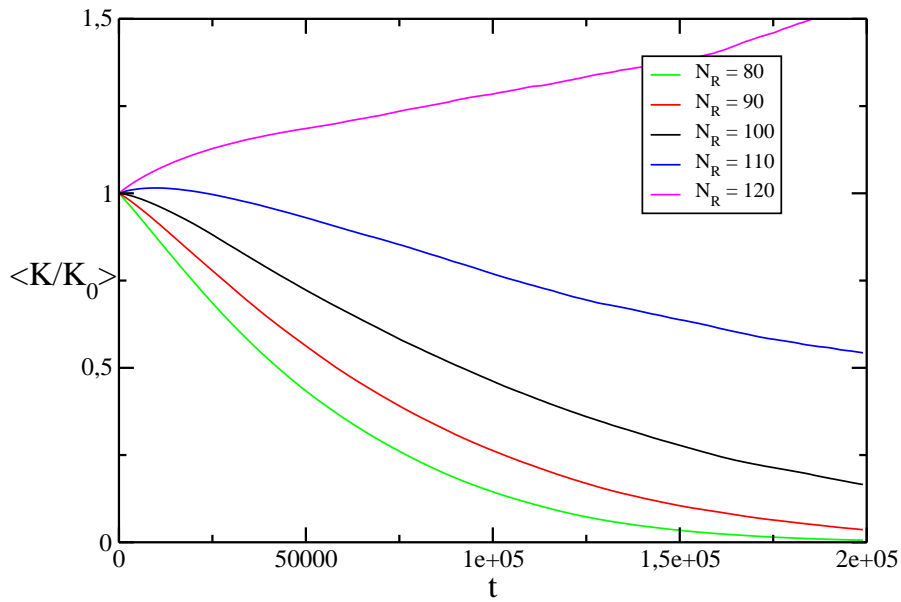


Figura 34: Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 0.1$.

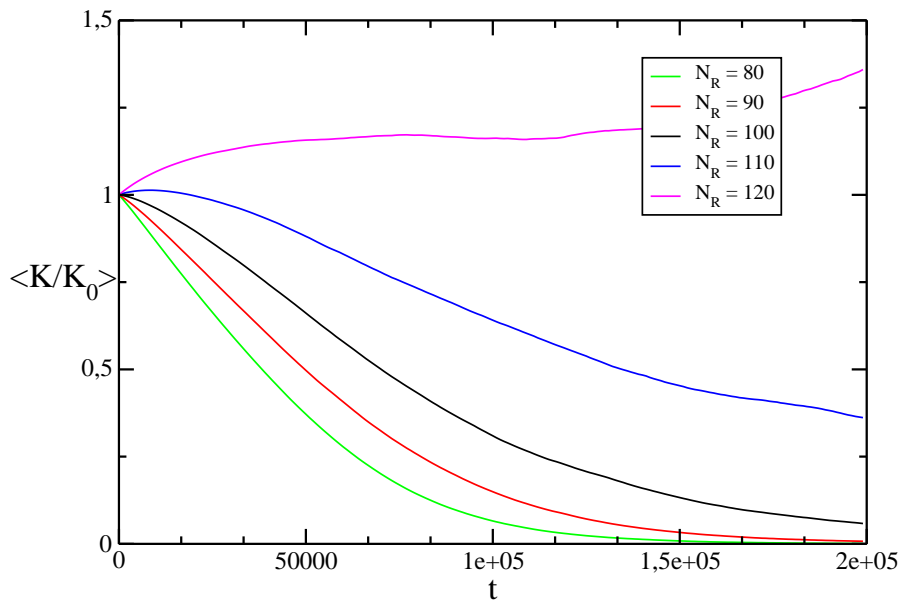


Figura 35: Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 0.5$.

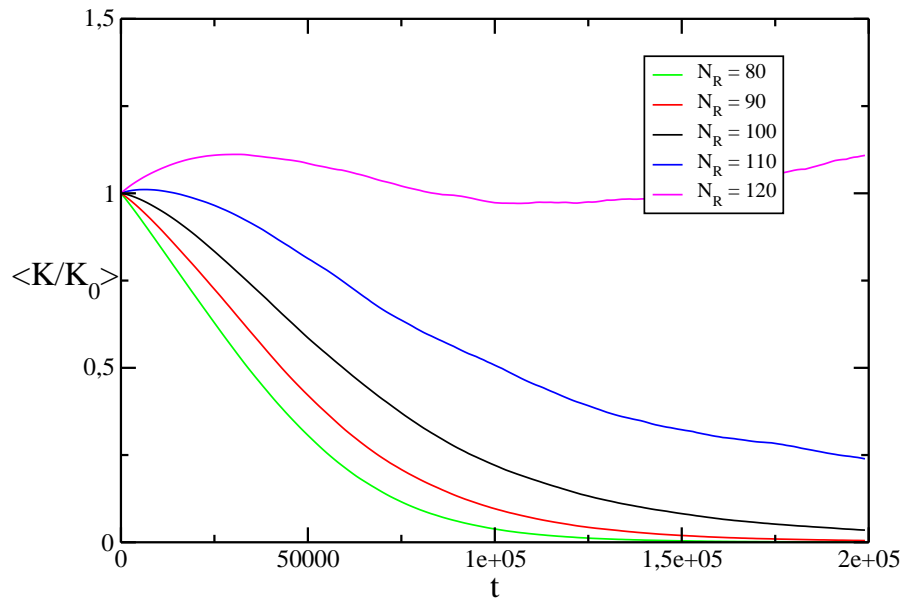


Figura 36: Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 1.0$.

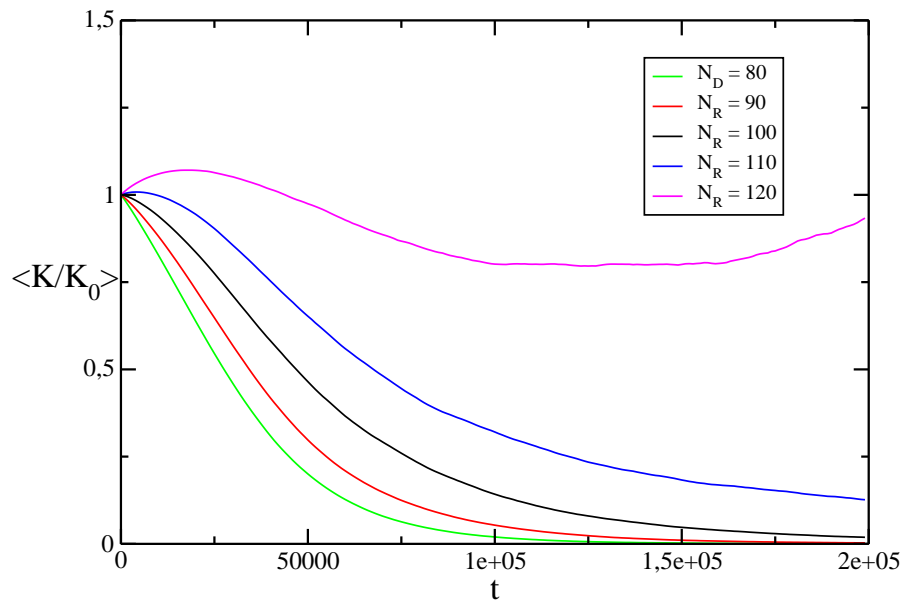


Figura 37: Constante elástica normalizada média $\langle K(t)/K_0 \rangle$ em função do tempo t de difusão das partículas. O fator de anisotropia é igual a $\Delta p = 0.2$ e a força aplicada é $F = 2.5$.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho se investigou o modelo mecânico de fibras elásticas proposto por Araújo [9] com uma característica que ainda não havia sido estudada, a presença de agentes que enrijecem as molas constituintes da fibra. A abordagem estatística usada permitiu identificar a distribuição das constantes elásticas das molas como sendo aproximadamente lognormal para o caso isotrópico, e foi um importante passo em direção à solução exata do problema.

As simulações computacionais em conjunto com cálculos analíticos permitiram identificar o alcance e as limitações do modelo em representar fibras elásticas reais. O fato de a rigidez da fibra ser dada pela média harmônica das constantes elásticas das molas e de os processos de degradação e enrijecimento serem multiplicativos faz com que a degradação da fibra seja claramente favorecida em detrimento do enrijecimento. Não existe uma relação entre número de agentes degradadores e enrijecedores que garanta a estabilidade da constante elástica da fibra.

Os resultados aqui apresentados demonstram claramente que o comportamento do equilíbrio esperado para a elasticidade da fibra é bastante sensível, devido aos efeitos não-lineares presentes no cálculo da constante equivalente da fibra. O comportamento global da fibra mostrou-se fortemente correlacionado com os valores das constantes elásticas das molas que compõem a fibra. Observou-se que a distribuição das constantes elásticas é aproximadamente lognormal, comportamento observado devido à característica multiplicativa dos processos de degradação e regeneração propostos aqui. Com base em nossas simulações, constatou-se que a variância dos logaritmos das constantes elásticas das molas diverge na forma de uma lei de potência e que a média dos logaritmos segue um comportamento linear com o tempo de difusão, onde o coeficiente angular está relacionado com a razão entre o número de partículas degradadoras e regeneradoras. Investigações preliminares indicam que uma situação de equilíbrio para a elasticidade global da fibra, mesmo no limite de igual número de partículas que degradam e regeneram, necessita de algum mecanismo de autorregulação.

Como perspectivas, podemos propor um refinamento do modelo com mecanismos que permitam uma limitação na dispersão dos valores das constantes elásticas locais e que incluam um efeito de autorregulação de modo a reduzir as flutuações no comportamento global da fibra. Como já se conhece o comportamento do modelo em uma dimensão, a sua expansão para duas dimensões também se apresenta como perspectiva. Esperamos que essas investigações, quando confrontadas com experimentos, ajudem a entender processos biológicos em que as forças mecânicas ou concentrações de enzimas nos tecidos se tornam anormais.

REFERÊNCIAS

- [1] Sheldon M Ross. *A First Course in Probability*. [S.l.]: Prentice Hall.
- [2] REIF, F. *Fundamentals of Statistical and Thermal Physics*. [S.l.]: McGraw-Hill.
- [3] DESROSIÈRES, A. *The Politics of Large Numbers: A History of Statistical Reasoning*. [S.l.]: Harvard University Press.
- [4] LIMPert, E.; STAHEL, W. A.; ABBT, M. Log-normal distributions across the sciences: Keys and clues. *BioScience*, University of California Press on behalf of the American Institute of Biological Sciences, v. 51, n. 5, p. 341–352, 2001.
- [5] Janet Crawshaw; Joan Chambers. *A Concise Course in Advanced Level Statistics: With Worked Examples*. Fourth. [S.l.]: Nelson Thornes.
- [6] Alan Jeffrey; Hui-Hui Dai. *Handbook of Mathematical Formulas and Integrals*. [S.l.]: Elsevier.
- [7] Norman Lloyd Johnson; Samuel Kotz; N. Balakrishnan. *Continuous Univariate Distributions*. Second. [S.l.]: John Wiley and Sons, 1995.
- [8] SHAPIRO, J. M. Limit distributions for sums of reciprocals of independent random variables. *Houston Journal of Mathematics*, v. 14, n. 2, p. 281–290, 1988.
- [9] ARAÚJO, A. et al. Dynamics of enzymatic digestion of elastic fibers and networks under tension. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 108, n. 23, p. 9414–9419, 2011.
- [10] Stephen C. Cowin; Stephen B. Doty. *Tissue Mechanics*. [S.l.]: Springer.
- [11] Leslie P. Gartner; James L. Hiatt; Judy M. Strum. *Cell Biology and Histology*. Sixth. [S.l.]: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
- [12] CORMACK, D. H. *Fundamentos de Histologia*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2003.
- [13] ROSENBLOOM, J.; ABRAMS, W.; MECHAM, R. Extracellular matrix 4: the elastic fiber. *The FASEB journal*, FASEB, v. 7, n. 13, p. 1208–1218, 1993.
- [14] URRY, D. et al. Elastin: a representative ideal protein elastomer. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 357, n. 1418, p. 169–184, 2002.
- [15] BIETH, J. et al. [the elastases]. *Journal de la Société de biologie*, v. 195, n. 2, p. 173, 2001.

- [16] REBOUD-RAVAUX, M. Elastase inhibitors. *JOURNAL-SOCIETE DE BIOLOGIE*, [np]; 1999, v. 195, n. 2, p. 143–150, 2001.
- [17] NIKLAS, K. The aerodynamics of wind pollination. *The Botanical Review*, Springer, v. 51, n. 3, p. 328–386, 1985.
- [18] SCHULTZ, A.; ANDERSSON, G. Analysis of loads on the lumbar spine. *Spine*, LWW, v. 6, n. 1, p. 76–82, 1981.
- [19] MURRAY, J. A pre-pattern formation mechanism for animal coat markings. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 88, n. 1, p. 161–199, 1981.
- [20] HILDEBRANDT, J. Pressure-volume data of cat lung interpreted by a plastoelastic, linear viscoelastic model. *Journal of applied physiology*, Am Physiological Soc, v. 28, n. 3, p. 365–372, 1970.
- [21] STADLER, P. *Biological Evolution and Statistical Physics*. [S.l.]: Springer, Berlin), chapter Fitness Landscapes, 2002.
- [22] SIRAKOULIS, G.; KARAFYLLIDIS, I.; THANAILAKIS, A. A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling*, Elsevier, v. 133, n. 3, p. 209–223, 2000.
- [23] DEUTSCH, A.; DORMANN, S.; MAINI, P. *Cellular automaton modeling of biological pattern formation: characterization, applications, and analysis*. [S.l.]: Springer, 2005.
- [24] BORA, C.; SERINAGAOGLU, Y.; TONUUK, E. Electromechanical heart tissue model using cellular automaton. In: IEEE. *Biomedical Engineering Meeting (BIY-OMUT), 2010 15th National*. [S.l.], 2010. p. 1–4.
- [25] TOVAR, A. et al. Bone structure adaptation as a cellular automaton optimization process. In: *Memorias del 45th AIAA/ASME/ASCE/AHS/ASC Structures, Structural Dynamics & Materials Conference, Palm Springs, California*. [S.l.: s.n.], 2004.
- [26] MOREIRA, J.; DEUTSCH, A. Cellular automaton models of tumor development: a critical review. *Advances in Complex Systems*, World Scientific, v. 5, n. 02n03, p. 247–267, 2002.
- [27] TAWHAI, M.; HUNTER, P. Characterising respiratory airway gas mixing using a lumped parameter model of the pulmonary acinus. *Respiration physiology*, Elsevier, v. 127, n. 2, p. 241–248, 2001.
- [28] BELLARDINE, C. et al. Heterogeneous airway versus tissue mechanics and their relation to gas exchange function during mechanical ventilation. *Annals of biomedical engineering*, Springer, v. 33, n. 5, p. 626–641, 2005.
- [29] VRIES, M. D.; SCHUTTE, H.; VERKERKE, G. Determination of parameters for lumped parameter models of the vocal folds using a finite-element method approach. *The Journal of the Acoustical Society of America*, v. 106, p. 3620, 1999.
- [30] LINKE, W. *Mechanics of elastic biomolecules*. [S.l.]: Springer, 2003.

- [31] BOUCHIAT, C.; MEZARD, M. Elasticity model of a supercoiled dna molecule. *Physical review letters*, APS, v. 80, n. 7, p. 1556–1559, 1998.
- [32] KANTOR, Y.; WEBMAN, I. Elastic properties of random percolating systems. *Physical review letters*, APS, v. 52, n. 21, p. 1891–1894, 1984.
- [33] BLACK, L. et al. Mechanical and failure properties of extracellular matrix sheets as a function of structural protein composition. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 94, n. 5, p. 1916–1929, 2008.
- [34] JESUDASON, R. et al. Differential effects of static and cyclic stretching during elastase digestion on the mechanical properties of extracellular matrices. *Journal of Applied Physiology*, Am Physiological Soc, v. 103, n. 3, p. 803–811, 2007.