

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**  
**CENTRO TECNOLÓGICO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**MODELAGEM MATEMÁTICA DO ACOPLAMENTO ENTRE**  
**ATIVIDADE ELÉTRICA CEREBRAL, METABOLISMO E**  
**HEMODINÂMICA**

Dissertação submetida à Universidade Federal de Santa Catarina  
para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química.  
Orientador: Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto

**MARIVONE GUSATTI**

**FLORIANÓPOLIS, FEVEREIRO DE 2006**

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ter iluminado meus passos.

Aos meus pais, Edilio e Carmelina, porque são meus pais, e isso bastaria, mas eles sempre fazem questão de fazer muito mais.

Ao Professor Dr. Leonel Teixeira Pinto pela orientação prestada.

Ao professor Dr. José Marino Neto por seus sábios ensinamentos.

Aos professores Willibaldo Schimidell Netto, Mara Gabriela Novy Quadri e Selma Faria Zawadzki Baggio pela participação na banca examinadora.

À grande amiga Jeane, pela ajuda, incentivo e pelas horas compartilhadas com muito companheirismo.

À equipe de amigos do Neurolab pela amizade.

Ao meu namorado Daniel, pela presença e auxílio constantes e por acreditar na realização deste trabalho.

À Rosana e Fernando, pela acolhida nestes dois longos meses e pelo apoio incondicional.

Ao Centro Nacional de Pesquisa (CNPq) pelo incentivo através da bolsa de mestrado.

## ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE TABELAS.....	vii
NOTAÇÃO.....	viii
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
<b>I. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>3</b>
2.1. Função cerebral e gasto de energia.....	3
2.2. Circulação sanguínea .....	4
2.3. Metabolismo da glicose.....	5
2.3.1. Glicólise.....	7
2.3.2. Ciclo do ácido tricarboxílico e fosforilação oxidativa .....	13
2.4. Formação da creatina.....	14
2.5. Bombas iônicas.....	15
2.6. Acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica	16
2.7. Modelos matemáticos .....	18
2.7.1. Modelos envolvendo o processo glicolítico.....	18
2.7.2. Modelo matemático do transporte da glicose .....	21
2.8. Conclusão .....	21
<b>III. MODELAGEM MATEMÁTICA.....</b>	<b>23</b>
3.1. Detalhamento e hipóteses do modelo matemático .....	23
3.2. Apresentação do modelo matemático.....	27
3.2.1. Bomba e corrente de íons.....	28
3.2.2. Transporte através da barreira hematoencefálica.....	30
3.2.3. Variação de concentração no capilar .....	31
3.2.4. Reações metabólicas .....	32
3.2.5. Respiração mitocondrial.....	35
3.2.6. Equações de balanço do modelo matemático.....	35

3.2.7. Fluxo sanguíneo capilar .....	42
<b>3.3. Parâmetros do modelo .....</b>	<b>43</b>
<b>3.4. Resolução numérica .....</b>	<b>46</b>
3.4.1. Método de Euler .....	46
3.4.2. Aplicação do Método de Euler .....	46
3.4.3. Fluxograma do programa computacional .....	47
<b>3.5. Conclusão .....</b>	<b>49</b>
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1. Dados iniciais e parâmetros livres do modelo .....</b>	<b>50</b>
<b>4.2. Validação do modelo matemático por comparação com dados da literatura .....</b>	<b>51</b>
4.2.1. Curva de concentração para o íon sódio intracelular .....	54
4.2.2. Curva de concentração para glicose intracelular e lactato intracelular .....	55
4.2.3. Curva de concentração para fosfoenolpiruvato e gliceraldeído-3-fosfato .....	56
4.2.4. Curva de concentração para ATP e fosfocreatina .....	57
<b>4.3. Resultados .....</b>	<b>63</b>
<b>4.4. Conclusão .....</b>	<b>69</b>
<b>V. ESTUDO DE CASO .....</b>	<b>71</b>
<b>5.1. Comparação dos resultados com dados da literatura .....</b>	<b>71</b>
5.1.1. Comportamento do íon sódio intracelular durante ativações repetitivas .....	72
5.1.2. Comportamento de ATP durante ativações repetitivas .....	73
5.1.3. Comportamento do lactato durante ativações repetitivas .....	74
<b>5.2. Resultados da simulação para o caso de ativações repetitivas .....</b>	<b>75</b>
<b>5.3. Conclusão .....</b>	<b>78</b>
<b>VI. CONCLUSÕES E SUGESTÕES .....</b>	<b>79</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>81</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura II. 1:</b> Metabolismo da glicose.....	6
<b>Figura II. 2:</b> Fosforilação da glicose a glicose-6-fosfato .....	7
<b>Figura II. 3:</b> Conversão da glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato .....	8
<b>Figura II. 4:</b> Conversão da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-fosfato. ....	8
<b>Figura II. 5:</b> Clivagem da frutose-1, 6-difosfato .....	9
<b>Figura II. 6:</b> Isomerização da dihidroxiacetona fosfato .....	9
<b>Figura II. 7:</b> Oxidação do gliceraldeído-3-fosfato .....	10
<b>Figura II. 8:</b> Conversão do 1,3-difosfoglicerato em 3-fosfoglicerato.....	11
<b>Figura II. 9:</b> Rearranjo do grupo fosfato.....	11
<b>Figura II. 10:</b> 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato .....	12
<b>Figura II. 11:</b> Formação de piruvato .....	12
<b>Figura II. 12:</b> Formação de lactato.....	13
<b>Figura II. 13:</b> Formação de ATP pela fosfocreatina .....	15
<b>Figura III. 1:</b> Desenho ilustrativo das trocas entre célula e capilar.....	24
<b>Figura III. 2:</b> Representação esquemática do acoplamento entre atividade elétrica e metabolismo .....	25
<b>Figura III. 3:</b> Mecanismos de regeneração de ATP com as orientações convencionais das reações.....	25
<b>Figura III. 4:</b> Principais etapas do acoplamento entre atividade elétrica, metabolismo e hemodinâmica.....	27
<b>Figura III. 5:</b> Interpretação geométrica do Método de Euler .....	47
<b>Figura III. 6:</b> Fluxograma do programa computacional.....	48
<b>Figura IV. 1:</b> Comportamento do $Na_i^+$ apresentado nos dois modelos.....	54
<b>Figura IV. 2:</b> Perfis de concentração para $GLC_i$ e $LAC_i$ obtidos pelos dois modelos	55

<b>Figura IV. 3:</b> Comportamento de PEP e GAP apresentado pelos dois modelos.....	<b>57</b>
<b>Figura IV. 4:</b> Comportamento de PCr e ATP apresentado pelos dois modelos.....	<b>58</b>
<b>Figura IV. 5:</b> Sensibilidade de $LAC_i$ diante da variação de $K^+_{AK}$ .....	<b>59</b>
<b>Figura IV. 6:</b> Sensibilidade de $LAC_i$ diante da variação de $K^-_{AK}$ .....	<b>60</b>
<b>Figura IV. 7:</b> Sensibilidade do $LAC_i$ diante da variação de $T_{max,LAC}$ .....	<b>60</b>
<b>Figura IV. 8:</b> Desvio médio dos compostos metabólicos diante da variação de $K^+_{AK}$	<b>61</b>
<b>Figura IV. 9:</b> Desvio médio dos compostos metabólicos diante da variação de $K^-_{AK}$	<b>62</b>
<b>Figura IV. 10:</b> Desvio médio dos compostos metabólicos diante da variação de $T_{max,LAC}$ .....	<b>62</b>
<b>Figura IV. 11:</b> Taxa de estímulo e fluxo sanguíneo capilar .....	<b>64</b>
<b>Figura IV. 12:</b> Comportamento do íon sódio e da taxa de estímulo .....	<b>65</b>
<b>Figura IV. 13:</b> Perfil de concentração para íon sódio intracelular, fosfocreatina, oxigênio no capilar, glicose no capilar e ATP.....	<b>66</b>
<b>Figura IV. 14:</b> Curvas de concentração para gliceraldeído-3-fosfato, fosfoenolpiruvato, oxigênio intracelular e NADH .....	<b>67</b>
<b>Figura IV. 15:</b> Curvas de concentração para glicose intracelular, piruvato, lactato intracelular, lactato no capilar e ADP .....	<b>68</b>
<b>Figura IV. 16:</b> Curvas de concentração de ATP e ADP.....	<b>69</b>
<b>Figura V. 1:</b> Comparação das curvas de $Na_i^+$ obtidas pelos dois modelos.....	<b>72</b>
<b>Figura V. 2:</b> Comparação das curvas de ATP obtidas pelos dois modelos.....	<b>73</b>
<b>Figura V. 3:</b> Comparação das curvas de lactato obtidas pelos dois modelos.....	<b>75</b>
<b>Figura V. 4:</b> Perfis de concentração para $GLC_c$ , PCr, $O_{2c}$ , $Na_i$ e ATP para o caso de ativações repetitivas .....	<b>76</b>
<b>Figura V. 5:</b> Perfis de concentração para $LAC_i$ , $GLC_i$ , $LAC_c$ , PYR e ADP para o caso de ativações repetitivas.....	<b>77</b>
<b>Figura V. 6:</b> Perfis de concentração para $O_{2i}$ , NADH, PEP e GAP para o caso de ativações repetitivas .....	<b>78</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela II. 1:</b> Principais reações consideradas no modelo da glicólise em eritrócitos .	<b>19</b>
<b>Tabela II. 2:</b> Equações cinéticas da glicólise em eritrócitos propostas por Rapoport et al. (1976) .....	<b>20</b>
<b>Tabela II. 3:</b> Equação cinética para o transporte da glicose através da barreira hematoencefálica.....	<b>21</b>
<b>Tabela III. 1:</b> Reações cinéticas consideradas neste modelo matemático .....	<b>26</b>
<b>Tabela III. 2:</b> Dados de concentração .....	<b>43</b>
<b>Tabela III. 3:</b> Valores das constantes do modelo.....	<b>44</b>
<b>Tabela III. 4:</b> Constantes cinéticas do modelo .....	<b>45</b>
<b>Tabela IV. 1:</b> Valores iniciais das variáveis do modelo retiradas de Aubert e Costalat (2002). .....	<b>50</b>
<b>Tabela IV. 2:</b> Modelo matemático proposto por Aubert e Costalat (2002).....	<b>52</b>
<b>Tabela IV. 3:</b> Parâmetros livres para ajuste do modelo.....	<b>59</b>

## NOTAÇÃO

A	concentração total de nucleotídeos de adenina, (mM)
ADP	concentração de adenosina difosfato, (mM)
ATP	concentração de adenosina trifosfato, (mM)
C	soma das concentrações de creatina e fosfocreatina, (mM)
CBF	fluxo sanguíneo cerebral
CMR <sub>glc</sub>	taxa metabólica de utilização de glicose
CMRO <sub>2</sub>	taxa metabólica cerebral de oxigênio
Cr	concentração de creatina, (mM)
F	constante de Faraday, (C mol <sup>-1</sup> )
F <sub>0</sub>	fluxo sanguíneo cerebral no repouso por unidade de volume de tecido, (s <sup>-1</sup> )
F <sub>in</sub> (t)	fluxo sanguíneo capilar por unidade de volume de tecido, (s <sup>-1</sup> )
GAP	concentração de gliceraldeído-3-fosfato, (mM)
GLC <sub>a</sub>	concentração de glicose arterial, (mM)
GLC <sub>c</sub>	concentração de glicose capilar, (mM)
GLC <sub>i</sub>	concentração de glicose intracelular, (mM)
gNa	condutância do sódio por unidade de área da membrana, (mS cm <sup>-2</sup> )
GTP	guanosina trifosfato
Hb.OP	produto da concentração de hemoglobina pelo seu poder oxifórico, (mM)
k <sup>-</sup> <sub>LDH</sub>	constante de dissociação da lactato desidrogenase, (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
K <sup>+</sup> <sub>Ak</sub>	constante de associação da adenilato quinase, (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
k <sup>+</sup> <sub>CK</sub>	constante de associação da creatina quinase, (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
K <sup>-</sup> <sub>Ak</sub>	constante de dissociação da adenilato quinase, (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
k <sup>-</sup> <sub>CK</sub>	constante de dissociação da creatina quinase, (mM <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
K <sub>g</sub>	constante de Michaelis da hexoquinase para a glicose, (mM)
k <sub>HK-PFK</sub>	constante cinética do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase, (s <sup>-1</sup> )

$K_{i,ATP}$	constante de inibição da hexoquinase-fosfofrutoquinase pelo ATP, (mM)
$K_{i,mito}$	constante de inibição (taxa de respiração mitocondrial x relação ATP/ADP)
$k_{LDH}^{-1}$	constante de dissociação da lactato desidrogenase, ( $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
$K_{m,mito}$	constante de Michaelis para a entrada de piruvato na mitocôndria, (mM)
$K_{m,pump}$	constante de Michaelis da bomba $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase para o ATP, (mM)
$K_{O_2}$	produto do coeficiente da solubilidade do $\text{O}_2$ pela $P_{50}$ ( pressão parcial de $\text{O}_2$ na qual a hemoglobina está 50% saturada), (mM)
$K_{O_2i}$	constante de Michaelis do consumo de oxigênio pela mitocôndria, (mM)
$k_{PGK}$	constante cinética aparente da fosfogliceratoquinase, ( $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
$k_{PK}$	constante cinética da piruvato quinase, ( $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
$K_{pump}$	constante de Michaelis da bomba $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase, ( $\text{cm} \text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ )
$K_{t,GLC}$	constante aparente de Michaelis-Menten para o transporte de glicose, (mM)
$K_{t,LAC}$	constante aparente de Michaelis-Menten para o transporte de lactato, (mM)
$LAC_a$	concentração de lactato arterial, (mM)
$LAC_c$	concentração de lactato capilar, (mM)
$LAC_i$	concentração de lactato intracelular, (mM)
$N$	concentração total de nicotinamida adenina dinucleotídeo, (mM)
$n$	coeficiente de Hill para a respiração mitocondrial
$\text{Na}_i^+$	concentração de sódio intracelular, (mM)
$\text{NAD}^+$	concentração da forma oxidada da nicotinamida adenina dinucleotídeo, (mM)
$\text{NADH}$	concentração da forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo, (mM)
$\text{Na}_e^+$	concentração de sódio extracelular, (mM)
$n_{Aero}$	coeficiente estequiométrico para o oxigênio

$n_H$	coeficiente de cooperatividade da inibição do substrato da hexoquinase-fosfofrutoquinase pelo ATP
$n_h$	coeficiente de Hill para a hemoglobina
$n_{OP}$	coeficiente estequiométrico que representa o número de moléculas de ATP produzidas por molécula de piruvato
$O_{2a}$	concentração de oxigênio arterial total, (mM)
$O_{2c}$	concentração de oxigênio no final dos capilares, (mM)
$O_{2c}$	concentração de oxigênio capilar, (mM)
$O_{2i}$	concentração de oxigênio intracelular, (mM)
PCr	concentração de fosfocreatina, (mM)
PEP	concentração de fosfoenolpiruvato, (mM)
$PS_{cap}/V_i$	produto entre a permeabilidade do oxigênio e a superfície de troca do capilar dividido pelo volume intracelular, ( $s^{-1}$ )
PYR	concentração de piruvato, (mM)
$r_c$	volume do capilar dividido pelo volume intracelular
RT/F	produto entre a constante dos gases e a temperatura absoluta (310 k) dividido pela constante de Faraday, (mV)
$S_m/V_i$	área da membrana celular dividida pelo volume intracelular, ( $cm^{-1}$ )
$T_{max,GLC}$	taxa de transporte máxima da glicose através da barreira hematoencefálica, ( $mM s^{-1}$ )
$T_{max,LAC}$	taxa de transporte máxima de lactato através da barreira hematoencefálica, ( $mM s^{-1}$ )
$v_1$	taxa constante para o estímulo, ( $mM s^{-1}$ )
$v_2$	taxa constante para o estímulo, ( $mM s^{-1}$ )
$V_{ATPases}$	consumo de ATP por outras reações, ( $mM s^{-1}$ )

$V_{\text{cap}}$	volume do capilar, ( $\text{cm}^3$ )
$V_i$	volume intracelular, ( $\text{cm}^3$ )
$V_m$	potencial de membrana, (mV)
$V_{\text{max.Mito}}$	taxa de respiração mitocondrial máxima, ( $\text{mM s}^{-1}$ )
$V_{\text{AK}}$	taxa da adenilato quinase, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{ATPases}}$	taxa de consumo de ATP por outras reações, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{CK}}$	taxa da creatina quinase, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{GLCc}}$	taxa da glicose no capilar, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{GLCm}}$	taxa de transporte de glicose pela barreira hematoencefálica, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{HK-PFK}}$	taxa do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{LACc}}$	taxa de lactato no capilar, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{LACm}}$	taxa de transporte de lactato pela barreira hematoencefálica, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{LDH}}$	taxa da lactato desidrogenase, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{leak-Na}^+}$	taxa de corrente do íon sódio, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{mito}}$	taxa de respiração mitocondrial, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{O}_2\text{c}}$	taxa de oxigênio no capilar, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{O}_2\text{m}}$	taxa de transporte de oxigênio pela barreira hematoencefálica, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{PGK}}$	taxa da fosfoglicerato quinase, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{PK}}$	taxa da piruvato quinase, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{pump}}$	taxa da bomba $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATPase, ( $\text{mMs}^{-1}$ )
$V_{\text{stim}}$	taxa de estímulo, ( $\text{mMs}^{-1}$ )

## LETRAS GREGAS

$\alpha_F$	fração de aumento do fluxo sanguíneo
$\tau_{\text{stim}}$	tempo de estímulo, (s)

## RESUMO

A elaboração deste trabalho tem a finalidade de propor um modelo matemático que descreva o acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica. Este fenômeno envolve diversos mecanismos fisiológicos e bioquímicos, tais como ativação neuronal, reações glicolíticas, atividade da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, fosforilação oxidativa, conversão da fosfocreatina em creatina catalisada pela creatina quinase e transporte de glicose, oxigênio e lactato através da barreira hematoencefálica. Todos estes mecanismos são ativados quando a célula recebe sinal de que alguns processos metabólicos dentro dela são excitados ou acelerados, a fim de ativar o sistema de reações que produzem o ATP e conseqüentemente, induzir um aumento no fluxo sanguíneo regional através dos capilares. O modelo matemático resultante consiste de um sistema contendo 14 equações diferenciais ordinárias, que é solucionado numericamente pelo Método de Euler. O modelo prediz corretamente as concentrações metabólicas *in vivo* e é, então, validado por comparação com dados contidos na literatura, demonstrando satisfatoriamente os mecanismos envolvidos no acoplamento. Finalmente, o modelo matemático proposto é utilizado para o estudo de ativação repetitiva.

Palavras chave: acoplamento, metabolismo, atividade elétrica, fluxo sanguíneo.

## ABSTRACT

The aim of this work is propose a mathematical model that describes the coupling between the electrical brain activity, metabolism and hemodynamics. This phenomena involves different physiological and biochemical mechanisms, such as neuronal activation, glycolytic reactions,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase pump activity, oxidative phosphorylation, phosphocreatine conversion into creatine catalyzed by creatine kinase and transports of glucose, oxygen and lactate through the blood-brain barrier. All mechanisms are activated when cell receives a signal that some metabolic processes inside it are excited or accelerated, in a way to activate the reactions system of ATP production and consequently, induce a regional blood flow increase through capillaries. The resulting mathematical model consists of a 14 ordinary differential equations system, which is resolved numerically by the Euler's Method. The model predicts accurately the metabolic concentrations *in vivo* and is, then, validated by comparison with data obtained in the literature, showing the coupling mechanisms satisfactorily. Finally, the proposed model is applied to study of repetitive activation.

Key-words: coupling, metabolism, electrical activity, blood flow.

## I. INTRODUÇÃO

O cérebro humano é extremamente dependente do metabolismo para manter sua integridade funcional e estrutural. Devido a esta dependência o cérebro necessita de um abastecimento contínuo e adequado de oxigênio e glicose. Tanto o oxigênio quanto a glicose são enviados para todas as regiões do cérebro através da circulação sanguínea. A circulação sanguínea é regulada para que o fluxo sanguíneo cerebral se mantenha constante em diversas situações. Entretanto, o fluxo sanguíneo se altera rapidamente em resposta a alterações da atividade neural local (Berne e Levy, 1996). Diante disso, diversos estudos afirmam que o fluxo sanguíneo cerebral (CBF), a taxa metabólica cerebral de oxigênio (CMRO<sub>2</sub>) e a taxa metabólica cerebral de utilização de glicose (CMR<sub>glc</sub>) estão firmemente acoplados no repouso e durante ativações neurais (Kastrup et al., 2002).

A regulação do fornecimento de oxigênio e glicose pelo CBF é ajustada de acordo com as necessidades do tecido. O fornecimento destes substratos é importante para a produção de adenosina trifosfato (ATP), principalmente pelo metabolismo oxidativo. A molécula de ATP é formada por uma molécula de adenina e ribose, denominada adenosina, unida a três grupos fosfato (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>). Quando uma ou duas ligações fosfato da molécula de ATP são desfeitas, várias calorías são liberadas na forma de energia livre ficando disponível para praticamente todas as reações que requerem energia na célula. Com a quebra dos grupos fosfato, moléculas de difosfato de adenosina (ADP) ou de monofosfato de adenosina (AMP) são formadas (Harper et al., 1982).

Apesar das pesquisas intensas voltadas ao fenômeno do acoplamento, os mecanismos responsáveis pelo relacionamento existente entre CBF, CMR<sub>glc</sub> e CMRO<sub>2</sub>, em estados cerebrais fisiologicamente ativados, não são bem conhecidos. Segundo Bradford (1986), considera-se que o acoplamento envolve vasodilatação devido a fatores como: aumento na formação de lactato e dióxido de carbono, aumento intracelular de íons sódio (Na<sup>+</sup>), aumento extracelular de íons potássio (K<sup>+</sup>) e aumento dos níveis de adenosina.

Alguns mecanismos conhecidos e que interferem no acoplamento são:

- ❖ Aspectos eletrofisiológicos envolvidos no transporte de íons;
- ❖ Metabolismo energético;
- ❖ Trocas na barreira hematoencefálica de glicose, oxigênio e de resíduos do metabolismo;
- ❖ Influência do CBF nas trocas que ocorrem na barreira hematoencefálica.

A partir dos mecanismos citados acima, o objetivo da elaboração deste trabalho é propor um modelo matemático, composto por equações diferenciais ordinárias, capaz de descrever o comportamento dos diversos metabólitos envolvidos no processo de acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica. Este modelo poderá ser utilizado no estudo de doenças cerebrais, tais como, doenças neurodegenerativas ou tumores cerebrais. Os tumores cerebrais provocam mudanças significativas no metabolismo local e na hemodinâmica. Além disso, causam redução na  $CMRO_2$  e realçam o consumo de glicose e a glicólise anaeróbica, resultando no aumento da concentração de lactato no tecido (Aubert e Costalat, 2002).

Neste trabalho, o capítulo II apresenta um embasamento teórico dos aspectos fenomenológicos envolvidos no processo do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo. Além disso, este capítulo contém alguns modelos matemáticos encontrados na literatura sobre este assunto. O capítulo III tem a finalidade de propor um modelo matemático que inclua os mecanismos e as variáveis envolvidos no acoplamento. Apresenta, também, um detalhamento conceitual, as hipóteses consideradas, o método empregado para a solução numérica do modelo, bem como alguns dos parâmetros utilizados. A finalidade do capítulo IV é apresentar os dados iniciais, a otimização dos parâmetros livres, a validação do modelo por meio de comparação com dados retirados da literatura e os resultados obtidos com o programa computacional desenvolvido. No capítulo V o modelo é aplicado para o estudo de ativações repetitivas a fim de avaliar o efeito deste tipo de ativação no comportamento das diversas variáveis envolvidas no acoplamento. Por fim, o capítulo VI traz as considerações finais deste trabalho e as sugestões para estudos futuros.

## II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Este capítulo visa estabelecer um embasamento teórico dos aspectos fenomenológicos envolvidos no processo do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo. Para tanto, estudaremos alguns dos mecanismos fisiológicos e bioquímicos que participam deste acoplamento. Estes diferentes mecanismos incluem variações locais no fluxo sanguíneo, utilização de glicose, consumo de oxigênio e modificações na concentração dos metabólitos. Todos estes mecanismos estão associados com a atividade neural. Neste tópico apresentam-se, também, alguns modelos matemáticos encontrados na literatura sobre este assunto.

### 2.1. Função cerebral e gasto de energia

De acordo com Zigmond et al. (1999), o cérebro humano representa somente 2% do peso corporal, mas o consumo de energia por esse órgão é de aproximadamente 25% do total de utilização da glicose pelo corpo. O maior gasto desta energia se dá para gerar, processar e transmitir os impulsos, o que representa a principal função do sistema nervoso central (Erecinska e Dagani, 1990).

No cérebro, a glicose (GLC) é o principal substrato energético e é quase sempre oxidada a dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) e água, produzindo, em base molar, 38 moléculas de adenosina trifosfato (ATP). Estudos indicam que mais de 85% da glicose é usada como substrato energético pelo cérebro, sendo que o restante pode ser usado para produzir intermediários metabólicos, tais como lactato (LAC) e piruvato (PYR). O oxigênio ( $\text{O}_2$ ) também é essencial para o tecido cerebral e a quantidade armazenada no cérebro é extremamente insignificante comparada com sua taxa de utilização. O consumo de oxigênio pelo cérebro é de 160  $\mu\text{mol}$  por 100 g

de peso cerebral, representando cerca de 20% do total de consumo de oxigênio pelo organismo. Por conta disso, o cérebro requer contínuos fornecimentos de oxigênio através da circulação sanguínea (Zigmond et al., 1999).

O cérebro exibe, também, elevado grau de especialização estrutural e funcional. A realização de uma determinada atividade como, por exemplo, movimentar um braço, consome energia e ativa as áreas específicas cerebrais associadas a esta atividade. Como os substratos energéticos são fornecidos através da circulação, o fluxo sanguíneo aumenta nas áreas específicas ativadas. Este fato sugere a existência de um acoplamento entre atividade neuronal, fluxo sanguíneo e metabolismo (Zigmond et al., 1999).

Com o advento de técnicas de imagens sofisticadas como tomografia de emissão de pósitron (PET) e imagem de ressonância magnética funcional (fMRI) tornou-se possível detectar os sinais gerados pelos processos metabólicos associados com a atividade neuronal. Com estas técnicas, variações locais no fluxo sanguíneo, utilização de glicose e consumo de oxigênio podem ser monitorados, não-invasivamente, sob condições basais e ativadas (Zigmond et al., 1999). Mesmo com o auxílio destas técnicas há muitas incertezas sobre quais são os compostos metabólicos e os mecanismos fisiológicos que interferem neste acoplamento. Diante disso, surgiu a necessidade de se fazer um estudo teórico que aprofundasse o conhecimento destes compostos metabólicos e dos mecanismos que estão envolvidos no acoplamento.

## **2.2. Circulação sanguínea**

O sangue é constituído por células sanguíneas, tais como hemácias (ou eritrócitos, glóbulos vermelhos), leucócitos (ou glóbulos brancos), plaquetas e pelo plasma, que é composto principalmente por água contendo sais dissolvidos e proteínas. Os eritrócitos são os mais numerosos dos três componentes celulares e, encontram-se repletos de hemoglobina, o que lhes permite transportar oxigênio a partir dos pulmões e liberá-lo para todos os tecidos do organismo através da

circulação sangüínea. O oxigênio é consumido para prover energia às células, deixando o dióxido de carbono como um produto metabólico. Assim, o sangue circula no organismo humano transportando nutrientes e oxigênio para todos os tecidos e, ao retornar, conduz as excreções metabólicas e celulares (Guyton e Hall, 1997).

No cérebro, durante quase todas as circunstâncias fisiológicas, o fluxo sangüíneo está fortemente acoplado ao metabolismo cerebral. Esse acoplamento se deve ao fato de que como os substratos energéticos são fornecidos pela circulação, o fluxo sangüíneo sofre variações, devendo aumentar em resposta a alterações da atividade neural local, a fim de ser regulado no nível mínimo capaz de suprir as necessidades dos tecidos. Howel et al. (1989) afirmam que aumentos localizados no fluxo sangüíneo cerebral se correlacionam com aumentos da atividade em regiões específicas do cérebro, indicando uma forte conexão entre aumentos na taxa metabólica cerebral, produzidos pela atividade elétrica, e aumentos no fluxo sangüíneo cerebral.

### **2.3. Metabolismo da glicose**

O cérebro é um órgão de elevada taxa metabólica e notavelmente dependente do sangue para obter os combustíveis essenciais para realização de suas atividades. O tecido cerebral é isolado da circulação sistêmica pela barreira hematoencefálica. Esta barreira tem a função de limitar a difusão de macromoléculas para dentro do cérebro, graças às junções firmes de células endoteliais. Estas células endoteliais contêm numerosas enzimas que degradam as substâncias carregadas pelo sangue (Howel et al., 1989).

A glicose é o principal combustível energético utilizado pelo cérebro e seu transporte através da barreira hematoencefálica ocorre por difusão facilitada mediada por proteínas transportadoras (Champe e Harvey, 1997). De acordo com Gruetter et al. (1998) esse transporte através da barreira hematoencefálica representa

Um mecanismo importante para a compreensão do metabolismo cerebral da glicose, que é a principal fonte de energia para a produção de ATP.

Segundo Erecinska e Dagan (1990), no interior das células a glicose reage quimicamente sob a influência de inúmeras enzimas que controlam as reações e liberam a energia. Como mostra a Figura II.1, a síntese dessa energia é realizada por três processos:

- 1) glicólise;
- 2) ciclo do ácido tricarboxílico;
- 3) fosforilação oxidativa.

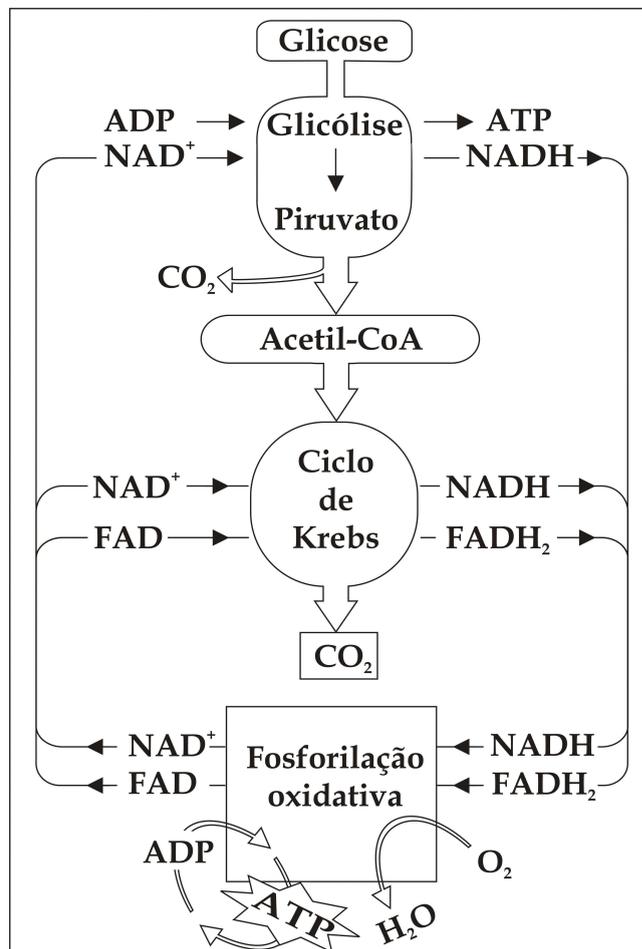


Figura II. 1: Metabolismo da glicose

A Figura II.1 apresenta um esquema geral dos processos pelos quais a glicose é metabolizada. Além destes três processos, a conversão da fosfocreatina em creatina também tem a capacidade de regenerar ATP.

Todos estes mecanismos de produção de energia serão apresentados a seguir.

### 2.3.1. Glicólise

A glicose no interior da célula se transformará em piruvato, por meio de reações enzimáticas seqüenciais, conhecidas como glicólise, e produzirá, com isso, energia metabólica ou ATP (Champe e Harvey, 1997). Na via glicolítica tem-se a oxidação de numerosas moléculas de glicose em unidades mais simples através das seguintes reações:

#### a) Fosforilação da glicose

O passo inicial da glicólise é fosforilar a glicose, transformando-a em glicose-6-fosfato (Figura II.2). As isoenzimas hexoquinase presentes nos mamíferos é que catalisam essa fosforilação (Champe e Harvey, 1997).

Segundo Harper et al. (1982), esta é uma reação irreversível que produz adenosina difosfato (ADP) e é acompanhada por considerável perda de energia livre.

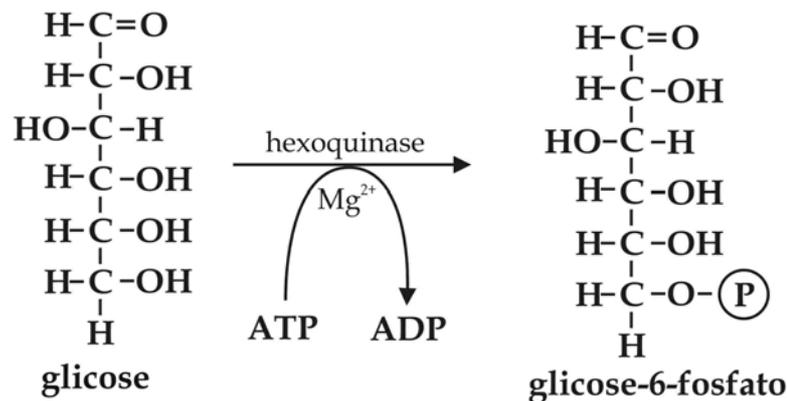


Figura II. 2: Fosforilação da glicose a glicose-6-fosfato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

A hexoquinase é uma das três enzimas regulatórias da glicólise, possui constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) baixa e uma afinidade elevada para a glicose. Isto permite uma fosforilação eficiente e o subsequente metabolismo da glicose, mesmo quando sua concentração tecidual é baixa (Champe e Harvey, 1997).

### b) Isomerização da glicose-6-fosfato

A Figura II.3 mostra a ação da fosfoglicose isomerase, que converte a glicose-6-fosfato (um açúcar aldose) em frutose-6-fosfato (um açúcar cetose). Essa reação é facilmente reversível e não é uma etapa limitante da velocidade ou reguladora (Champe e Harvey, 1997).

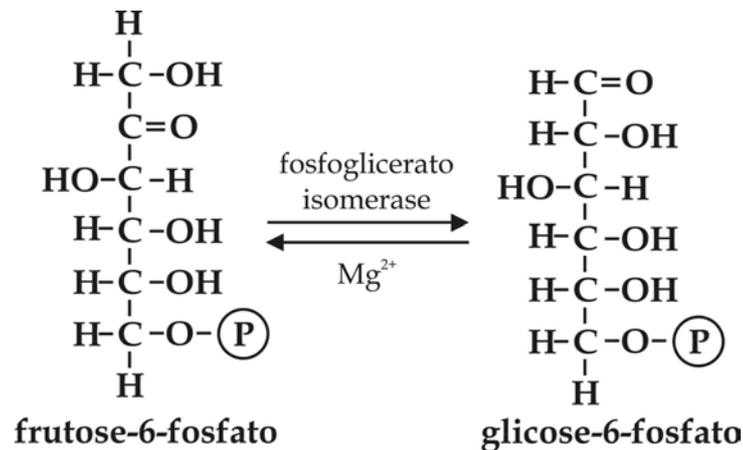


Figura II. 3: Conversão da glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato  
 Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

### c) Fosforilação da frutose-6-fosfato

Segundo Fontes et al. (2005) e Champe e Harvey (1997), esta é uma reação irreversível de fosforilação catalisada pela enzima fosfofrutoquinase (PFK). Esta enzima catalisa a reação de transferência de um grupo fosfato do ATP para a frutose-6-fosfato formando a frutose-1,6-difosfato (Figura II.4) e desempenha a função de regulação da velocidade da glicólise. Os níveis elevados de citrato inibem essa enzima, mas é ativada por concentrações elevadas de AMP.

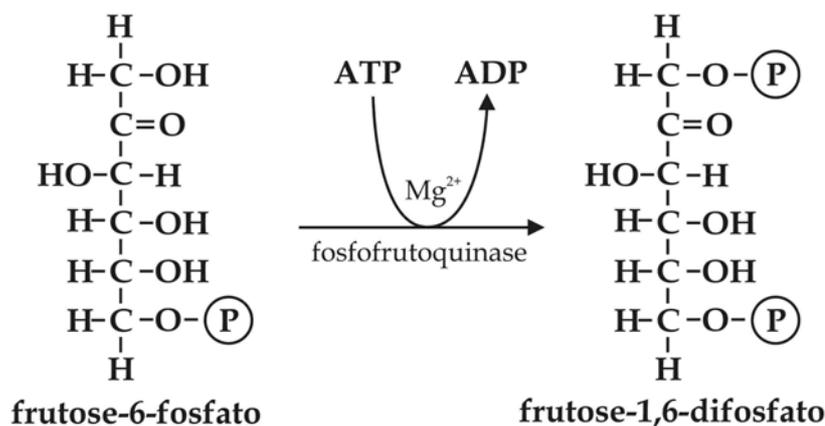


Figura II. 4: Conversão da frutose-6-fosfato em frutose-1,6-fosfato.  
 Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

#### d) Clivagem da frutose-1,6-difosfato

Na Figura II.5 tem-se a clivagem da frutose-1,6-difosfato pela enzima aldolase. Esta é uma reação irreversível que forma duas triose-fosfatos: gliceraldeído-3-fosfato (GAP) e dihidroxiacetona fosfato (Champe e Harvey, 1997).

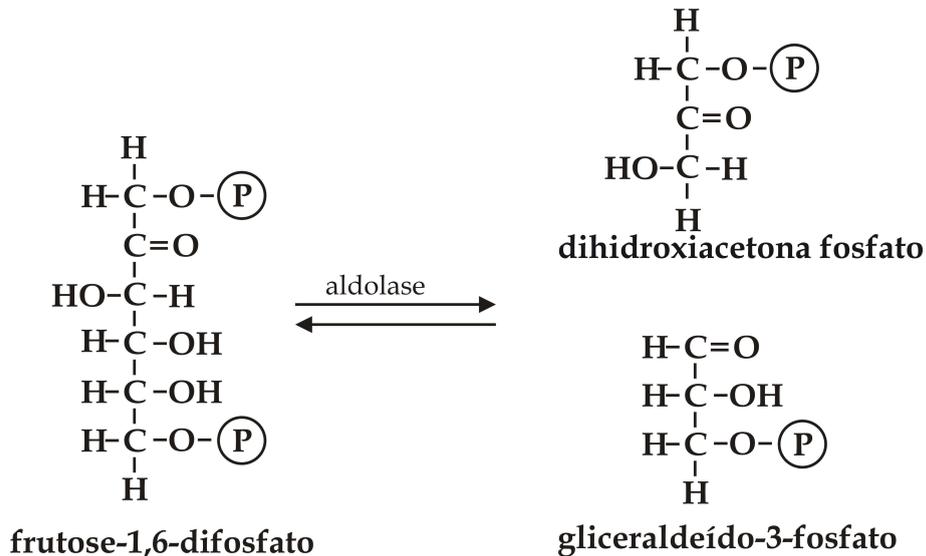


Figura II. 5: Clivagem da frutose-1, 6-difosfato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

#### e) Isomerização da dihidroxiacetona fosfato

Esta reação é catalizada pela enzima triose-fosfato-isomerase, e converte a dihidroxiacetona fosfato em gliceraldeído-3-fosfato e vice-versa (Figura II.6). A dihidroxiacetona fosfato deve ser isomerizada a gliceraldeído-3-fosfato para o metabolismo subsequente na seqüência glicolítica. Nessa reação, formam-se duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato a cada molécula de frutose-1,6-difosfato (Champe e Harvey, 1997).

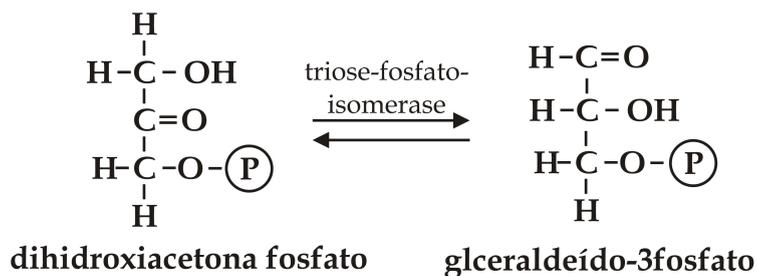


Figura II. 6: Isomerização da dihidroxiacetona fosfato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

### f) Oxidação do gliceraldeído-3-fosfato

A Figura II.7 mostra a oxidação do gliceraldeído-3-fosfato a 1,3-difosfoglicerato pela enzima gliceraldeído-3-fosfato-deidrogenase. Esta é a primeira reação de oxirredução da glicólise que gera um composto fosforilado altamente energético. Há somente uma quantidade limitada de nicotina adenina dinucleotídeo ( $\text{NAD}^+$ ) na célula, sendo necessário que o agente redutor  $\text{NADH}$  (nicotinamida adenina dinucleotídeo) formado seja reoxidado a  $\text{NAD}^+$  para que o processo da glicólise continue. O  $\text{NADH}$  pode ser oxidado por meio da cadeia respiratória e pela conversão do piruvato em lactato (Champe e Harvey, 1997).

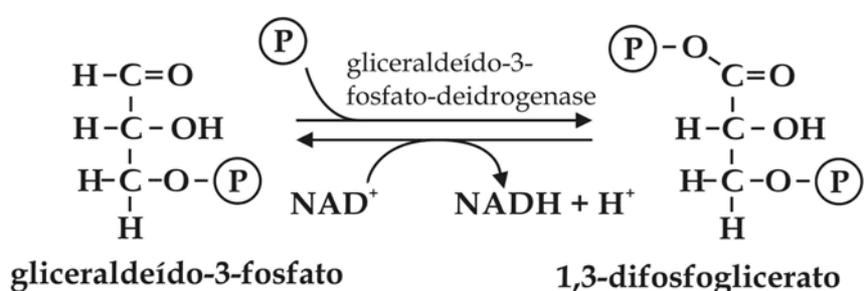


Figura II. 7: Oxidação do gliceraldeído-3-fosfato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

A formação do 1,3-difosfoglicerato ocorre por fosforilação a nível de substrato, no qual a produção de um fosfato de alta energia está acoplada diretamente à oxidação de um substrato. O 1,3-difosfoglicerato é convertido em 2,3-difosfoglicerato pela enzima difosfoglicerato mutase, sendo hidrolisado pela fosfatase a 3-fosfoglicerato (Champe e Harvey, 1997).

### g) Formação de ATP a partir de 1,3-difosfoglicerato

A enzima fosfoglicerato quinase (PGK) transfere o grupo fosfato de alta energia do 1,3-difosfoglicerato para o ADP, produzindo ATP e 3-fosfoglicerato em uma reação reversível (Figura II.8). Duas moléculas de 1,3-difosfoglicerato são formadas a partir de cada molécula de glicose (Champe e Harvey, 1997).

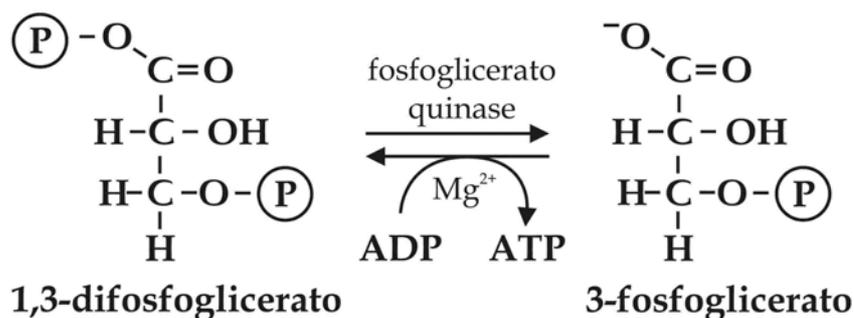


Figura II. 8: Conversão do 1,3-difosfoglicerato em 3-fosfoglicerato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

### h) Troca do grupo fosfato

É uma reação de rearranjo catalisada pela enzima fosfoglicerato mutase (Figura II.9), na qual o grupamento fosfato é deslocado do carbono 3 para o 2 no fosfoglicerato (Champe e Harvey, 1997).

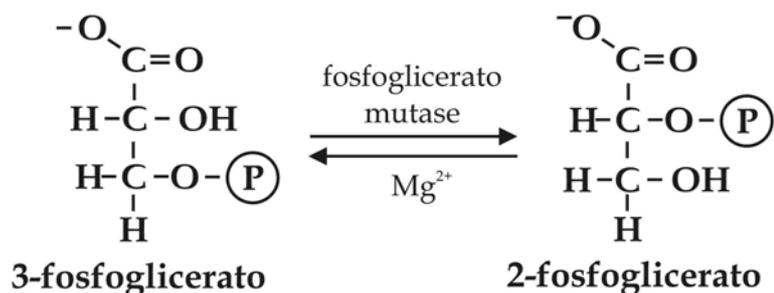


Figura II. 9: Rearranjo do grupo fosfato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

### i) Desidratação do 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato

De acordo com Champe e Harvey (1997), esta reação é catalisada pela enzima enolase e envolve uma desidratação e redistribuição da energia dentro da molécula com a formação de fosfoenolpiruvato (PEP) que contém um enol fosfato de alta energia (Figura II.10).

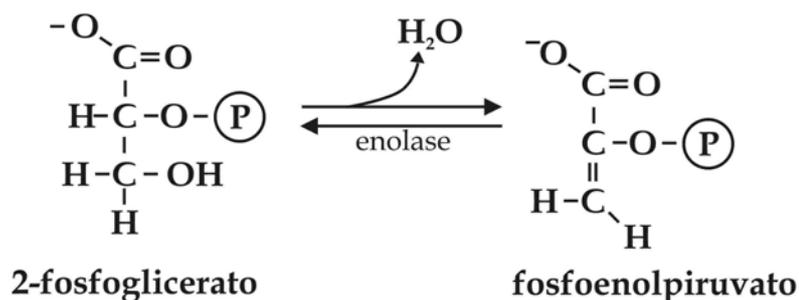


Figura II. 10: 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

### j) Formação do piruvato

A Figura II.11 mostra a conversão irreversível do fosfoenolpiruvato em piruvato (PYR) que é catalisada pela enzima piruvato quinase. Nesta reação há transferência da fosforila do fosfoenolpiruvato para o ADP gerando ATP e piruvato (Champe e Harvey, 1997).

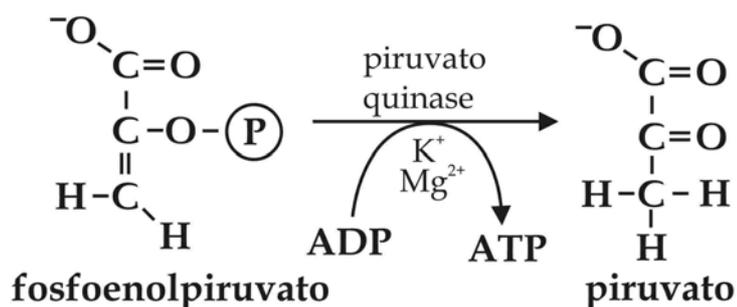


Figura II. 11: Formação de piruvato

Fonte: Macedo e Sampaio (1999).

Segundo Champe e Harvey (1997), a maior parte do piruvato produzido na glicólise é usada no ciclo do ácido tricarboxílico e, posteriormente, na cadeia transportadora de elétrons. O ponto de entrada é a acetil coenzima A (acetil-CoA) formada pela descarboxilação oxidativa do piruvato, numa reação irreversível catalisada pelo complexo piruvato desidrogenase.

### 1) Redução do piruvato a lactato

Sob condições aeróbicas o piruvato é o produto final da glicólise, e o NADH formado pela gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase é reoxidado a NAD<sup>+</sup> pelo

oxigênio. Sob condições anaeróbicas, o NADH gerado pela glicólise não pode ser reoxidado pelo oxigênio necessitando ser reoxidado pelo piruvato. Dessa forma, o piruvato é convertido em lactato pela enzima lactato desidrogenase (Figura II.12), e os elétrons doados originalmente pelo gliceraldeído-3-fosfato ao  $\text{NAD}^+$  são transportados até o piruvato na forma de NADH (Champe e Harvey, 1997).

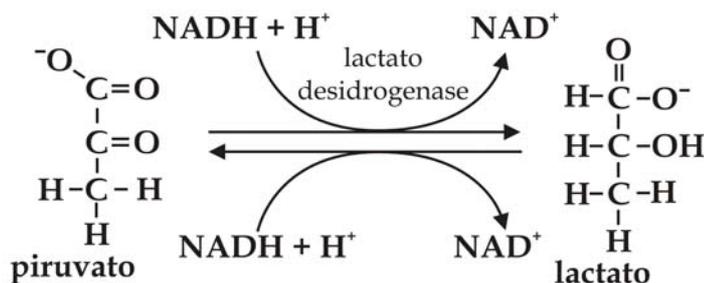


Figura II. 12: Formação de lactato  
Fonte: Champe e Harvey, (1997).

De acordo com os trabalhos de Hial et al. (2003) e Vinicius (2004) os produtos finais da glicólise, piruvato ou lactato, contêm a maior parte da energia originalmente armazenada na glicose, sendo necessário o ciclo do ácido tricarboxílico, que acontece nas mitocôndrias, para a liberação completa desta energia.

### 2.3.2. Ciclo do ácido tricarboxílico e fosforilação oxidativa

O ciclo do ácido tricarboxílico, também conhecido como ciclo de Krebs, representa o segundo estágio da respiração e ocorre na matriz mitocondrial. Para iniciar as reações deste ciclo é necessária a entrada do piruvato que foi formado no citossol através das reações da glicólise. Segundo Champe e Harvey (1997), há na matriz mitocondrial um complexo multienzimático, denominado complexo piruvato desidrogenase, que converte irreversivelmente o piruvato em acetil-CoA.

Na primeira reação do ciclo, a acetil-CoA é adicionada ao oxaloacetato dando origem a citrato numa reação de adição aldólica. O citrato é isomerizado a isocitrato pela aconitase e, então, é descarboxilado irreversivelmente gerando dióxido de

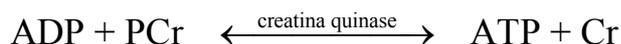
carbono ( $\text{CO}_2$ ), uma molécula de NADH e alfa-cetoglutarato. O alfa-cetoglutarato é convertido em succinil-CoA pela alfa-cetoglutarato desidrogenase, liberando  $\text{CO}_2$  e produzindo o segundo NADH do ciclo (Champe e Harvey, 1997). De acordo com Silva (2002), a ligação tioéster do succinil-CoA é bastante energética e sua hidrólise constitui o único ponto deste ciclo onde ocorre produção direta de ATP na forma de GTP (guanosina trifosfato).

A parte final do ciclo do ácido tricarboxílico consiste em regenerar o oxaloacetato a partir do succinato. O succinato é inicialmente oxidado a fumarato pelo complexo succinato desidrogenase, produzindo a coenzima flavina adenina dinucleotídeo na forma reduzida ( $\text{FADH}_2$ ) e usando flavina adenina dinucleotídeo na forma oxidada (FAD) como aceptor de elétrons. A hidratação do fumarato produz malato. O malato será oxidado a oxaloacetato para produzir o terceiro NADH e completar o ciclo (Silva, 2002).

O NADH e  $\text{FADH}_2$  gerados neste ciclo transferem seus elétrons para o oxigênio molecular por meio da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial para produzir ATP a partir de ADP e do fosfato inorgânico (Pi) (Ulrich et al., 2005 e Zigmond, 1999). A fosforilação oxidativa é o processo que fornece a maior parte da energia necessária para realização das atividades cerebrais. Além da glicólise e da respiração mitocondrial, o ATP pode ser gerado na reação de conversão da fosfocreatina (PCr) em creatina (Cr).

#### **2.4. Formação da creatina**

Metabolicamente, a conversão da fosfocreatina (PCr) em creatina (Cr) ressintetiza o ATP, conforme a reação mostrada na Figura II.13. A PCr, ao perder seu grupamento fosfato, libera energia que é utilizada para regenerar a adenosina difosfato (ADP) e o fosfato inorgânico (Pi) em ATP. Esta reação é catalisada reversivelmente pela enzima creatina quinase (Fontana et al., 2003).



**Figura II. 13:** Formação de ATP pela fosfocreatina

O efeito resultante desta conversão, também conhecido como efeito *buffering*, representa uma grande reserva de energia para a célula. Segundo Zigmond (1999), a energia produzida, tanto pelo metabolismo da glicose quanto pelo efeito *buffering* da PCr, pode ser usada para a síntese de moléculas necessárias para a comunicação entre as células (neurotransmissores) e, principalmente, para realizar o transporte ativo de íons através da membrana plasmática. Esse transporte de íons ocorre devido à atuação de bombas iônicas.

## 2.5. Bombas iônicas

O principal processo de consumo de energia pelo cérebro se dá para manter os gradientes iônicos através da membrana plasmática. A maior parte das células animais mantém uma diferença de potencial elétrico entre as duas faces de sua membrana plasmática, mesmo com a membrana em repouso. O fluxo constante de íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  pela membrana, após a atividade elétrica, pode produzir grandes variações nas concentrações iônicas e mudar substancialmente a distribuição de íons dentro e fora dos neurônios (Bradford, 1986).

De acordo com Zigmond (1999), as células têm resolvido esse problema com o uso de transporte ativo de íons contra os seus gradientes de concentração. As proteínas que ativamente transportam íons são chamadas de bombas iônicas, das quais a bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase (ou  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -adenosina trifosfatase ativada) é a mais conhecida. Esta bomba está localizada tanto nos neurônios quanto em outros tipos de células.

A bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase é responsável pelo transporte de íons potássio ( $\text{K}^+$ ) para dentro da célula e de íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) para fora da célula. Desse modo, os potenciais de repouso da membrana são mantidos e os gradientes iônicos são

restaurados. A bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, realiza este transporte de íons com gasto de energia que é proveniente da hidrólise de ATP (Bradford, 1986).

## 2.6. Acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica

Quando uma célula recebe um sinal que processos metabólicos dentro dela são excitados ou acelerados, o sistema de reações que produzem ATP deve também, direta ou indiretamente, ser ativado para satisfazer o aumento da taxa de consumo de ATP. Em tecidos excitáveis, os sinais extracelulares que estimulam o metabolismo são produzidos por estímulos neurais. Em função do aumento da taxa de consumo de ATP, o fluxo sanguíneo local deverá aumentar a fim de fornecer os substratos energéticos para a célula. Inicialmente o ATP é produzido pela conversão da PCr em Cr na reação catalisada pela creatina quinase, mas a principal fonte de ATP é o metabolismo oxidativo (Korzeniewski, 2000).

Bradford (1986) enfatiza que é notável a correlação entre atividade neural e a elevação na oxidação da glicose, indicando que variações no metabolismo energético ocorrem durante a resposta funcional, o que vem acompanhado, conseqüentemente, de aumentos equivalentes no CBF. Neste sentido, Zigmond et al. (1999) afirmam que a atividade neuronal está firmemente acoplada ao fluxo sanguíneo e ao metabolismo.

Modernas técnicas de imagem cerebral funcional possibilitam o monitoramento *in vivo* do fluxo sanguíneo, da utilização de glicose e do consumo de oxigênio associados com a atividade neuronal. Apesar da expansão destas técnicas, os mecanismos fisiológicos e bioquímicos envolvidos no acoplamento entre fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e taxa metabólica cerebral de oxigênio ( $\text{CMRO}_2$ ), em estados cerebrais fisiologicamente ativados, não são totalmente compreendidos (Bradford, 1986 e Zigmond et al., 1999).

Zigmond et al. (1999) ressaltam que a procura pela identificação dos mediadores químicos e dos mecanismos principais que podem acoplar a atividade neural, os aumentos locais no fluxo sanguíneo e o metabolismo está intensa. Segundo Aubert e Costalat (2002), alguns aspectos envolvidos no acoplamento são:

- 1) moléculas ou íons que transitam pela membrana;
- 2) atividade da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase;
- 3) metabolismo energético;
- 4) trocas de glicose, oxigênio e lactato pela barreira hematoencefálica;
- 5) hemodinâmica cerebral.

Na literatura, diversos modelos matemáticos ligam os processos fisiológicos acima mencionados aos dados de imagem cerebral funcional, sendo que os principais focos de interesse são: a oxigenação tecidual, o metabolismo energético e os processos hemodinâmicos. Alguns modelos matemáticos que descrevem o transporte e as trocas de oxigênio através da barreira hematoencefálica são encontrados em Buxton e Frank (1997), Hyder et al. (1998), Vafae e Gjedde (2000) entre outros.

Buxton e Frank (1997) propõem um modelo matemático do transporte de oxigênio para o cérebro. Este modelo busca definir a relação quantitativa entre o fluxo sanguíneo e a extração de oxigênio durante a estimulação neural. Este estudo baseia-se, principalmente, na consideração de que todo o oxigênio extraído dos capilares é metabolizado. O modelo demonstra que o fluxo sanguíneo cerebral aumenta muito mais do que a taxa metabólica de oxigênio, sendo consistente com o firme acoplamento entre fluxo sanguíneo e metabolismo oxidativo. Estes autores também comparam seus resultados com os dados de ativação obtidos através de PET. Friston et al. (2000) adicionaram ao modelo de Buxton e colegas, um modelo de variação do CBF resultante da ativação neural e da autoregulação do CBF.

Hyder et al. (1998) apresentam um modelo que liga a taxa metabólica cerebral de utilização de oxigênio ao fluxo sanguíneo cerebral. Este modelo difere daquele proposto por Buxton e Frank (1997), porque permite variações na difusividade efetiva do leito capilar com variações no fluxo sanguíneo cerebral. Segundo estes autores, a propriedade da difusividade do leito capilar apresenta um importante papel na regulação do transporte de oxigênio cerebral *in vivo*.

Em Gjedde e Vafae (2000), o modelo proposto estabelece a relação entre fluxo sanguíneo cerebral e transporte de oxigênio durante a estimulação fisiológica. O modelo permite que a difusividade do oxigênio seja alterada e demonstra que

aumentos elevados no fluxo sanguíneo são necessários para sustentar pequenos aumentos na taxa metabólica cerebral de oxigênio durante a ativação.

Aubert et al. (2001) e Aubert e Costalat (2002) apresentam um modelo matemático do acoplamento que inclui os principais processos envolvidos na ativação cerebral. Estes estudos abrangem aspectos eletrofisiológicos, metabolismo energético, transporte de glicose, oxigênio e lactato através da barreira hematoencefálica e hemodinâmica cerebral. Na seqüência do trabalho, alguns modelos matemáticos da literatura são apresentados.

## **2.7. Modelos matemáticos**

### **2.7.1. Modelos envolvendo o processo glicolítico**

Na literatura diversos estudos objetivam a modelagem matemática do processo glicolítico no cérebro. Em Rapoport et al. (1974) (Rapoport, T. A.; Heinrich, R.; Jacobasch, G.; Rapoport, S. M., Eur. J. Biochem., v. 42, p. 107-120, 1974 em Rapoport et al., 1976) um modelo matemático da glicólise em eritrócitos foi desenvolvido. Este modelo abrangia somente o estado estacionário e considerava que a concentração de todas as enzimas envolvidas no processo glicolítico fosse praticamente constante. No modelo, o ATP era considerado um parâmetro externo do sistema, pois sua síntese e quebra eram desprezadas. Desse modo, o modelo matemático proposto por estes autores era simples e essencialmente linear.

Já em Rapoport et al. (1976), o modelo matemático proposto incluía a síntese e quebra de ATP, mas ainda com muitas incertezas sobre a existência do processo de consumo dessa energia. Em seus estudos analisaram somente o comportamento das variáveis essenciais do processo glicolítico e desprezaram os detalhes dos mecanismos enzimáticos envolvidos. As principais reações glicolíticas consideradas neste modelo são apresentadas na Tabela II.1.

**Tabela II. 1:** Principais reações consideradas no modelo da glicólise em eritrócitos

Fonte: Rapoport et al. (1976).

Enzimas responsáveis	Reações Cinéticas
Sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase (HK-PFK)	$GLC + 2ATP \xrightarrow{k_{HK-PFK}} GAP + 2ADP$
Gliceraldeído fosfato dehidrogenase (gra-PD)	$GAP + NAD^+ + ADP \xrightarrow{k_{gra-PD}} ATP + PEP + NADH$
Piruvato quinase (PyrK)	$PEP + ADP \xrightarrow{k_{PyrK}} PYR + ATP$
Lactato dehidrogenase (LacD)	$PYR + NADH \xrightarrow{k_{LacD}} NAD^+ + LAC$
Adenilato quinase (AK)	$ATP + AMP \xleftarrow{K_{AK}} 2ADP$
Hidrólise de ATP por outras enzimas	$ATP \xrightarrow{k_{ATPase}} ADP$

Os termos GLC, ATP, GAP, ADP, NAD<sup>+</sup>, PEP, NADH, PYR, LAC e AMP que aparecem na Tabela II.1 representam respectivamente a glicose, a adenosina trifosfato, o gliceraldeído-3-fosfato, a adenosina difosfato, a forma oxidada da nicotinamida adenina dinucleotídeo, o fosfoenolpiruvato, a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo, o piruvato, o lactato e a adenosina monofosfato.

As reações catalisadas pelo sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase, pela enzima piruvato quinase e a hidrólise de ATP por outras enzimas (Tabela II.1) são descritas matematicamente por equações cinéticas propostas por Rapoport et al., (1976). Para as demais enzimas da Tabela II.1, estes autores desenvolveram relações de equilíbrio por considerarem que estas enzimas catalisam rapidamente as reações. Estas taxas e constantes de equilíbrio são mostradas na Tabela II.2. Com as equações cinéticas e de equilíbrio, estes autores formularam a variação de concentração de diversos metabólitos com o tempo.

Tabela II. 2: Equações cinéticas da glicólise em eritrócitos propostas por Rapoport et al. (1976)

Enzima	Taxa das reações/constantes de equilíbrio	Parâmetros
Sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase (HK-PFK)	$v_{HK-PFK} = \frac{V_{\max} [ATP]}{k_m + [ATP]}$	$V_{\max}$ , velocidade máxima $K_m$ , constante de saturação
Piruvato quinase (PyrK)	$v_{PyrK} = K_{PyrK} [ADP][PEP]$	$K_{PyrK}$ , constante da reação de segunda ordem
Hidrólise de ATP por outras enzimas	$v_{ATPase} = K_{ATPase} [ATP]$	$K_{ATPase}$ , constante da reação de primeira ordem
Gliceraldeído fosfato desidrogenase (gra-PD)	$q_{gra-PD} = \frac{[Gri-1,3-P_2][NADH]}{[GAP][NAD^+]}$	$[Gri-1,3-P_2]$ , concentração do 1,3-difosfoglicerato $q_{gra-PD}$ , constante de equilíbrio da gra-PD
Lactato desidrogenase (LacD)	$q_{LacD} = \frac{[LAC][NAD^+]}{[PYR][NADH]}$	$q_{LacD}$ , constante de equilíbrio da LacD
Adenilato quinase (AK)	$q_{AK} = \frac{[ADP^2]}{[ATP][AMP]}$	$q_{AK}$ , constante de equilíbrio da AK

Neste modelo, uma das equações propostas pelos autores descreve a variação de concentração de ADP. Segundo eles, usando as Leis de Conservação de Massa e a constante de equilíbrio da adenilato quinase (Tabela II.2), o ADP pode ser expresso como função de ATP, e a concentração total de nucleotídeos de adenina (A) é dada pela soma das concentrações de ATP, ADP e AMP de acordo com a equação II.1.

$$A = AMP + ADP + ATP \quad (II.1)$$

Desse modo, Rapoport et al. (1976) concluíram que ADP pode ser descrito por meio da equação de ajuste II.2.

$$ADP = \frac{ATP}{2} \left[ -q_{AK} + \sqrt{q_{AK}^2 + 4q_{AK} \left( \frac{A}{ATP} - 1 \right)} \right] \quad (II.2)$$

A equação II.2 que descreve matematicamente a concentração de ADP, apesar das limitações e de não levar em conta as diversas reações através das quais este composto metabólico é consumido ou produzido, ainda é intensamente utilizada pela comunidade científica.

## 2.7.2. Modelo matemático do transporte da glicose

Segundo Gruetter et al. (1992), a glicose não pode se difundir livremente pela barreira hematoencefálica, mas é transportada por difusão facilitada mediada por transportadores específicos. Estes autores desenvolveram um modelo matemático para o transporte da glicose, a fim de obter uma relação entre a concentração da glicose no plasma e no cérebro (Tabela II.3). Com este modelo Gruetter et al. (1992) determinaram alguns dos parâmetros cinéticos envolvidos no transporte da glicose ao cérebro.

**Tabela II. 3:** Equação cinética para o transporte da glicose através da barreira hematoencefálica  
**Fonte:** Gruetter et al. (1992).

Equação para:	Equação de transporte	Parâmetros
<p><b>Transporte da glicose através da barreira hematoencefálica</b></p>	$[GLC_{cerebral}] = K_t * \left\{ \frac{[x(v-1)-1]}{(x+1+v)} \right\}$ <p>com</p> $x = \frac{[GLC_{plasma}]}{K_t} \quad \text{e} \quad v = \frac{T_{max}}{V_{gly}}$	<p>[GLC<sub>cerebral</sub>], concentração da glicose cerebral;            [GLC<sub>plasma</sub>], concentração da glicose no plasma;            K<sub>t</sub>, constante aparente de Michaelis-Menten;            T<sub>max</sub>, taxa de transporte aparente máxima da glicose;            V<sub>gly</sub>, taxa de consumo de glicose.</p>

## 2.8. Conclusão

Esta revisão da literatura mostra a importância da modelagem matemática do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, fluxo sanguíneo e metabolismo para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos e bioquímicos envolvidos. Grupos de pesquisa em diversas áreas vêm desenvolvendo interpretações destes mecanismos a fim de propor modelos matemáticos que descrevam este fenômeno. Os principais problemas enfrentados residem em determinar quais os mecanismos que interferem neste acoplamento, em propor equações que descrevam a velocidade das enzimas responsáveis pelas reações glicolíticas, o transporte da glicose, oxigênio e lactato através da barreira hematoencefálica, a variação de concentração dos

compostos metabólitos, a ação da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, a respiração mitocondrial e a atividade elétrica cerebral. Muitos modelos matemáticos possuem um elevado grau de simplicidade, a fim de diminuir o número de equações, parâmetros e variáveis a serem analisadas e, também, facilitar a solução numérica da modelagem.

O balanço de ATP desempenha papel fundamental na modelagem matemática do acoplamento, pois liga processos iônicos celulares ao metabolismo energético. Por outro lado, sua modelagem matemática é bastante complexa, pois envolve diversas reações glicolíticas, a fosforilação oxidativa, a conversão da fosfocreatina em creatina, além de processos de consumo de energia. Outro problema observado, e que tem sido evitado pela maioria dos pesquisadores, é o desenvolvimento de uma equação que descreva a variação de concentração de ADP levando em conta, principalmente, seu consumo e produção nas reações glicolíticas e sua participação na reação com a fosfocreatina.

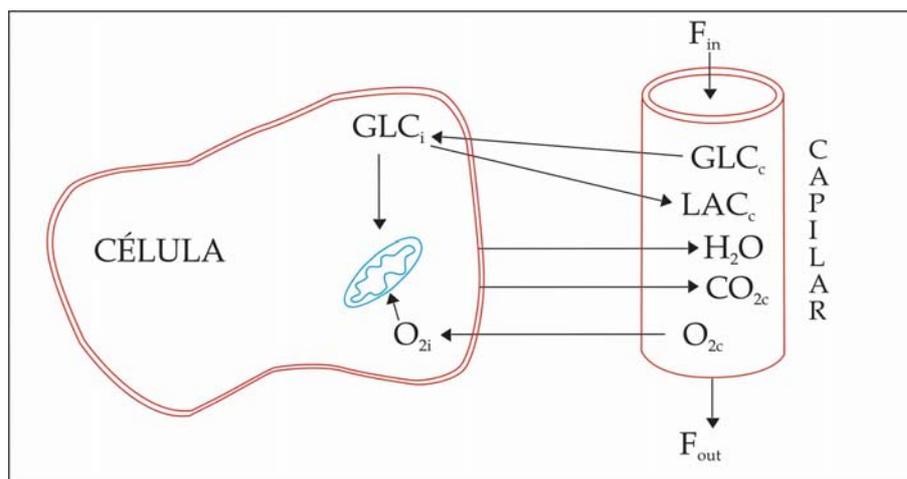
Desse modo, o objetivo da elaboração deste trabalho é desenvolver um modelo matemático que descreva as variações de concentração dos diversos metabólitos envolvidos no processo de acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica com o tempo. Posteriormente o modelo elaborado será validado por meio de comparações com outros modelos matemáticos contidos na literatura e, por fim, será aplicado no estudo de ativações repetitivas.

### III. MODELAGEM MATEMÁTICA

A finalidade deste capítulo é propor um modelo matemático do tecido cerebral que envolva as correntes iônicas, a glicólise, a atividade mitocondrial, as trocas de substratos e metabólitos através da barreira hematoencefálica e a hemodinâmica cerebral. Inicialmente será apresentado um detalhamento do modelo matemático do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo, nomeando-se as principais hipóteses sobre os mecanismos que regulam o metabolismo energético durante a estimulação cerebral. Pretende-se também, apresentar a solução numérica do modelo matemático do acoplamento e alguns dos parâmetros utilizados para a resolução do mesmo.

#### 3.1. Detalhamento e hipóteses do modelo matemático

Substratos energéticos, como oxigênio e glicose, são fornecidos para todas as regiões do cérebro por meio da circulação sanguínea em resposta a ativações neurais. O transporte destes substratos até a célula, bem como a retirada dos resíduos do metabolismo, ocorre no interior de capilares que são constituídos, no cérebro, por uma única camada de células endoteliais. Desse modo, o mecanismo fisiológico do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo envolve diretamente os capilares e as células, os quais estão envoltos pelo líquido extracelular (Figura III.1).

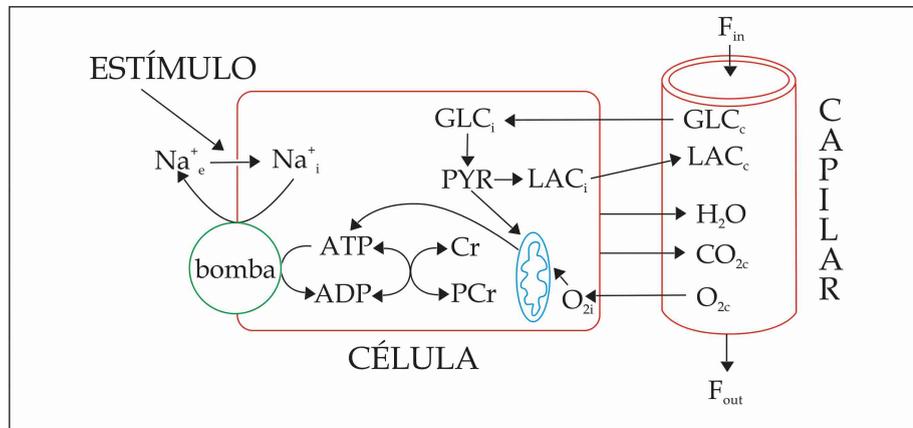


**Figura III. 1:** Desenho ilustrativo das trocas entre célula e capilar

A atividade elétrica pré ou pós-sináptica promove a entrada de íons sódio na célula, aumentando a concentração intracelular deste íon (Figura III.2). Como consequência, a bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase é ativada a fim de restaurar a concentração iônica intracelular. Esta bomba realiza o transporte ativo de três íons sódio para fora da célula e de dois íons potássio para dentro da célula. Por conseguinte, a própria bomba tende a criar uma diferença de potencial através da membrana celular. Visto que essa bomba deve transportar o  $\text{Na}^+$  contra gradientes tanto de concentração como eletrostático, sua operação exige consumo de energia metabólica (Berne e Levy, 1996). Neste sentido, Aubert et al. (2001) enfatizam que, para descrever o curso das principais variáveis envolvidas nas trocas entre capilares e células, é necessário assumir a hipótese de que o acoplamento entre atividade elétrica cerebral e metabolismo é devido, principalmente, ao consumo de ATP pela bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase.

Para regenerar o ATP consumido pela bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase um dos mecanismos utilizados pela célula é a glicólise. Para simplificar, este trabalho considera a glicólise nos eritrócitos. De acordo com a Figura III.3, a glicose presente no sangue e que representa o principal substrato energético do cérebro, entra na célula e por meio de várias reações glicolíticas se transforma em piruvato. Sob condições anaeróbicas, o piruvato é convertido em lactato permitindo a geração de

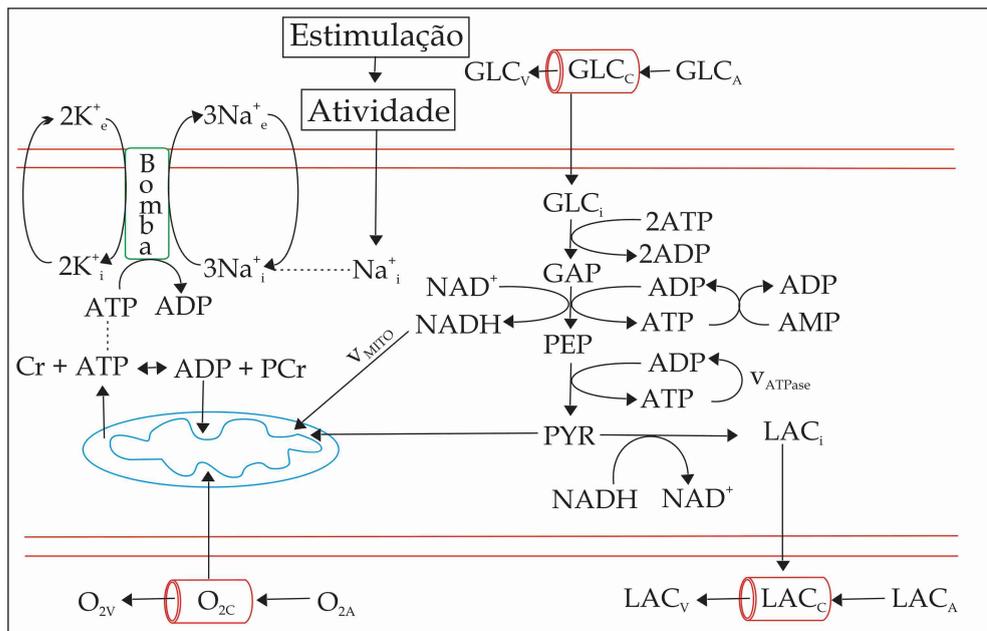
$\text{NAD}^+$ , que é essencial para manter um contínuo fluxo glicolítico (Zigmond et al., 1999).



**Figura III. 2:** Representação esquemática do acoplamento entre atividade elétrica e metabolismo  
**Fonte:** Aubert e Costalat (2002).

A Figura III.3 mostra, além da glicólise, outros mecanismos para regeneração de ATP. Segundo Aubert e Costalat (2002), estes mecanismos são:

- 1) respiração mitocondrial, que consome oxigênio intracelular e piruvato por meio do ciclo do ácido tricarboxílico;
- 2) conversão da fosfocreatina em creatina.



**Figura III. 3:** Mecanismos de regeneração de ATP com as orientações convencionais das reações  
**Fonte:** Aubert et al. (2001).

A partir da Figura III.3 é possível escrever as principais reações cinéticas envolvidas no processo glicolítico dos eritrócitos, as reações que descrevem o consumo de ATP pela bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase e por outros processos enzimáticos e a reação cinética da produção de ATP pela fosfocreatina (PCr). Estas reações (Tabela III.1) são catalisadas pelo sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase (HK-PFK), fosfoglicerato quinase (PGK), piruvato quinase (PK), lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase (CK) e adenilato quinase (AK), e serão consideradas nesta modelagem matemática do acoplamento.

**Tabela III. 1:** Reações cinéticas consideradas neste modelo matemático

<b>Enzimas responsáveis</b>	<b>Reações Cinéticas</b>
<b>Sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase (HK-PFK)</b>	$\text{GLC}_i + 2\text{ATP} \xrightarrow{k_{\text{HK-PFK}}} \text{GAP} + 2\text{ADP}$
<b>Fosfoglicerato quinase (PGK)</b>	$\text{GAP} + \text{NAD}^+ + \text{ADP} \xrightarrow{k_{\text{PGK}}} \text{ATP} + \text{PEP} + \text{NADH}$
<b>Adenilato quinase (AK)</b>	$\text{ATP} + \text{AMP} \xrightleftharpoons{K_{\text{AK}}} 2\text{ADP}$
<b>Piruvato quinase (PK)</b>	$\text{PEP} + \text{ADP} \xrightarrow{k_{\text{PK}}} \text{PYR} + \text{ATP}$
<b>Lactato desidrogenase (LDH)</b>	$\text{PYR} + \text{NADH} \xrightarrow{k_{\text{LDH}}} \text{NAD}^+ + \text{LAC}_i$
<b>Conversão da fosfocreatina</b>	$\text{PCr} + \text{ADP} \xrightleftharpoons{k_{\text{CK}}} \text{ATP} + \text{Cr}$
<b>Consumo de ATP pela bomba <math>\text{Na}^+</math>, <math>\text{K}^+</math>-ATPase</b>	$\text{ATP} \xrightarrow{k_{\text{pump}}} \text{ADP}$
<b>Hidrólise de ATP por outras enzimas</b>	$\text{ATP} \xrightarrow{k_{\text{ATPase}}} \text{ADP}$

Na Tabela III.1, as expressões  $\text{GLC}_i$ , ATP, GAP, ADP,  $\text{NAD}^+$ , PEP, NADH, AMP, PYR,  $\text{LAC}_i$ , PCr e Cr, representam, respectivamente, a glicose intracelular, a adenosina trifosfato, o gliceraldeído-3-fosfato, a adenosina difosfato, a forma oxidada da nicotinamida adenina dinucleotídeo, o fosfoenolpiruvato, a forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo, a adenosina monofosfato, o lactato intracelular, a fosfocreatina e a creatina. Já os termos  $K_{\text{HK-PFK}}$ ,  $K_{\text{PGK}}$ ,  $K_{\text{PK}}$ ,  $K_{\text{LDH}}$ ,  $K_{\text{CK}}$ ,  $K_{\text{AK}}$ ,  $K_{\text{pump}}$  e  $K_{\text{ATPase}}$  representam as constantes cinéticas de cada reação.

Conhecendo-se os principais mecanismos fisiológicos envolvidos no acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica (Figura III.3) e as principais reações metabólicas (Tabela III.1), torna-se possível propor:

- 1) equações para o fluxo do íon sódio;
- 2) equações cinéticas para as reações glicolíticas;

- 3) equações que descrevam a respiração mitocondrial e a atividade da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase;
- 4) equações que representem o transporte de lactato, glicose e oxigênio através da barreira hematoencefálica;
- 5) equações para lactato, oxigênio e glicose no capilar.

O modelo matemático contendo estas equações é apresentado a seguir.

### 3.2. Apresentação do modelo matemático

A finalidade deste trabalho é propor uma modelagem matemática dos mecanismos fisiológicos resumidos na Figura III.3 e que estão envolvidos no acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica. Para facilitar a compreensão deste modelo, os mecanismos que fazem parte do acoplamento são divididos em etapas (Figura III.4).

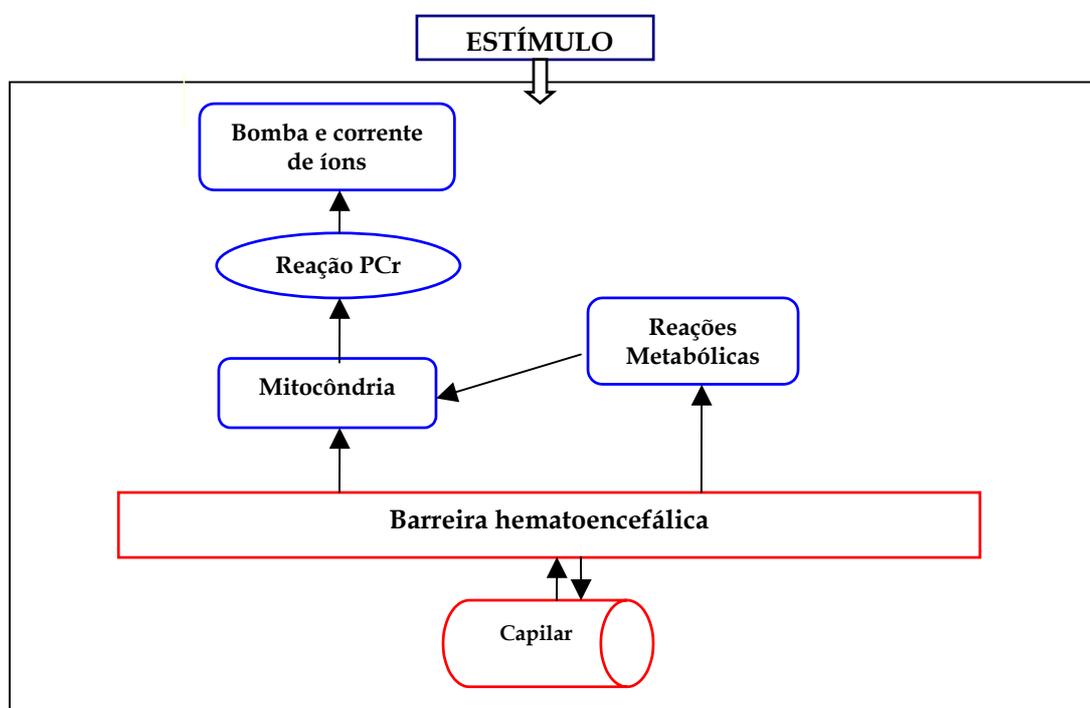


Figura III. 4: Principais etapas do acoplamento entre atividade elétrica, metabolismo e hemodinâmica

Como mostra a Figura III.4, neste trabalho, é considerado que o capilar fornece oxigênio e glicose para a célula, através da barreira hematoencefálica. A glicose, dentro da célula, participa, então, das reações da glicólise, produzindo NADH, piruvato e lactato. O lactato é um resíduo do metabolismo e é enviado ao capilar onde será transportado pela corrente sanguínea. O piruvato, o NADH e o oxigênio são utilizados pela mitocôndria para produção de ATP, o qual também é produzido na conversão da fosfocreatina em creatina. A energia produzida na forma de ATP é usada pela bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, a fim de restaurar os gradientes de concentração na célula, que são alterados devido à ação do estímulo.

Para a descrição do modelo são determinadas algumas convenções. Primeiramente, os símbolos dos íons ou das moléculas indicam suas concentrações. Em segundo, todos os volumes, áreas, e valores do fluxo sanguíneo são expressos por unidade de volume de tecido: como exemplo tem-se o fluxo sanguíneo capilar  $F_{in}(t)$  adimensionalizado, que é expresso em  $s^{-1}$ . Em terceiro, as taxas de reação ( $v$ ) são expressas em milimoles por segundo por unidade de volume intracelular ou capilar. A seguir, propõe-se o equacionamento das variáveis principais envolvidas em cada etapa do processo.

### 3.2.1. Bomba e corrente de íons

A equação que descreve o fluxo de íons sódio ( $\text{Na}^+$ ), através da membrana, engloba as taxas de entrada deste íon na célula ( $v_{\text{leak-Na}^+}$ ), de saída de  $\text{Na}^+$  da célula devido à ação da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase ( $v_{\text{pump}}$ ) e de entrada de  $\text{Na}^+$  na célula pelo termo ( $v_{\text{stim}}(t)$ ) que é adicionado na equação somente quando uma estimulação ocorre (Aubert e Costalat, 2002). A expressão  $v_{\text{leak-Na}^+}$  (Equação III.1) segue as leis da eletrodifusão e foi proposta por Hodgkin-Horowicz (1959) (Hodgkin, A. L.; Horowicz, P., *Journal of Physiology*, v. 148, p. 127-160, 1959 em Aubert e Costalat, 2002) e descreve matematicamente a passagem do sódio pela membrana hematoencefálica.

$$v_{leak - Na^+} = \frac{S_m}{V_i} * \frac{g_{Na}}{F} \left( \frac{RT}{F} \ln \frac{Na_e^+}{Na_i^+} - V_m \right) \quad (III.1)$$

Na equação III.1,  $S_m$  representa a área da membrana celular,  $V_i$  é o volume intracelular,  $g_{Na}$  é a condutância média do sódio,  $V_m$  indica o potencial de membrana,  $Na_i^+$  e  $Na_e^+$  são, respectivamente, as concentrações de sódio intracelular e extracelular,  $T$  é a temperatura,  $R$  é a constante dos gases e  $F$  é a constante de Faraday.

O estímulo induz a entrada de sódio para o meio intracelular. A equação que descreve este estímulo foi proposta por Aubert e Costalat (2002). Segundo eles, para o caso de ativações sustentadas, assume-se que a taxa de estímulo é constante durante a estimulação, ou seja, de  $t=0$  a  $t=t_{end}$ . Já se esta taxa varia durante a ativação sustentada, estes autores afirmam que  $v_{stim}(t)$  é obtido por meio da soma entre um valor constante ( $v_1$ ) e uma função alfa, de acordo com a equação III.2. Sendo que  $t_{end}$  representa o tempo de duração do estímulo. A equação III.2 é usada para  $0 \leq t \leq t_{end}$  e os termos  $v_1$  e  $v_2$  representam as taxas constantes para o estímulo,  $t$  indica tempo e  $\tau_{stim}$  representa o tempo da estimulação.

$$v_{stim}(t) = v_1 + v_2 * \frac{t}{\tau_{stim}} * \exp\left(-\frac{t}{\tau_{stim}}\right) \quad (III.2)$$

A ação da bomba  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPase causa a saída do sódio da célula. Essa atividade da bomba é descrita matematicamente pela equação III.3 que foi desenvolvida por Heinrich e Schuster (1996) (Heinrich, R.; Schuster, S. Editora ITP Chapman & Hall, New York, 1996 em Aubert e Costalat, 2002). Os termos  $K_{pump}$  e  $K_{m, pump}$  desta equação são as constantes cinéticas de Michaelis-Menten para a bomba  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPase.

$$v_{pump} = 3K_{pump} * ATP * Na_i^+ \left(1 + \frac{ATP}{K_{m,pump}}\right)^{-1} * \frac{S_m}{V_i} \quad (III.3)$$

Com as equações III.1, III.2 e III.3, e utilizando as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração do íon sódio no tempo no interior da célula equivale a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de } Na_i^+ \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Concentração de } Na_i^+ \\ \text{que entra na célula} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Concentração de } Na_i^+ \\ \text{que sai da célula} \end{array} \right\}$$

Que matematicamente pode ser escrita pela equação III.4 proposta por Aubert et al. (2001).

$$\frac{dNa_i^+}{dt} = (v_{leak-Na^+} + v_{stim}) - v_{pump} \quad (III.4)$$

### 3.2.2. Transporte através da barreira hematoencefálica

Através da barreira hematoencefálica ocorre a passagem dos substratos para a célula e dos resíduos do metabolismo para o capilar. A taxa que descreve o transporte do oxigênio pela barreira hematoencefálica é dada pela equação III.5 proposta por Aubert et al. (2001).

$$v_{O_{2m}} = \frac{P * S_{cap}}{V_i} \left( k_{O_2} \left( \frac{Hb * OP}{O_{2c}} - 1 \right)^{-1/n_h} - O_{2i} \right) \quad (III.5)$$

Na equação III.5, o termo Hb.OP é o produto da concentração da hemoglobina pelo seu poder oxifórico (número máximo de moléculas de oxigênio que se liga em uma molécula de hemoglobina),  $K_{O_2}$  é uma constante que representa o produto entre o coeficiente de solubilidade e a pressão do oxigênio para quando a hemoglobina está 50% saturada,  $n_h$  é o coeficiente de Hill da curva de dissociação da

deoxihemoglobina,  $P$  é a permeabilidade da barreira hematoencefálica,  $S_{cap}$  é a superfície de troca do capilar e os termos  $O_{2i}$  e  $O_{2c}$  indicam, respectivamente, as concentrações do oxigênio intracelular e do oxigênio no capilar.

O transporte da glicose através da barreira hematoencefálica é descrito matematicamente pela equação III.6 proposta por Aubert et al. (2001). Esse transporte segue a cinética de Michaelis-Menten proposta por Gruetter et al. (1992).

$$v_{GLCm} = T_{\max GLCm} \left[ \frac{GLC_c}{GLC_c + K_{t,GLC}} - \frac{GLC_i}{GLC_i + K_{t,GLC}} \right] \quad (III.6)$$

Na equação III.6, os termos  $GLC_i$  e  $GLC_c$  são, respectivamente as concentrações de glicose intracelular e capilar, o termo  $K_{t,GLC}$  representa a constante cinética de Michaelis-Menten para a glicose e  $T_{\max GLCm}$  é a taxa máxima de transporte da glicose.

Um dos resíduos do metabolismo é o lactato, e seu transporte através da barreira hematoencefálica é descrita matematicamente pela cinética de Michaelis-Menten mostrada na equação III.7. Essa equação foi proposta em Aubert et al. (2001) baseada na cinética de Michaelis-Menten proposta em Cremer et al. (1979).

$$v_{LACm} = T_{\max,LAC} \left[ \frac{LAC_i}{LAC_i + K_{t,LAC}} - \frac{LAC_c}{LAC_c + K_{t,LAC}} \right] \quad (III.7)$$

Na equação III.7, o termo  $K_{t,LAC}$  representa a constante de Michaelis-Menten para o lactato,  $T_{\max LACm}$  é a taxa máxima de transporte de lactato e os termos  $LAC_i$  e  $LAC_c$  são as concentrações de lactato intracelular e capilar respectivamente.

### 3.2.3. Variação de concentração no capilar

O fluxo sanguíneo transporta oxigênio, glicose e lactato no interior dos capilares. Aubert e Costalat (2002) assumem que a concentração média de oxigênio dentro do capilar é obtida através da equação III.8.

$$O_{2c} = \frac{(O_{2a} + O_{2c})}{2} \quad (\text{III.8})$$

Onde  $O_{2c}$  é a concentração de oxigênio no final dos capilares e  $O_{2a}$  é a concentração de oxigênio arterial.

As equações III.9, III.10 e III.11 descrevem, respectivamente, o transporte de oxigênio, glicose e lactato no capilar e foram desenvolvidas por Aubert e Costalat (2002). Para a variação de concentração do oxigênio no capilar (Equação III.9), o termo  $V_{cap}$  representa o volume capilar e  $F_{in}(t)$  é o fluxo sanguíneo de entrada no capilar.

$$v_{O_{2c}} = \frac{2 * F_{in}(t)}{V_{cap}} (O_{2a} - O_{2c}) \quad (\text{III.9})$$

Na equação para a variação da concentração da glicose no capilar (Equação III.10), o termo  $GLC_a$  representa a concentração de glicose arterial.

$$v_{GLC_c} = \frac{2 * F_{in}(t)}{V_{cap}} (GLC_a - GLC_c) \quad (\text{III.10})$$

A equação III.11 descreve a concentração de lactato no capilar, sendo que o termo  $LAC_a$  indica a concentração de lactato arterial.

$$v_{LAC_c} = \frac{2 * F_{in}(t)}{V_{cap}} (LAC_a - LAC_c) \quad (\text{III.11})$$

### 3.2.4. Reações metabólicas

As equações que descrevem matematicamente as reações metabólicas mostradas na Tabela III.1, baseiam-se, principalmente, no modelo simplificado da glicólise em eritrócitos de Heinrich e colaboradores (Rapoport e Heinrich, BioSystems, v. 7, p. 120-129, 1975 a,b em Aubert e Costalat, 2001; Rapoport et al., 1976

e Heinrich e Shuster, Editora ITP Chapman & Hall, Nova York, 1996 em Aubert et al., 2001), o qual foi aprimorado por Aubert e seus colaboradores (Aubert et al., 2001; Aubert e Costalat, 2002). Aubert e seus colaboradores propuseram equações cinéticas para as enzimas responsáveis pelas reações da glicose até piruvato e deste a lactato (equações III.12, III.13, III.14, III.16, III.17 e III.18). Neste modelo matemático, a equação cinética que descreve a velocidade da enzima adenilato quinase (Tabela III.1) é proposta.

A velocidade do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase ( $v_{HK-PFK}$ ) segue a cinética de Michaelis-Menten, como mostra a equação III.12 .

$$v_{HK-PFK} = K_{HK-PFK} * \frac{GLC_i}{GLC_i + K_g} * ATP \left[ 1 + \left( \frac{ATP}{K_{i,ATP}} \right)^{n_H} \right]^{-1} \quad (III.12)$$

Na equação III.12 os termos  $K_{HK-PFK}$ ,  $K_g$  e  $K_{i,ATP}$  representam, respectivamente, as constantes cinéticas do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase, de Michaelis para a glicose e de inibição da hexoquinase-fosfofrutoquinase pelo ATP.

Na taxa da fosfoglicerato quinase ( $v_{PGK}$ ), dada na equação III.13, o termo  $K_{PGK}$  representa a constante cinética aparente desta enzima.

$$v_{PGK} = K_{PGK} * ADP * GAP * \left( \frac{N - NADH}{NADH} \right) \quad (III.13)$$

A constante N (Equação III.13) representa a soma das concentrações de NADH e  $NAD^+$  como mostra a equação III.14.

$$NADH + NAD^+ = N \quad (III.14)$$

A equação da taxa para a piruvato quinase ( $v_{PK}$ ) é apresentada na equação III.15, e foi proposta por Heinrich e Schuster (1996) (Heinrich, R.; Schuster, S. Editora ITP Chapman & Hall, New York, 1996 em Aubert e Costalat, 2002). Nesta equação o termo  $K_{PK}$  é a constante cinética desta enzima.

$$v_{PK} = K_{PK} * PEP * ADP \quad (III.15)$$

A velocidade da reação catalisada pela lactato desidrogenase ( $v_{LDH}$ ) é mostrada na equação III.16, onde os termos  $K_{LDH}^+$  e  $K_{LDH}^-$  representam as constantes cinéticas da reação reversível catalisada por esta enzima.

$$v_{LDH} = K_{LDH}^+ * PYR * NADH - K_{LDH}^- * NAD^+ * LAC_i \quad (III.16)$$

A equação III.17 descreve a reação catalisada pela creatina quinase. Nesta equação os termos  $K_{CK}^+$  e  $K_{CK}^-$  são as constantes cinéticas da reação reversível catalisada por esta enzima.

$$v_{CK} = K_{CK}^+ * PCr * ADP - (K_{CK}^- * (C - PCr) * ATP) \quad (III.17)$$

O termo C, que aparece na equação III.17, é obtido pela soma da concentração da fosfocreatina e da creatina (Cr) de acordo com a equação III.18.

$$PCr + Cr = C \quad (III.18)$$

A reação catalisada pela adenilato quinase é muito importante sob o ponto de vista fisiológico, devido ao seu envolvimento no processamento do sinal celular associado ao uso de ATP. Neste trabalho, a equação que descreve a velocidade da adenilato quinase é proposta (Equação III.19) na qual os termos  $K_{AK}^+$  e  $K_{AK}^-$  são as constantes cinéticas desta enzima.

$$v_{AK} = K_{AK}^+ * ATP * AMP - K_{AK}^- * (ADP)^2 \quad (III.19)$$

Além das equações cinéticas descritas acima, Aubert et al. (2001) enfatizam que ATP pode ser consumido por outras reações metabólicas, cuja taxa de reação global ( $v_{ATPase}$ ), para efeito de simplificação, é considerado constante e igual a  $0,149 \text{ mM s}^{-1}$ .

### 3.2.5. Respiração mitocondrial

A modelagem da respiração mitocondrial ( $v_{\text{mito}}$ ) foi proposta por Aubert et al. (2001), para a qual assumiram a hipótese de que a atividade mitocondrial é dependente das concentrações de piruvato e de  $O_2$  intracelular e da relação entre ATP/ADP (Equação III.20).

$$v_{\text{mito}} = V_{\text{max,mito}} * \frac{PYR}{K_{m,\text{mito}} + PYR} * \frac{O_{2i}}{K_{O_{2i}} + O_{2i}} * \frac{1}{1 + \left( \frac{ATP}{ADP * K_{i,\text{mito}}} \right)^n} \quad (\text{III.20})$$

Na equação III.20 o termo  $K_{m,\text{mito}}$  representa a constante de Michaelis para a entrada de piruvato na mitocôndria,  $V_{\text{max,mito}}$  é a taxa máxima de atividade mitocondrial,  $K_{i,\text{mito}}$  representa a constante de inibição,  $n$  é o coeficiente de Hill para a relação ATP/ADP e  $K_{O_{2i}}$  é a constante de Michaelis para o consumo de oxigênio na mitocôndria.

Segundo Aubert et al. (2001), a fosforilação oxidativa é similar a  $v_{\text{mito}}$  e a velocidade de consumo de oxigênio ( $CMRO_2$ ) pela mitocôndria é igual à  $n_{\text{Aero}}v_{\text{mito}}$ , onde  $n_{\text{Aero}}$  é o coeficiente estequiométrico para o oxigênio, cujo valor é constante e igual a 3.

### 3.2.6. Equações de balanço do modelo matemático

Este item apresenta um conjunto de equações diferenciais que descrevem a variação de concentração das seguintes variáveis: GAP, PEP, NADH, PYR,  $LAC_i$ , PCr,  $O_{2i}$ ,  $O_{2c}$ ,  $GLC_c$ ,  $LAC_c$ . Estas equações foram propostas por Aubert e seus colaboradores e são apresentadas nas equações III.21, III.22, III.23, III.25, III.26, III.27, III.28, III.29, III.30 e III.31. O balanço matemático para  $GLC_i$  é proposto por Rapoport e Heinrich (1975a) (Rapoport e Heinrich, BioSystems, v. 7, p. 120-129, 1975a em

Aubert et al. 2001). Além disso, neste trabalho são propostas as equações diferenciais que descrevem a variação de concentração intracelular de ATP e ADP.

A etapa III, mostrada na Figura III.4, envolve o transporte de oxigênio, glicose e lactato no interior do capilar através da corrente sanguínea. Para o oxigênio, a equação de balanço final envolve as taxas de transporte  $v_{O_2m}$  e  $v_{O_2c}$  mostradas nas equações III.5 e III.9, respectivamente. Desse modo, empregando-se as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração do oxigênio no interior do capilar com o tempo é a seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração} \\ \text{de } O_2 \text{ no capilar} \\ \text{ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Entra de } O_2 \\ \text{no capilar} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Sai de } O_2 \\ \text{do capilar} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} O_2 \text{ que atravessa} \\ \text{a membrana} \end{array} \right\}$$

Que matematicamente corresponde a equação III.21:

$$\frac{dO_{2c}}{dt} = \frac{2 * F_{in}(t)}{V_{cap}} (O_{2a} - O_{2c}) - \frac{1}{r_c} v_{O_{2m}}$$

ou

$$\frac{dO_{2c}}{dt} = v_{O_{2c}} - \frac{1}{r_c} v_{O_{2m}} \quad (III.21)$$

A equação de balanço final para a glicose no capilar envolve as taxas de transporte  $v_{GLCm}$  e  $v_{GLCc}$  mostradas nas equações III.6 e III.10, respectivamente. Empregando-se as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração da glicose no interior do capilar com o tempo é a seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração} \\ \text{de GLC no capilar} \\ \text{ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Entra de GLC} \\ \text{no capilar} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Sai de GLC} \\ \text{do capilar} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{GLC que atravessa} \\ \text{a membrana} \end{array} \right\}$$

Que na forma matemática é escrita pela equação III.22:

$$\frac{dGLC_c}{dt} = \frac{2 * F_{in}(t)}{V_{cap}} (GLC_a - GLC_c) - \frac{1}{r_c} v_{GLCm}$$

ou

$$\frac{dGLC_c}{dt} = v_{GLC_c} - \frac{1}{r_c} v_{GLCm} \quad (III.22)$$

A equação de balanço final para o lactato no capilar engloba as taxas de transporte  $v_{LACm}$  e  $v_{LACc}$  mostradas nas equações III.7 e III.11, respectivamente. Assim, aplicando-se as Leis de Conservação de Massa, a variação de concentração do lactato no interior do capilar com o tempo corresponde a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração} \\ \text{de LAC no capilar} \\ \text{ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Entra de LAC} \\ \text{no capilar} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Sai de LAC} \\ \text{do capilar} \end{array} \right\} + \left\{ \begin{array}{l} \text{LAC que atravessa} \\ \text{a membrana} \end{array} \right\}$$

Que é escrita na forma matemática pela equação III.23:

$$\frac{dLAC_c}{dt} = \frac{2 * F_{in}(t)}{V_{cap}} (LAC_a - LAC_c) + \frac{1}{r_c} v_{LACm}$$

ou

$$\frac{dLAC_c}{dt} = v_{LAC_c} + \frac{1}{r_c} v_{LACm} \quad (III.23)$$

Nota-se que o fluxo sanguíneo tem influência direta nas variações de concentração do oxigênio, da glicose e do lactato no capilar. Nas três equações que descrevem a concentração destes compostos metabólicos (Equações III.21, III.22 e III.23), o termo  $r_c$  é a razão entre volume do capilar e volume intracelular (ou  $r_c = V_{cap}/V_i$ ).

A equação de balanço final para a concentração da glicose intracelular inclui os termos  $v_{GLCm}$  e a velocidade do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase ( $v_{HK-PFK}$ ) mostrados nas equações III.6 e III.12, respectivamente. Empregando-se as Leis de

Conservação de Massa, a variação da concentração da glicose intracelular no tempo é a seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração da } GLC_i \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Entra de } GLC \\ \text{na célula} \end{array} \right\} + \{ \text{Reação} \}$$

Que na forma matemática é escrita pela equação III.24 proposta por Rapoport e Heinrich (1975a) (Rapoport e Heinrich, *BioSystems*, v. 7, p. 120-129, 1975a em Aubert et al. 2001):

$$\frac{dGLC_i}{dt} = v_{GLCm} - v_{HK-PRK} \quad (III.24)$$

A equação de balanço final para a concentração do gliceraldeído-3-fosfato inclui a velocidade do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase ( $v_{HK-PFK}$ ) e a taxa da fosfoglicerato quinase ( $v_{PGK}$ ) mostradas nas equações III.12 e III.13, respectivamente. Utilizando-se as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração do gliceraldeído-3-fosfato intracelular com o tempo fica:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de GAP} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{produção GAP} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{consumo de GAP} \end{array} \right\}$$

Que matematicamente pode ser escrita pela equação III.25:

$$\frac{dGAP}{dt} = 2 * v_{HK-PFK} - v_{PGK} \quad (III.25)$$

A equação de balanço final para a concentração do fosfoenolpiruvato inclui a velocidade da fosfoglicerato quinase ( $v_{PGK}$ ) e da piruvato quinase ( $v_{PK}$ ) mostradas nas equações III.13 e III.15, respectivamente. Através das Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração do fosfoenolpiruvato no tempo no interior da célula é a seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de PEP} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{produção PEP} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{consumo PEP} \end{array} \right\}$$

Que pode ser escrito matematicamente pela equação III.26:

$$\frac{dPEP}{dt} = v_{PGK} - v_{PK} \quad (\text{III.26})$$

O balanço final para a concentração do piruvato inclui a velocidade da piruvato quinase ( $v_{PK}$ ), da lactato desidrogenase ( $v_{LDH}$ ) e a taxa de atividade mitocondrial ( $v_{mito}$ ) mostradas nas equações III.15, III.16 e III.20, respectivamente. Aplicando-se as Leis de Conservação de Massa a variação da concentração do piruvato no tempo no interior da célula equivale a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de PYR} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{produção PYR} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{consumo PYR} \end{array} \right\}$$

Que é escrito matematicamente pela Equação III.27:

$$\frac{dPYR}{dt} = v_{PK} - v_{LDH} - v_{mito} \quad (\text{III.27})$$

Para o lactato intracelular o balanço final inclui a taxa de transporte deste metabólito através da barreira hematoencefálica ( $v_{LACm}$ ) e a velocidade da lactato desidrogenase ( $v_{LDH}$ ) mostradas nas equações III.7 e III.16, respectivamente. Pela Lei de Conservação de Massa, a variação da concentração do lactato no tempo no interior da célula corresponde a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de LAC}_i \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{produção LAC}_i \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{LAC que atravessa} \\ \text{a membrana} \end{array} \right\}$$

Que pode ser escrito na forma matemática pela equação III.28:

$$\frac{dLAC_i}{dt} = v_{LDH} - v_{LACm} \quad (III.28)$$

A concentração intracelular de NADH varia em função da velocidade da fosfoglicerato quinase ( $v_{PGK}$ ), da lactato desidrogenase ( $v_{LDH}$ ) e da taxa de atividade mitocondrial ( $v_{mito}$ ) mostradas nas equações III.13, III.16 e III.20, respectivamente. Empregando as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração do NADH dentro da célula com o tempo é a seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de NADH} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de produção} \\ \text{de NADH} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de consumo} \\ \text{de NADH} \end{array} \right\}$$

Que na forma matemática é escrita pela equação III.29:

$$\frac{dNADH}{dt} = v_{PGK} - (v_{LDH} + v_{mito}) \quad (III.29)$$

Ao contrário das hipóteses assumidas pela maioria dos modelos disponíveis, Aubert et al. (2001) supõem que a concentração de oxigênio intracelular depende da velocidade de transporte de oxigênio pela barreira hematoencefálica ( $v_{O2m}$ ) e do consumo de oxigênio pela mitocôndria ( $n_{Aero}v_{mito}$ ). As taxas  $v_{O2m}$  e  $v_{mito}$  são mostradas nas equações III.5 e III.20, respectivamente. Empregando as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração do oxigênio intracelular com o tempo é a seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de } O_{2i} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} O_2 \text{ que atravessa} \\ \text{a membrana} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Reação de} \\ \text{consumo de } O_2 \end{array} \right\}$$

Que é escrito matematicamente pela equação III.30:

$$\frac{dO_{2i}}{dt} = v_{O2m} - n_{Aero}v_{mito} \quad (III.30)$$

A concentração intracelular da fosfocreatina varia em função da velocidade da creatina quinase ( $v_{CK}$ ) mostrada na equação III.17. E novamente usando as Leis de

Conservação de Massa, a variação da concentração da fosfocreatina dentro da célula com o tempo equivale a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração da PCR} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \text{Reação reversível da PCr} \right\}$$

Que pode ser escrito na forma matemática através da equação III.31:

$$\frac{dPCr}{dt} = -v_{CK} \quad (\text{III.31})$$

A inclusão da velocidade da adenilato quinase no modelo matemático é de fundamental importância para o acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica. Neste trabalho, assume-se que o AMP formado na reação catalisada pela adenilato quinase é transportado até a mitocôndria. Essa consideração permite que o AMP seja incluído no balanço final do ATP através do termo  $v_{AK}$ .

A concentração de ATP varia em função da atividade da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase ( $v_{\text{pump}}$ ), da velocidade do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase ( $v_{\text{HK-PFK}}$ ), da fosfoglicerato quinase ( $v_{\text{PGK}}$ ), da piruvato quinase ( $v_{\text{PK}}$ ), da creatina quinase ( $v_{\text{CK}}$ ), da adenilato quinase ( $v_{\text{AK}}$ ), bem como da taxa de atividade mitocondrial ( $n_{\text{op}}v_{\text{mito}}$ ) e da taxa  $v_{\text{ATPase}}$ . Estas taxas são mostradas nas equações III.3, III.12, III.13, III.15, III.17, III.19 e III.20. Aplicando-se, agora, as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração de ATP dentro da célula com o tempo é a seguinte:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de ATP} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Reações de} \\ \text{produção de ATP} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Reações de} \\ \text{consumo de ATP} \end{array} \right\}$$

Que na forma matemática é proposta neste trabalho como (Equação III. 32):

$$\frac{d(ATP)}{dt} = \left[ \left( v_{\text{PGK}} + v_{\text{PK}} + v_{\text{CK}} + n_{\text{op}}v_{\text{mito}} \right) - \left( 2v_{\text{HK-PFK}} + v_{\text{pump}} + v_{\text{ATPase}} + v_{\text{AK}} \right) \right] \quad (\text{III. 32})$$

O termo  $n_{op}$  que aparece na equação III.32 é constante e igual a 15 e indica o número de moles de ATP produzidos por mol de piruvato.

Neste trabalho, propõe-se um balanço matemático para a concentração de ADP. Assim como no balanço de ATP, assume-se que a equação diferencial que descreve a variação de concentração do ADP envolve a atividade da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase ( $v_{pump}$ ), a taxa do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase ( $v_{HK-PFK}$ ), da fosfoglicerato quinase ( $v_{PGK}$ ), da piruvato quinase ( $v_{PK}$ ), da creatina quinase ( $v_{CK}$ ), da adenilato quinase ( $v_{AK}$ ) e a taxa  $v_{ATPase}$ . Estas taxas são mostradas nas equações III.3, III.12, III.13, III.15, III.17 e III.19. Empregando-se as Leis de Conservação de Massa, a variação da concentração de ADP dentro da célula com o tempo corresponde a:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Variação da concentração de ADP} \\ \text{na célula ao longo do tempo} \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Reações de} \\ \text{produção de ADP} \end{array} \right\} - \left\{ \begin{array}{l} \text{Reações de} \\ \text{consumo de ADP} \end{array} \right\}$$

Que na forma matemática é proposta neste trabalho pela equação III.33:

$$\frac{d(ADP)}{dt} = \left[ (2v_{HK-PFK} + v_{pump} + v_{ATPase} + 2v_{AK}) - (v_{PGK} + v_{PK} + v_{CK}) \right] \quad (\text{III. 33})$$

E pela Lei de Conservação de Massa, a concentração de AMP pode ser obtida pela equação III.34 proposta por Rapoport et al. (1976).

$$ATP + ADP + AMP = A \quad (\text{III.34})$$

A equação III.34 foi proposta a partir da consideração de que a soma dos nucleotídeos de adenina é constante.

### 3.2.7. Fluxo sanguíneo capilar

A ativação cerebral induz também um aumento no fluxo sanguíneo regional através dos capilares,  $F_{in}(t)$ . Este aumento no fluxo sanguíneo modifica diretamente as concentrações de glicose ( $GLC_c$ ), lactato ( $LAC_c$ ) e de oxigênio ( $O_{2c}$ ) no capilar. A

contribuição do fluxo sanguíneo nas variações de concentração destes compostos, para o caso de ativações sustentadas, é modelada por Aubert e Costalat (2002) por meio da função trapezoidal mostrada na equação III.35.

$$\begin{aligned} F_{in}(t) &= (1 + \alpha_F) * F_0 && \text{para } t_1 \leq t \leq t_{end} \\ F_{in}(t) &= F_0 && \text{para } t = 0 \text{ ou } t \geq t_{end} + t_1 \end{aligned} \quad (III.35)$$

Nesta equação,  $t_{end}$  é o tempo de duração do estímulo,  $F_0$  é o valor do fluxo sanguíneo cerebral no repouso e  $\alpha_F$  significa a fração de aumento do fluxo sanguíneo cerebral.  $F_{in}(t)$  aumenta linearmente de  $0 \leq t \leq t_1$  e diminui para  $t_{end} \leq t \leq t_{end} + t_1$ . No caso de ativações repetitivas a equação III.35 é aplicada para cada ciclo de estimulação.

### 3.3. Parâmetros do modelo

Os parâmetros que satisfazem os mecanismos envolvidos no acoplamento e que serão utilizados para solucionar o modelo matemático proposto, juntamente com suas definições e valores são apresentados nas tabelas III.2, III.3 e III.4. A Tabela III.2 contém os dados de concentração empregados no modelo e a Tabela III.3 traz as constantes utilizadas.

**Tabela III. 2:** Dados de concentração

**Fonte:** Aubert e Costalat (2002).

Dados	Concentração (mM)	Concentração de:
A	2,212	total de nucleotídeos de adenina
GLC <sub>a</sub>	4,8	de glicose arterial
LAC <sub>a</sub>	0,313	de lactato arterial
N	0,212	total de nicotinamida adenina dinucleotídeo
Na <sub>e</sub> <sup>+</sup>	150	de sódio extracelular
O <sub>2a</sub>	8,34	de oxigênio arterial total
C	10	soma das concentrações de creatina e fosfocreatina

**Tabela III. 3:** Valores das constantes do modelo

Fonte: Aubert e Costalat (2002).

Parâmetro	Unidade	Valor	Significado
$\alpha_F$	-	0,6	fração de aumento do fluxo sanguíneo
$\tau_{stim}$	s	2	tempo de estímulo
F	C mol <sup>-1</sup>	9,65x10 <sup>4</sup>	constante de Faraday
F <sub>0</sub>	s <sup>-1</sup>	0,012	fluxo sanguíneo cerebral no repouso
gNa	mS cm <sup>-2</sup>	0,0039	condutância do sódio por unidade de área da membrana
Hb.OP	mM	8,6	produto da concentração de hemoglobina pelo seu poder oxifórico (número máximo de moléculas de oxigênio que se liga em uma molécula de hemoglobina)
K <sub>O2</sub>	mM	0,0361	produto do coeficiente da solubilidade do O <sub>2</sub> pela P <sub>50</sub> (pressão parcial de O <sub>2</sub> na qual a hemoglobina está 50% saturada)
n	-	0,1	coeficiente de Hill para a respiração mitocondrial
n <sub>Aero</sub>	-	3	coeficiente estequiométrico para o oxigênio
n <sub>H</sub>	-	4	coeficiente de cooperatividade da inibição do substrato da hexoquinase-fosfofrutoquinase pelo ATP
n <sub>h</sub>	-	2,73	coeficiente de Hill para a hemoglobina
n <sub>OP</sub>	-	15	coeficiente estequiométrico que representa o número de moléculas de ATP produzidas por molécula de piruvato
PS <sub>cap</sub> /V <sub>i</sub>	s <sup>-1</sup>	1,6	produto da permeabilidade do oxigênio pela superfície de troca do capilar dividido pelo volume intracelular
r <sub>c</sub> =V <sub>cap</sub> /V <sub>i</sub>	-	0,01	volume do capilar dividido pelo volume intracelular
RT/F	mV	26,73	produto da constante dos gases pela temperatura absoluta (310 k) dividido pela constante de Faraday
S <sub>m</sub> /V <sub>i</sub>	cm <sup>-1</sup>	9x10 <sup>4</sup>	área da membrana celular dividida pelo volume intracelular
T <sub>max,GLC</sub>	mM s <sup>-1</sup>	0,0476	taxa de transporte máxima da glicose através da barreira hematoencefálica
v <sub>1</sub>	mM s <sup>-1</sup>	0,23	taxa constante para o estímulo
v <sub>2</sub>	mM s <sup>-1</sup>	8	taxa constante para o estímulo
v <sub>ATPases</sub>	mM s <sup>-1</sup>	0,149	consumo de ATP por outras reações
V <sub>cap</sub>	-	0,0055	volume capilar
V <sub>m</sub>	mV	-70	potencial de membrana
V <sub>max.Mito</sub>	mM s <sup>-1</sup>	0,025	taxa de respiração mitocondrial máxima

As constantes cinéticas do modelo são mostradas em ordem alfabética na Tabela III.4.

**Tabela III. 4:** Constantes cinéticas do modelo

Fonte: Aubert e Costalat (2002).

Constante	Unidade	Valor	Significado
$k^-_{LDH}$	$mM^{-1} s^{-1}$	44,8	constante de dissociação da lactato desidrogenase
$k^+_{CK}$	$mM^{-1} s^{-1}$	3666	constante de associação da creatina quinase
$k^+_{LDH}$	$mM^{-1} s^{-1}$	2000	constante de associação da lactato desidrogenase
$k^-_{CK}$	$mM^{-1} s^{-1}$	20	constante de dissociação da creatina quinase
$k_{PGK}$	$mM^{-1} s^{-1}$	42,6	constante cinética aparente da fosfogliceratoquinase
$k_{PK}$	$mM^{-1} s^{-1}$	86,7	constante cinética da piruvato quinase
$K_g$	mM	0,05	constante de Michaelis da hexoquinase para a glicose
$k_{HK-PFK}$	$s^{-1}$	0,12	constante cinética do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase
$K_{i,ATP}$	mM	1	constante de inibição da hexoquinase-fosfofrutoquinase pelo ATP
$K_{i,mito}$	-	183,3	constante de inibição (taxa de respiração mitocondrial x relação ATP/ADP)
$K_{m,mito}$	mM	0,05	constante de Michaelis para a entrada de piruvato na mitocôndria
$K_{m,pump}$	mM	0,5	constante de Michaelis da bomba $Na^+,K^+$ -ATPase para o ATP
$K_{O_2i}$	mM	0,001	constante de Michaelis do consumo de oxigênio pela mitocôndria
$K_{pump}$	$cm\ mM^{-1} s^{-1}$	$0,29 \times 10^{-6}$	constante de Michaelis da bomba $Na^+,K^+$ -ATPase
$K_{t,GLC}$	mM	9	constante aparente de Michaelis-Menten para o transporte de glicose
$K_{t,LAC}$	mM	0,5	constante aparente de Michaelis-Menten para o transporte de lactato

### 3.4. Resolução numérica

#### 3.4.1. Método de Euler

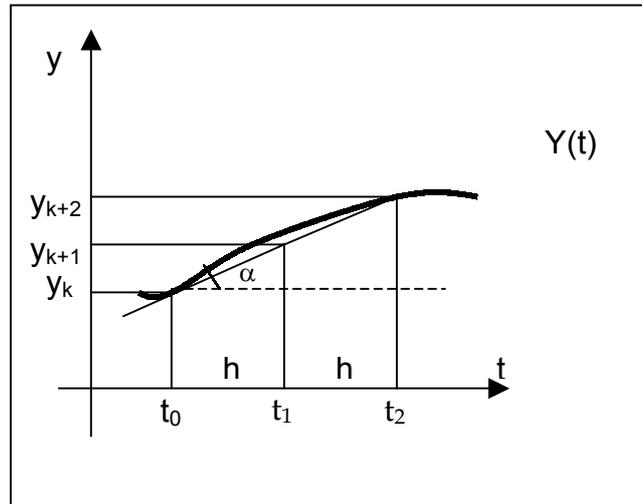
O fenômeno do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica abrangem mecanismos cinéticos que agrupam diversas reações químicas que ocorrem simultaneamente na célula. Essas reações apresentam um sistema de equações diferenciais ordinárias complexo e difícil de ser resolvido analiticamente. Diante disso, necessita-se recorrer ao Método de Euler para solucionar o modelo matemático proposto. O método de Euler representa uma ferramenta matemática para solução numérica de equações diferenciais de fácil acesso devido a sua praticidade, simplicidade e facilidade de implementação.

#### 3.4.2. Aplicação do Método de Euler

Segundo Santos (2004), o Método de Euler, usado para resolver equações diferenciais ordinárias dadas por  $\frac{dy}{dt} = f(t, y)$ , com condição inicial  $y(t_0) = y_0$ , consiste em aproximar a solução da função  $Y(t)$  no sentido de uma linearização, por meio de suas tangentes (Figura III.5) e em discretizar o domínio da variável  $t$  em  $k$  intervalos de dimensão  $h$  (Andrade, 2001). Como, a  $tg \alpha$  se equivale tanto à derivada da função  $Y(t)$ , quanto à razão  $\frac{y_{k+1} - y_k}{h}$  pode-se aproximar a derivada  $\frac{dy}{dt} = f(t, y)$  por  $\frac{y_{k+1} - y_k}{h}$ . Assim, com base na interpretação geométrica da Figura III.5, podemos escrever que  $f(t, y) = \frac{y_{k+1} - y_k}{h}$  ou

$$y_{k+1} = y_k + hf(t_k, y_k) \text{ onde } k=0, 1, 2, \dots, n \quad (\text{III.36})$$

que vem a ser o Método de Euler (Andrade, 2001).



**Figura III. 5:** Interpretação geométrica do Método de Euler  
**Fonte:** Santos (2004).

A equação III.36 é empregada para a solução numérica do conjunto de equações diferenciais ordinárias do modelo matemático proposto para o acoplamento. Aplicando-se, por exemplo, o método para a equação diferencial ordinária do íon sódio intracelular, chega-se a:

$$Na_i^{+(k+1)} = Na_i^{+(k)} + h * \frac{dNa_i^+}{dt} \quad (\text{III.37})$$

Para as demais equações diferenciais ordinárias que compõem o modelo matemático, a aplicação do Método de Euler é análoga.

### 3.4.3. Fluxograma do programa computacional

Para a resolução numérica das equações diferenciais ordinárias propostas neste modelo matemático, utiliza-se um programa computacional escrito em linguagem

Fortran, cujo compilador é o Visual Fortran 5.0. O fluxograma deste programa é mostrado na Figura III.6.

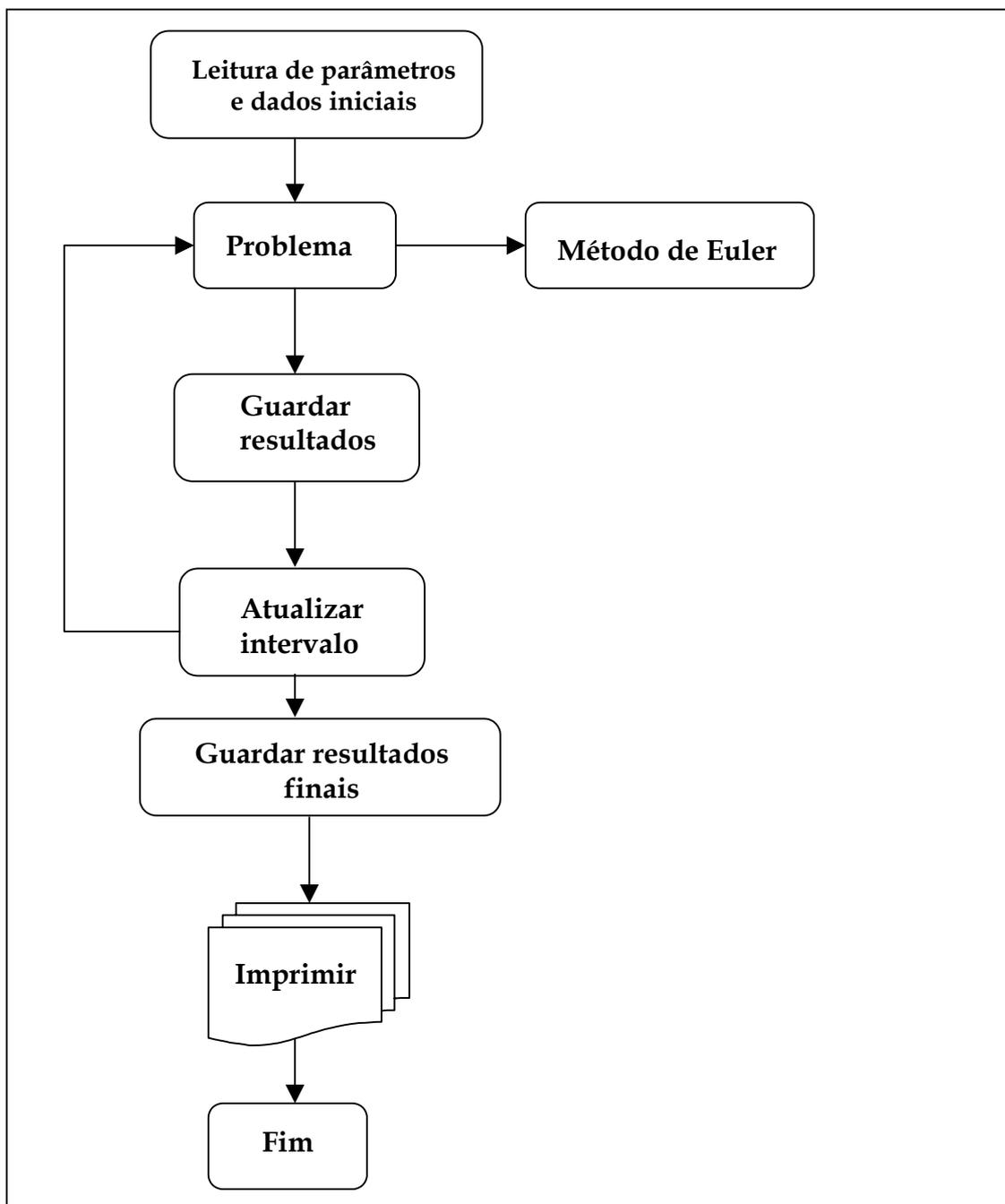


Figura III. 6: Fluxograma do programa computacional

### 3.5. Conclusão

Neste trabalho é proposta a modelagem matemática do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica apoiada na literatura. O desenvolvimento deste modelo matemático possibilita uma maior compreensão dos mecanismos fisiológicos que envolvem este tema e uma melhor descrição matemática do processo glicolítico.

Este modelo propõe equações que representem matematicamente a reação catalisada pela enzima adenilato quinase e as concentrações de ATP e ADP. As equações propostas para ATP e ADP são muito importantes para o processo do acoplamento, porque levam em conta as reações de consumo e produção destes compostos metabólicos na célula. O modelo matemático resultante é composto por 14 equações diferenciais ordinárias e é solucionado numericamente pelo Método de Euler. No próximo capítulo, os resultados obtidos com a solução numérica do modelo matemático serão apresentados e validados através de comparação com dados da literatura.

## IV. RESULTADOS

A finalidade deste capítulo é a apresentação dos dados iniciais e dos parâmetros livres utilizados para solucionar o modelo matemático do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica proposto neste trabalho. A fim de testar a validade do modelo, comparam-se as curvas obtidas pela simulação com dados retirados da literatura. Além disso, os resultados obtidos com o programa computacional desenvolvido e a análise destes dados são mostrados neste tópico.

### 4.1. Dados iniciais e parâmetros livres do modelo

Um conjunto de dados iniciais apoiados na literatura foi selecionado (Tabela IV.1). Estes dados são empregados como valores iniciais para a solução numérica das equações diferenciais envolvidas no acoplamento.

**Tabela IV. 1:** Valores iniciais das variáveis do modelo retiradas de Aubert e Costalat (2002).

Variável	Concentração (mM)	Concentração de:
ADP	0,012	adenosina difosfato
ATP	2,2	adenosina trifosfato
Cr	5	creatina
GAP	0,0057	gliceraldeído-3-fosfato
GLC <sub>c</sub>	4,56	glicose capilar
GLC <sub>i</sub>	1,2	glicose intracelular
LAC <sub>c</sub>	0,35	lactato capilar
LAC <sub>i</sub>	1	lactato intracelular
NAD <sup>+</sup>	0,064	forma oxidada da nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADH	0,026	forma reduzida da nicotinamida adenina dinucleotídeo
Na <sub>i</sub> <sup>+</sup>	15	sódio intracelular
O <sub>2c</sub>	7,01	oxigênio capilar
O <sub>2i</sub>	0,0262	oxigênio intracelular
PCr	5	fosfocreatina
PEP	0,02	fosfoenolpiruvato
PYR	0,16	piruvato

Além dos diversos parâmetros mostrados nas Tabelas III.2, III.3 e III.4, para solucionar o modelo matemático é necessário propor as constantes da reação reversível catalisada pela enzima adenilato quinase ( $K^+_{Ak}$  e  $K^-_{Ak}$ ) e a taxa de transporte máxima de lactato através da barreira hematoencefálica ( $T_{max,LAC}$ ). Neste trabalho,  $K^+_{Ak}$ ,  $K^-_{Ak}$  e  $T_{max,LAC}$  são os parâmetros livres para ajuste do modelo. Estes parâmetros passaram por um processo de otimização a fim de se obter curvas de concentração, para todas as variáveis analisadas no modelo matemático, coerentes com as encontradas na literatura. Desse modo, os valores encontrados para  $K^+_{Ak}$ ,  $K^-_{Ak}$  e  $T_{max,LAC}$ , são  $100 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,  $800 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$  e  $0,08 \text{ mM s}^{-1}$ , respectivamente.

De posse dos parâmetros do modelo (Tabelas III.2, III.3 e III.4), dos dados iniciais (Tabela IV.1) e dos parâmetros livres, a validação deste trabalho é feita por comparação a dados contidos na literatura. Essa validação é apresentada a seguir.

#### **4.2. Validação do modelo matemático por comparação com dados da literatura**

Na ausência de dados experimentais próprios, as curvas de concentração para as 14 variáveis envolvidas no acoplamento são comparadas com o trabalho de Aubert e Costalat (2002), que por sua vez validaram seus resultados por comparação com dados experimentais. Desse modo, a comparação dos resultados obtidos neste trabalho com aqueles de Aubert e Costalat (2002) torna-se suficiente para a validação do modelo matemático aqui proposto.

Estes autores, assim como neste trabalho, reuniram todos os mecanismos fisiológicos e bioquímicos descritos no capítulo III e propuseram um modelo matemático do acoplamento entre atividade elétrica cerebral, fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo. O modelo matemático destes autores é apresentado na Tabela IV.2. As variáveis analisadas são as mesmas para ambos os modelos e diversas equações propostas por eles são utilizadas neste trabalho. As equações propostas em Aubert e Costalat (2002) para o fluxo sanguíneo capilar e para o estímulo são empregadas aqui para possibilitar a comparação dos resultados. Além disso, ambos os modelos utilizam ativações sustentadas na simulação. Neste tipo de

ativação é aplicado um estímulo de pulso único (ou pulso simples). A estimulação de pulso simples é geralmente utilizada em neurologia e neurofisiologia, principalmente para o estudo das funções motoras (Rosa et al., 2004).

As diferenças entre os dois modelos estão nas equações para ATP e ADP, uma vez que aqui é levada em conta a reação metabólica reversível catalisada pela enzima adenilato quinase (AK) (Tabela III.1). Segundo Dzeja e Terzic (1998), a reação catalisada pela adenilato quinase é muito importante sob o ponto de vista fisiológico devido ao seu envolvimento no processamento do sinal celular associado ao uso de ATP. O modelo de Aubert e Costalat (2002) utiliza a modelagem proposta por Rapoport et al. (1976) para descrever a reação catalisada pela enzima adenilato quinase. Rapoport et al. (1976) enfatizam que a constante de equilíbrio ( $q_{AK}$ ) (Tabela II.2) da reação da adenilato quinase auxilia na formulação matemática da concentração de ADP (Equação II.2). A partir da constante de equilíbrio  $q_{AK}$  e da equação de ajuste de ADP, Aubert et al. (2001) incluíram a concentração de AMP na equação que descreve matematicamente a concentração de ATP, através do termo de ajuste  $[d(AMP)/d(ATP)]$  (Tabela IV.2).

**Tabela IV. 2:** Modelo matemático proposto por Aubert e Costalat (2002)

Variáveis	Equação de balanço	Taxas
Íon sódio intracelular ( $Na_i^+$ )	$\frac{dNa_i^+}{dt} = (v_{leak-Na^+} + v_{stim}) - 3 * v_{pump}$	$v_{leak-Na^+}$ , (Eq. III.1) $v_{stim}$ , (Eq. III.2) $v_{pump}$ , (Eq. III.3)
Oxigênio capilar ( $O_{2c}$ )	$\frac{dO_{2c}}{dt} = v_{O_{2c}} - \frac{1}{r_c} v_{O_{2m}}$	$v_{O_{2c}}$ , (Eq. III.9) $v_{O_{2m}}$ , (Eq. III.5) $r_c = V_{cap}/V_i$
Glicose capilar ( $GLC_c$ )	$\frac{dGLC_c}{dt} = v_{GLC_c} - \frac{1}{r_c} v_{GLCm}$	$v_{GLC_c}$ , (Eq. III.10) $v_{GLCm}$ , (Eq. III.6)
Lactato capilar ( $LAC_c$ )	$\frac{dLAC_c}{dt} = v_{LAC_c} + \frac{1}{r_c} v_{LACm}$	$v_{LAC_c}$ , (Eq. III.11) $v_{LACm}$ , (Eq. III.7)
Glicose intracelular ( $GLC_i$ )	$\frac{dGLC_i}{dt} = v_{GLCm} - v_{HK-PFK}$	$v_{GLCm}$ , (Eq. III.6) $v_{HK-PFK}$ , (Eq. III.12)
Gliceraldeído-3-fosfato (GAP)	$\frac{dGAP}{dt} = 2 * v_{HK-PFK} - v_{PGK}$	$v_{HK-PFK}$ , (Eq. III.12) $v_{PGK}$ , (Eq. III.13)
Fosfoenol-piruvato (PEP)	$\frac{dPEP}{dt} = v_{PGK} - v_{PK}$	$v_{PGK}$ , (Eq. III.13) $v_{PK}$ , (Eq. III.15)

<b>Piruvato (PYR)</b>	$\frac{dPYR}{dt} = v_{PK} - v_{LDH} - v_{mito}$	$v_{LDH}$ , (Eq. III.16) $v_{mito}$ , (Eq. III.20) $v_{PK}$ , (Eq. III.15)
<b>Lactato intracelular (LAC<sub>i</sub>)</b>	$\frac{dLAC_i}{dt} = v_{LDH} - v_{LACm}$	$v_{LDH}$ , (Eq. III.16) $v_{LACm}$ , (Eq. III.7)
<b>NADH</b>	$\frac{dNADH}{dt} = v_{PGK} - (v_{LDH} + v_{mito})$	$v_{PGK}$ , (Eq. III.13) $v_{LDH}$ , (Eq. III.16) $v_{mito}$ , (Eq. III.20)
<b>Oxigênio intracelular (O<sub>2i</sub>)</b>	$\frac{dO_{2i}}{dt} = v_{O_{2m}} - n_{Aero} v_{mito}$	$n_{Aero}$ , coeficiente estequiométrico do O <sub>2</sub> $v_{mito}$ , (Eq. III.20) $v_{O_{2m}}$ , (Eq. III.5)
<b>Fosfocreatina (PCr)</b>	$\frac{dPCr}{dt} = -v_{CK}$	$v_{CK}$ , (Eq. III.17)
<b>ATP</b>	$\frac{d(ATP)}{dt} = \left[ \frac{v_{PGK} + v_{PK} + v_{CK} + n_{op} v_{mito}}{2v_{HK-PFK} + v_{pump} + v_{ATPase}} \right] * \left[ 1 - \frac{d(AMP)}{d(ATP)} \right]^{-1}$ <p>Onde:</p> $\frac{d(AMP)}{d(ATP)} = -1 + \frac{q_{AK}}{2} - \frac{1}{2} \sqrt{q_{AK}^2 + 4q_{AK} \left( \frac{A}{ATP} - 1 \right)} + \frac{q_{AK} * A}{ATP \sqrt{q_{AK}^2 + 4q_{AK} \left( \frac{A}{ATP} - 1 \right)}}$	$n_{OP}$ , coeficiente estequiométrico para ATP $q_{AK}=0.92$ , (Tabela II.2) $v_{ATPase}=0.149\text{mM s}^{-1}$ $A=2.212\text{ mM}$
<b>ADP</b>	$ADP = \frac{ATP}{2} \left[ -q_{AK} + \sqrt{q_{AK}^2 + 4q_{AK} \left( \frac{A}{ATP} - 1 \right)} \right]$	$q_{AK}=0.92$ , (Tabela II.2) $A=2.212\text{ mM}$
<b>AMP</b>	$AMP = A - ATP - ADP$	$A=2.212\text{ mM}$

A seguir, é apresentada a comparação entre os resultados obtidos neste trabalho com as curvas de concentração do íon sódio intracelular, da glicose intracelular, do lactato intracelular, do gliceraldeído-3-fosfato, do fosfoenolpiruvato, da fosfocreatina e do ATP obtidas por Aubert e Costalat (2002).

#### 4.2.1. Curva de concentração para o íon sódio intracelular

A Figura IV.1 traz a comparação entre as curvas de concentração para o íon sódio intracelular apresentado por Aubert e Costalat (2002) e a obtida na solução do modelo matemático proposto neste trabalho. Observa-se que o perfil de concentração do íon sódio nos dois trabalhos apresenta grande semelhança, sendo que ambas as curvas atingem a estabilidade, após o período de estimulação que foi de 240 segundos, em aproximadamente 300 segundos.

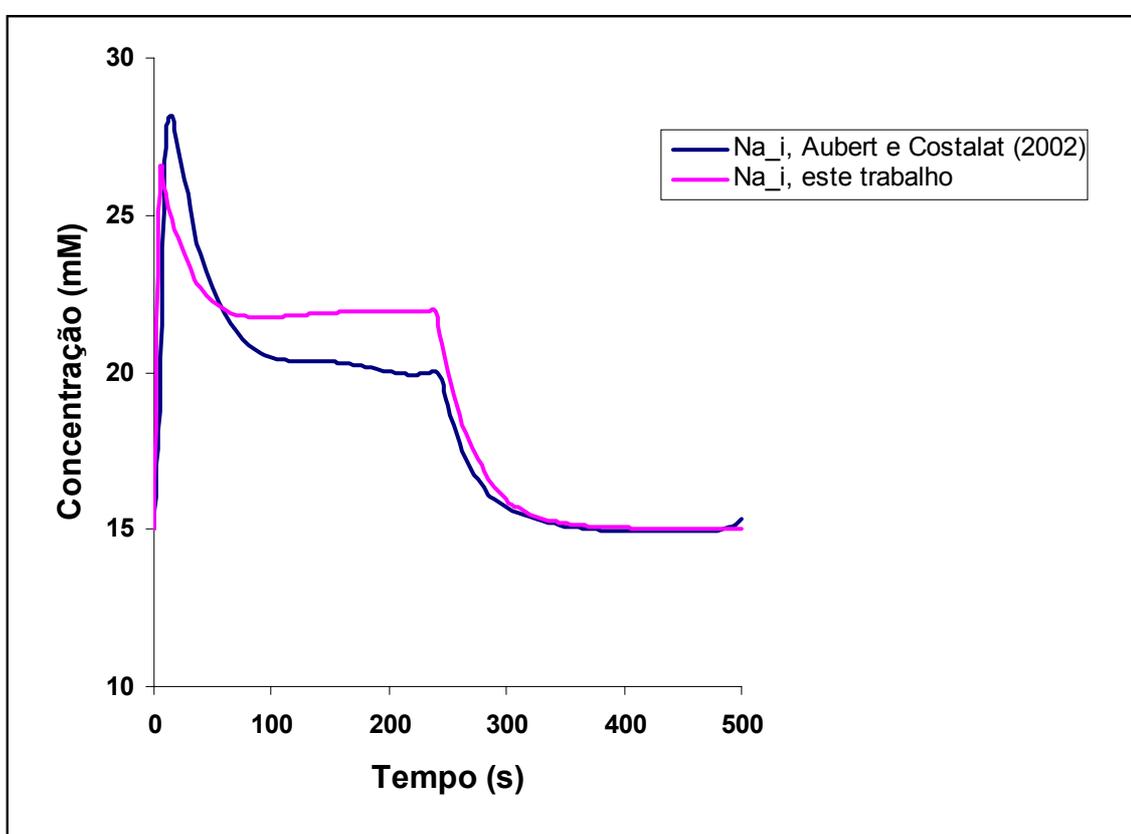


Figura IV. 1: Comportamento do  $\text{Na}_i^+$  apresentado nos dois modelos

Estas curvas diferem em termos de concentração máxima atingida pelo íon durante a estimulação, sendo que neste trabalho a concentração máxima fica em torno de 26,48 mM, enquanto que em Aubert e Costalat (2002) chega a 28,16 mM, resultando numa diferença de 5,97%. Essa diferença se deve, principalmente, porque o balanço final do íon sódio inclui a atividade da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. A equação que descreve matematicamente esta atividade da bomba (Equação III.3) leva em

conta a concentração de ATP. Como as equações diferenciais ordinárias propostas para ATP incluem diferentes reações e, portanto, diferem nos dois trabalhos, elas podem ter sido a causa principal das diferenças encontradas nas duas curvas mostradas na Figura IV.1.

#### 4.2.2. Curva de concentração para glicose intracelular e lactato intracelular

A comparação entre as curvas de concentração para  $GLC_i$  e  $LAC_i$  apresentadas em Aubert e Costalat (2002) e as obtidas na solução do modelo matemático proposto neste trabalho é realizada na Figura IV.2. Observa-se nesta figura, que os perfis de concentração apresentados pela  $GLC_i$  e pelo  $LAC_i$  são semelhantes nos dois trabalhos. Estas curvas diferem apenas no valor máximo de concentração atingido pelo lactato intracelular e mínimo atingido pela glicose intracelular.

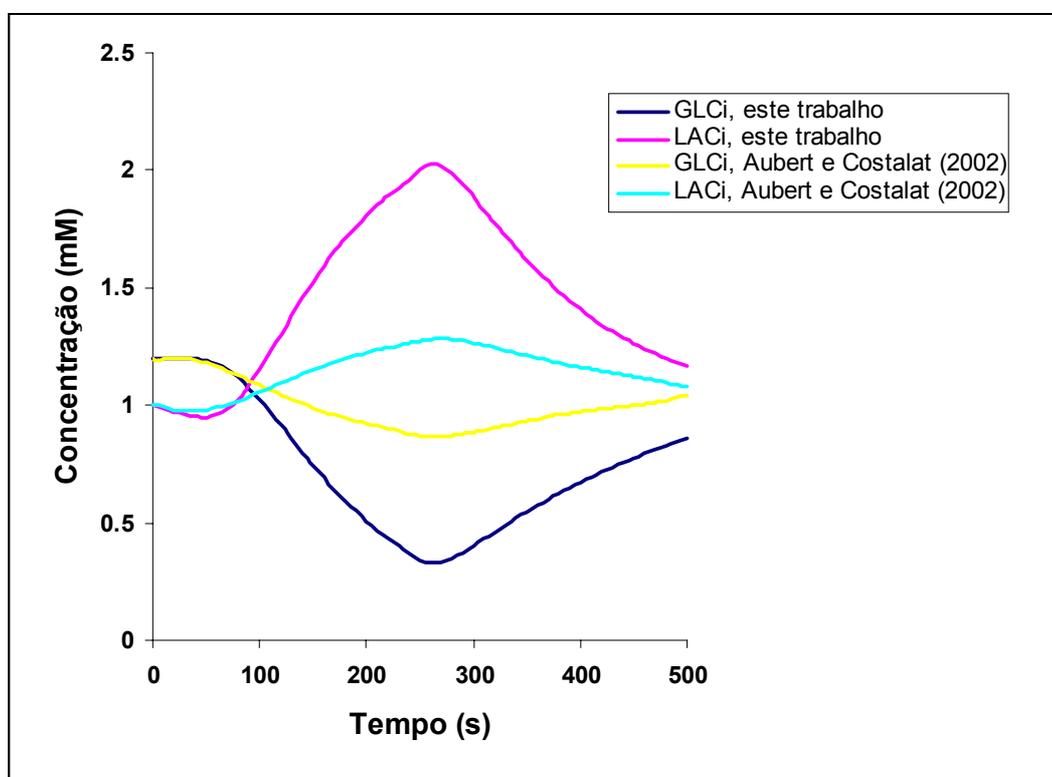


Figura IV. 2: Perfis de concentração para  $GLC_i$  e  $LAC_i$  obtidos pelos dois modelos

Para a glicose intracelular, a concentração mínima atingida neste modelo é de aproximadamente 0,33 mM, já na simulação realizada por Aubert e Costalat (2002) esse valor é de 0,87 mM. Para o lactato intracelular, a concentração máxima obtida aqui é de aproximadamente 2,03 mM, enquanto que em Aubert e Costalat (2002), este valor fica em torno de 1,29 mM. Para este ponto da curva, que ocorre aproximadamente em 265 segundos, a diferença encontrada entre os dois trabalhos é de 62,1% para a glicose intracelular e de 57,4% para o lactato intracelular. Essas diferenças se devem, principalmente, a equação que descreve a velocidade do sistema hexoquinase-fosfofrutoquinase ( $v_{HK-PFK}$ ) por esta depender da concentração de ATP, cuja equação de balanço final difere nos dois modelos. Apesar dessa diferença quantitativa, o comportamento qualitativo das curvas de  $GLC_i$  e  $LAC_i$  obtidas neste trabalho é atendido. Além disso, os valores máximos de concentração para  $LAC_i$  e mínimo para  $GLC_i$  não são bem conhecidos.

#### **4.2.3. Curva de concentração para fosfoenolpiruvato e gliceraldeído-3-fosfato**

As curvas mostradas na Figura IV.3 para fosfoenolpiruvato e gliceraldeído-3-fosfato apresentam o mesmo perfil de concentração em ambos os modelos matemáticos. Observa-se nessa figura que, mesmo utilizando equações diferentes de ADP e ATP, os dois modelos obtiveram curvas de concentração para GAP e PEP muito semelhantes. O comportamento dessas curvas difere apenas após o período de estimulação, onde se observa que em Aubert e Costalat (2002) as concentrações destes compostos metabólicos atingem um valor mais próximo de seus valores iniciais.

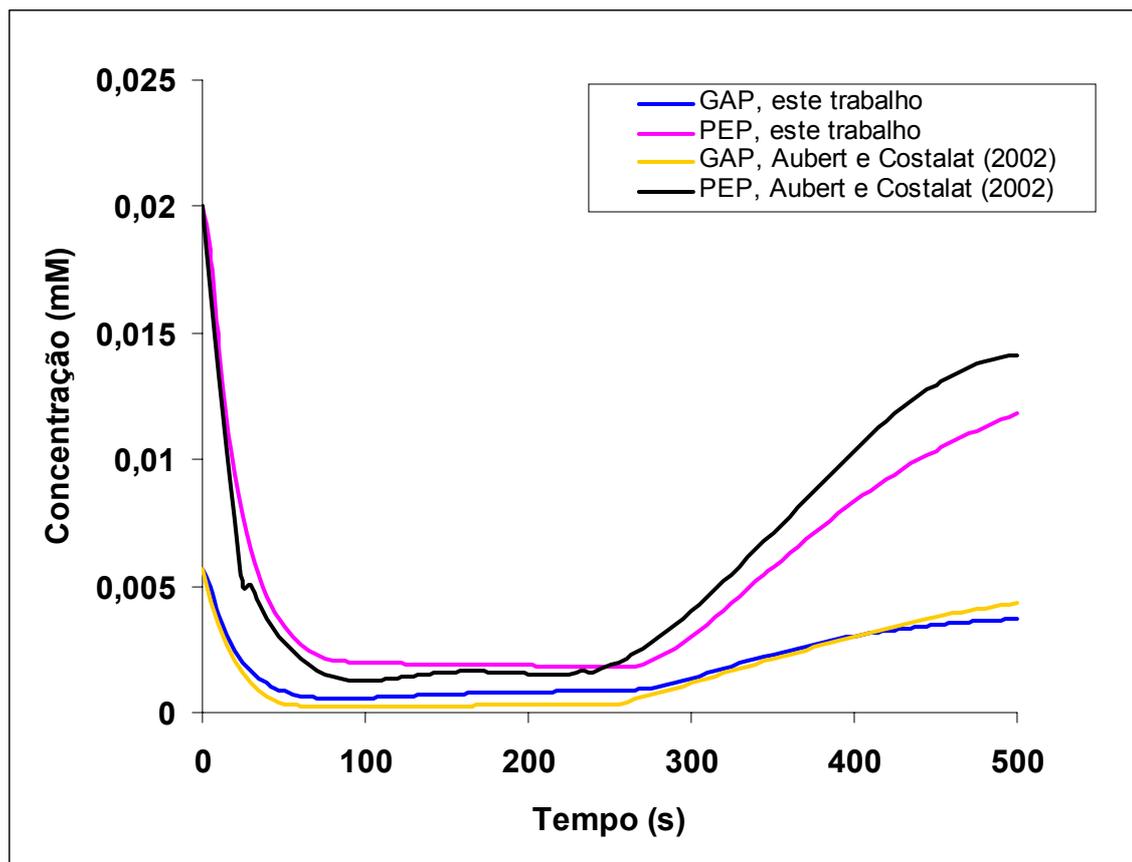


Figura IV. 3: Comportamento de PEP e GAP apresentado pelos dois modelos

#### 4.2.4. Curva de concentração para ATP e fosfocreatina

A Figura IV.4 mostra a comparação dos perfis de concentração para ATP e PCr. Observa-se que o comportamento apresentado pelas curvas de ATP e PCr para os dois modelos é semelhante, mesmo utilizando aqui uma equação distinta para ATP. Outra similaridade é que ambas as curvas de ATP atingem a estabilidade, após o período de estimulação, em torno de 310 segundos. Por outro lado, a concentração de ATP apresenta uma redução mais significativa do que no modelo daqueles autores, devido ao fato de que, neste trabalho, incluiu-se a reação de consumo de ATP pela enzima adenilato quinase. Além das diferentes reações empregadas nas equações para ATP nos dois modelos, Aubert e Costalat (2002) utilizam, ainda, o termo de ajuste  $[d(\text{AMP})/d(\text{ATP})]$ , mostrado na Tabela IV.2, o que também explica o comportamento praticamente linear desse composto metabólico.

O valor inicial para a concentração de ATP é de 2,2 mM (Tabela IV.1). Pela Figura IV.4, a concentração final para este composto metabólico é de 2,167 mM em Aubert e Costalat (2002) e de 2,191 mM neste trabalho. Desse modo, a curva de concentração para ATP obtida pela solução numérica deste modelo matemático apresenta, no final da simulação (500 segundos), uma maior aproximação em relação ao seu valor inicial do que o obtido pelos autores. Isso demonstra que as equações diferenciais ordinárias propostas aqui para ATP e ADP são válidas e representam satisfatoriamente o fenômeno do acoplamento modelado, indicando que a equação de ajuste para cálculo da concentração de ADP e o termo de ajuste  $[d(\text{AMP})/d(\text{ATP})]$  utilizado na equação de ATP podem ser eliminados.

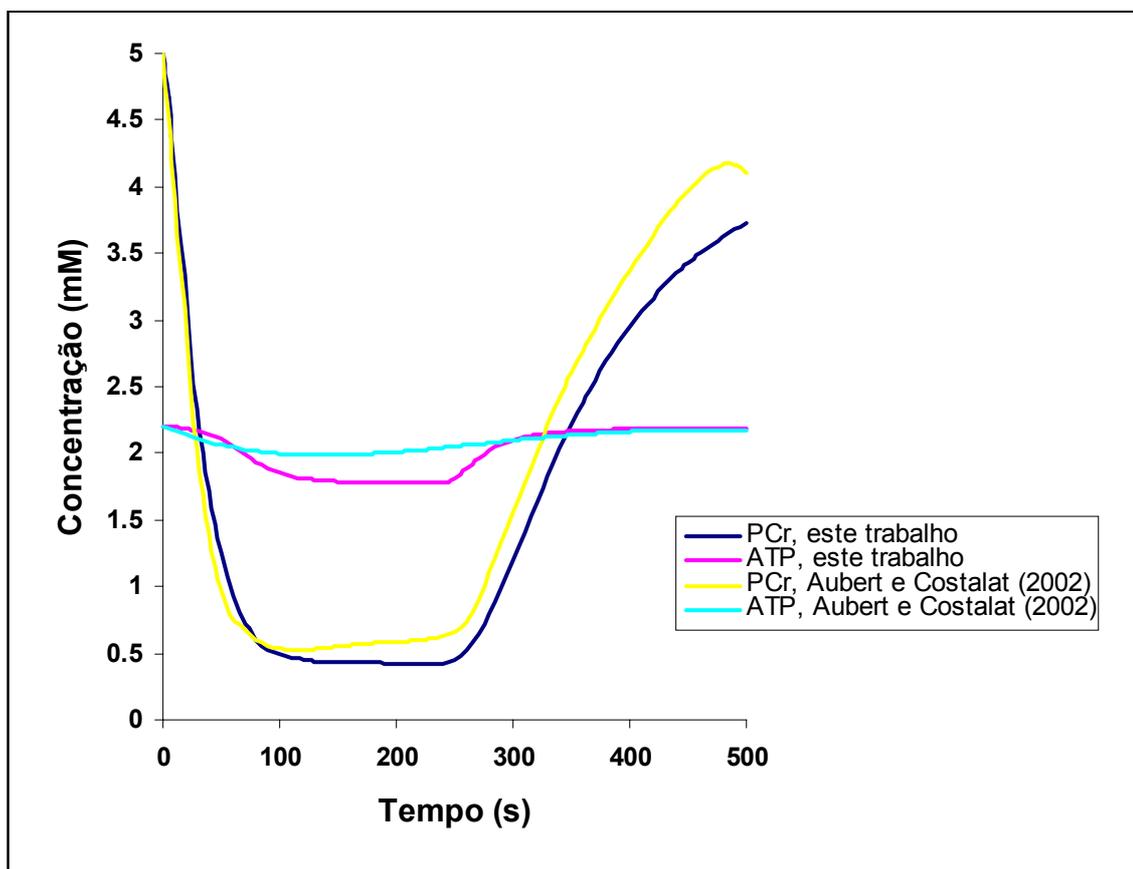


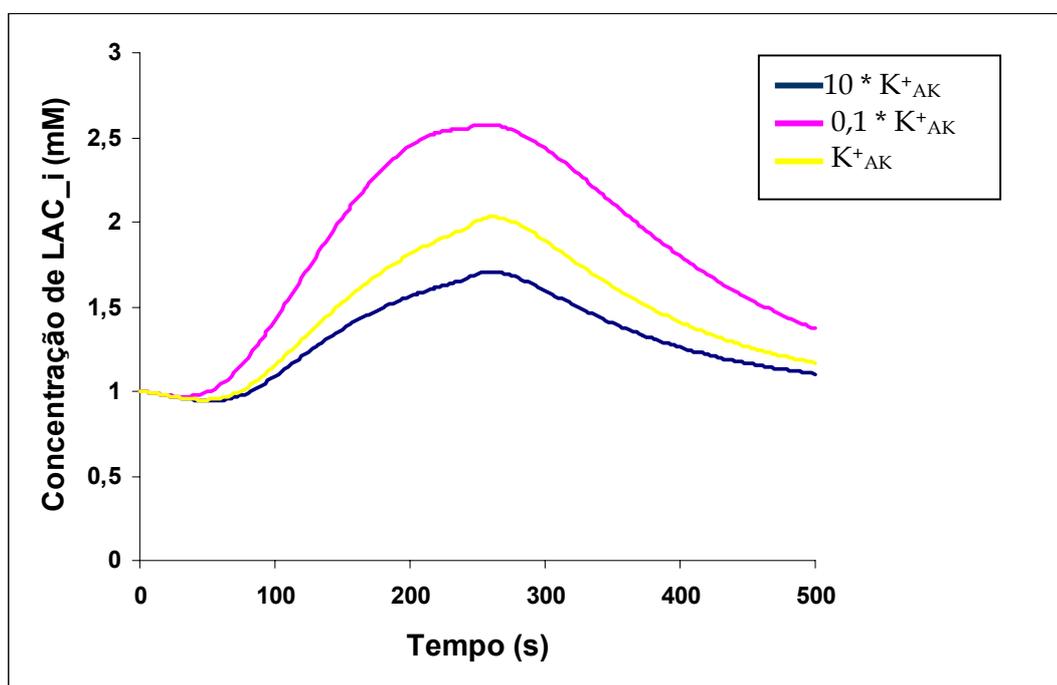
Figura IV. 4: Comportamento de PCr e ATP apresentado pelos dois modelos

Para a realização da comparação apresentada nas figuras acima os parâmetros livres para ajuste deste modelo matemático passaram por um processo de otimização, cujos valores são apresentados na Tabela IV.3.

**Tabela IV. 3:** Parâmetros livres para ajuste do modelo

Parâmetro	Unidade	Valor	Significado
$K^+_{AK}$	$\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$	100	constante de associação da adenilato quinase
$K^-_{AK}$	$\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$	800	constante de dissociação da adenilato quinase
$T_{\text{max.LAC}}$	$\text{mM s}^{-1}$	0,08	taxa de transporte máxima de lactato através da barreira hematoencefálica

Para estas três constantes foi realizado, também, um teste de sensibilidade paramétrica, com a finalidade de verificar a sensibilidade do modelo frente à variação de  $K^+_{AK}$ ,  $K^-_{AK}$  e  $T_{\text{max,LAC}}$ . A Figura IV.5 apresenta o comportamento do lactato intracelular frente à variação do parâmetro  $K^+_{AK}$ .



**Figura IV. 5:** Sensibilidade de  $LAC_i$  diante da variação de  $K^+_{AK}$

Na Figura IV.6 é mostrado o comportamento do lactato intracelular quando  $K^-_{AK}$  sofre variação.

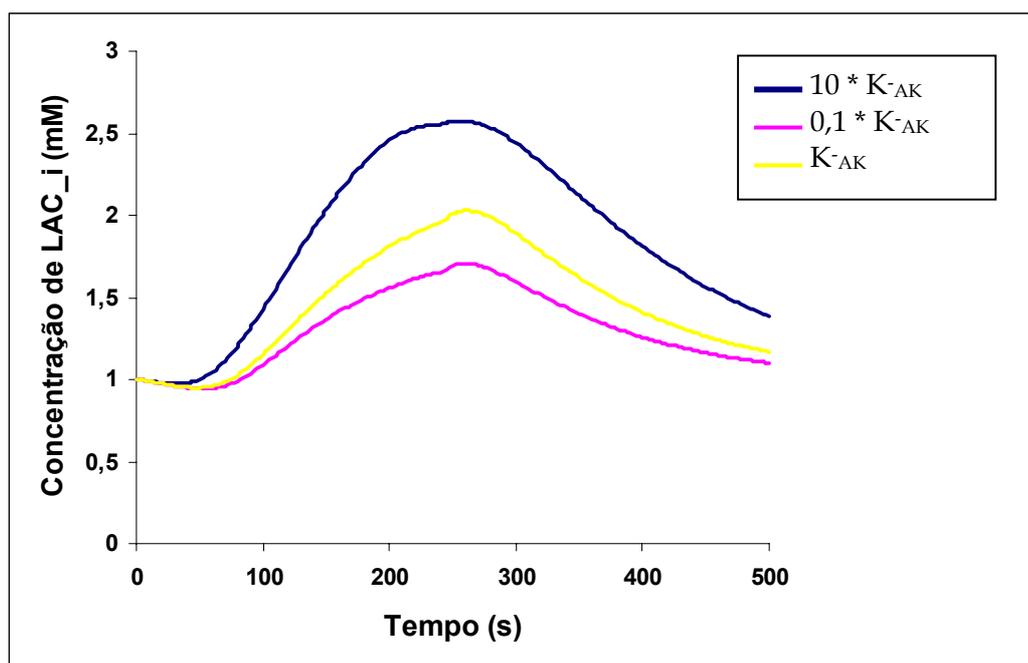


Figura IV. 6: Sensibilidade de LAC<sub>i</sub> diante da variação de K<sup>-</sup><sub>AK</sub>

A Figura IV.7 apresenta o comportamento do lactato intracelular frente à variação do parâmetro T<sub>max,LAC</sub>.

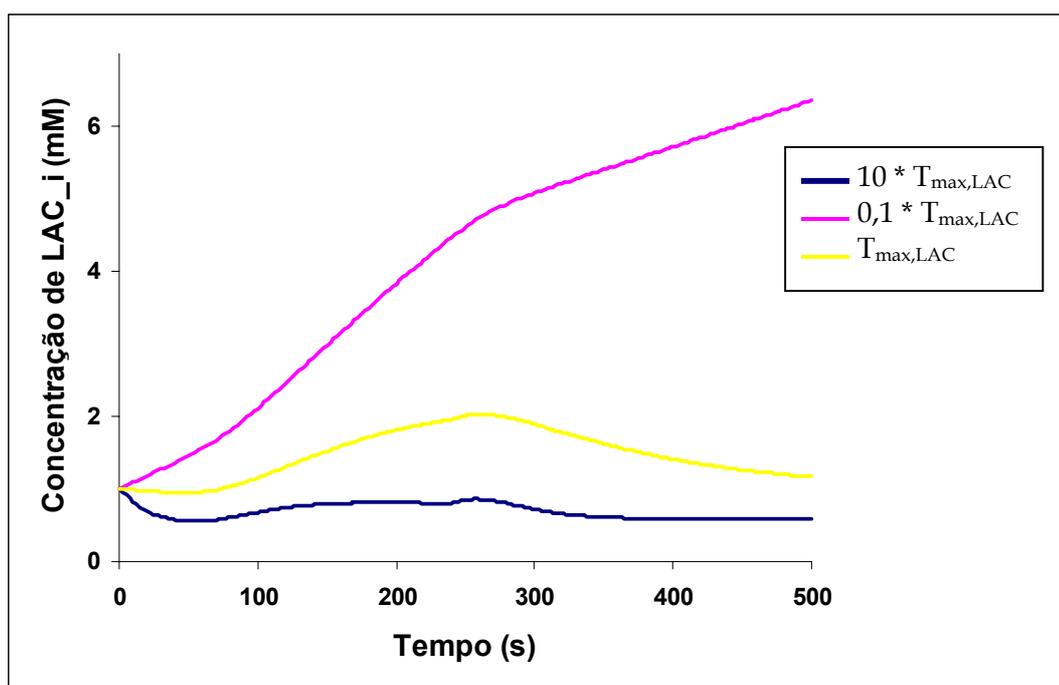


Figura IV. 7: Sensibilidade do LAC<sub>i</sub> diante da variação de T<sub>max,LAC</sub>

Nas Figuras IV.5, IV.6 e IV.7 verifica-se que os três parâmetros analisados influenciam o comportamento do modelo. Dessa forma,  $K^+_{AK}$ ,  $K^-_{AK}$  e  $T_{max,LAC}$  possuem sensibilidade elevada e são de fundamental importância para o modelo. Nas Figuras IV.8, IV.9 e IV.10 verifica-se o erro percentual de cada composto metabólico relativo à variação do parâmetro  $K^+_{AK}$ ,  $K^-_{AK}$  e  $T_{max,LAC}$ , respectivamente.

A Figura IV.8 mostra que os compostos metabólicos que mais são influenciados com a variação de  $K^+_{AK}$  são: GAP, PEP, PCr,  $GLC_i$ ,  $LAC_i$ , ADP e NADH. A  $GLC_c$ , PYR,  $LAC_c$ ,  $O_{2c}$ ,  $O_{2i}$ ,  $Na_i$  e ATP apresentam um erro percentual menor que 20%. Além disso, observa-se nesta figura que, para a maioria dos compostos, quanto maior a redução deste parâmetro maior é a influência deste no modelo.

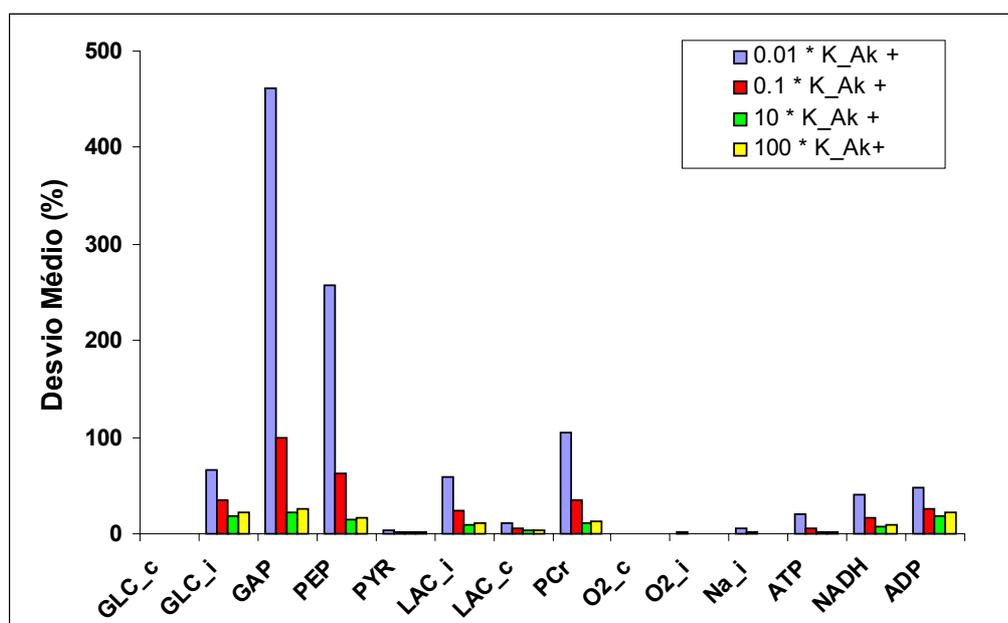


Figura IV. 8: Desvio médio dos compostos metabólicos diante da variação de  $K^+_{AK}$

A Figura IV.9 mostra que os compostos metabólicos que mais são influenciados com a variação de  $K^-_{AK}$  são, novamente, GAP, PEP, PCr,  $GLC_i$ ,  $LAC_i$ , ADP e NADH. Os compostos  $GLC_c$ , PYR,  $LAC_c$ ,  $O_{2c}$ ,  $O_{2i}$ ,  $Na_i$  e ATP apresentam um erro percentual menor que 22%. Verifica-se, também, que para a maioria dos compostos, quanto mais este parâmetro é aumentado, maior é a influência deste no modelo.

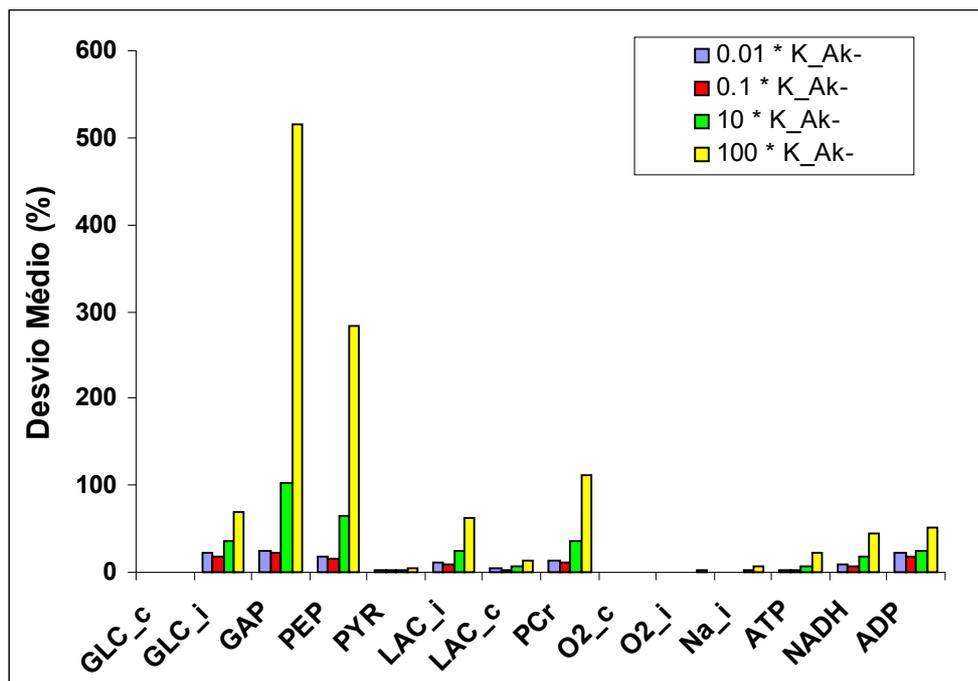


Figura IV. 9: Desvio médio dos compostos metabólicos diante da variação de  $K_{AK}$

A Figura IV.10 mostra que os compostos metabólicos que mais são influenciados com a variação de  $T_{max,LAC}$  são: GAP,  $LAC_i$ , NADH,  $LAC_c$ , ADP, PEP, PCr,  $GLC_i$  e PYR. Os demais compostos apresentam um erro percentual menor que 3%. Verifica-se, também, que para a maioria dos compostos, quanto mais este parâmetro é reduzido, maior é a influência deste no modelo.

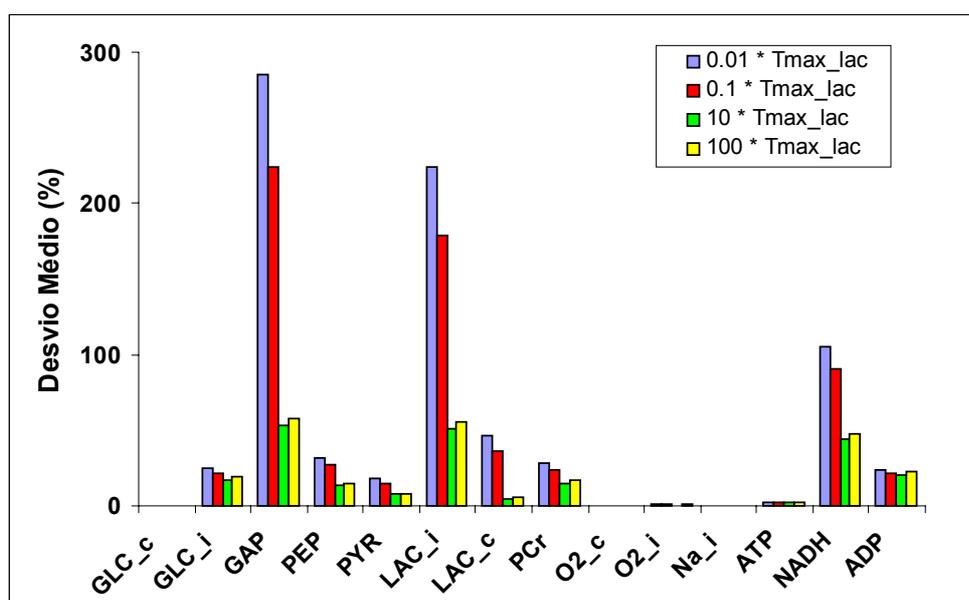


Figura IV. 10: Desvio médio dos compostos metabólicos diante da variação de  $T_{max,LAC}$

Pelas Figuras IV.8, IV.9 e IV.10 verifica-se que dos três parâmetros analisados, o modelo apresenta maior sensibilidade diante da variação de  $T_{\max,LAC}$ . De acordo com a análise de sensibilidade, estes três parâmetros são muito importantes para o modelo.

A comparação dos resultados realizada acima demonstra que o modelo matemático proposto aqui descreve adequadamente os diversos mecanismos envolvidos no acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica durante uma ativação sustentada. Diante da validação deste modelo, observa-se a possibilidade de eliminar as equações de ajuste utilizadas por aqueles autores sem comprometer os resultados obtidos pelas 14 equações diferenciais ordinárias conectadas. Além da eliminação das equações de ajuste, as concentrações de ATP e ADP são calculadas, neste trabalho, a partir de reações de consumo e produção destes compostos metabólicos pela célula. Com o modelo validado, as curvas de concentração das 14 variáveis analisadas são apresentadas a seguir.

### 4.3. Resultados

A solução numérica do modelo matemático, utilizando o programa computacional desenvolvido, proporcionou a obtenção de curvas de concentração para as 14 variáveis envolvidas no processo de acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica para o caso de ativação sustentada. Estas 14 variáveis são: sódio intracelular ( $Na_i^+$ ), glicose intracelular ( $GLC_i$ ), glicose capilar ( $GLC_c$ ), gliceraldeído-3-fosfato (GAP), fosfoenolpiruvato (PEP), piruvato (PYR), lactato intracelular ( $LAC_i$ ), lactato capilar ( $LAC_c$ ), NADH, ATP, fosfocreatina (PCr), oxigênio intracelular ( $O_{2i}$ ), oxigênio capilar ( $O_{2c}$ ) e ADP. Além destas curvas de concentração, o programa computacional permitiu a determinação do comportamento da taxa do estímulo ( $v_{stim}$ ) e do fluxo sanguíneo capilar ( $F_{in}(t)$ ) com o tempo (Figura IV.11), cujas equações foram propostas em Aubert e Costalat (2002).

A taxa do estímulo é determinada pela soma entre uma constante e uma função alfa (Equação III.2) e o fluxo sanguíneo é determinado pela função trapezoidal dada na equação III.35. A taxa  $v_{stim}$  aumenta muito no início da estimulação, no período compreendido entre 0 e 5 segundos. A partir de 5 segundos, a taxa de estímulo permanece constante até 240 segundos com valor de  $0,23 \text{ mM s}^{-1}$ , chegando a zero logo em seguida (em torno de 242 segundos).

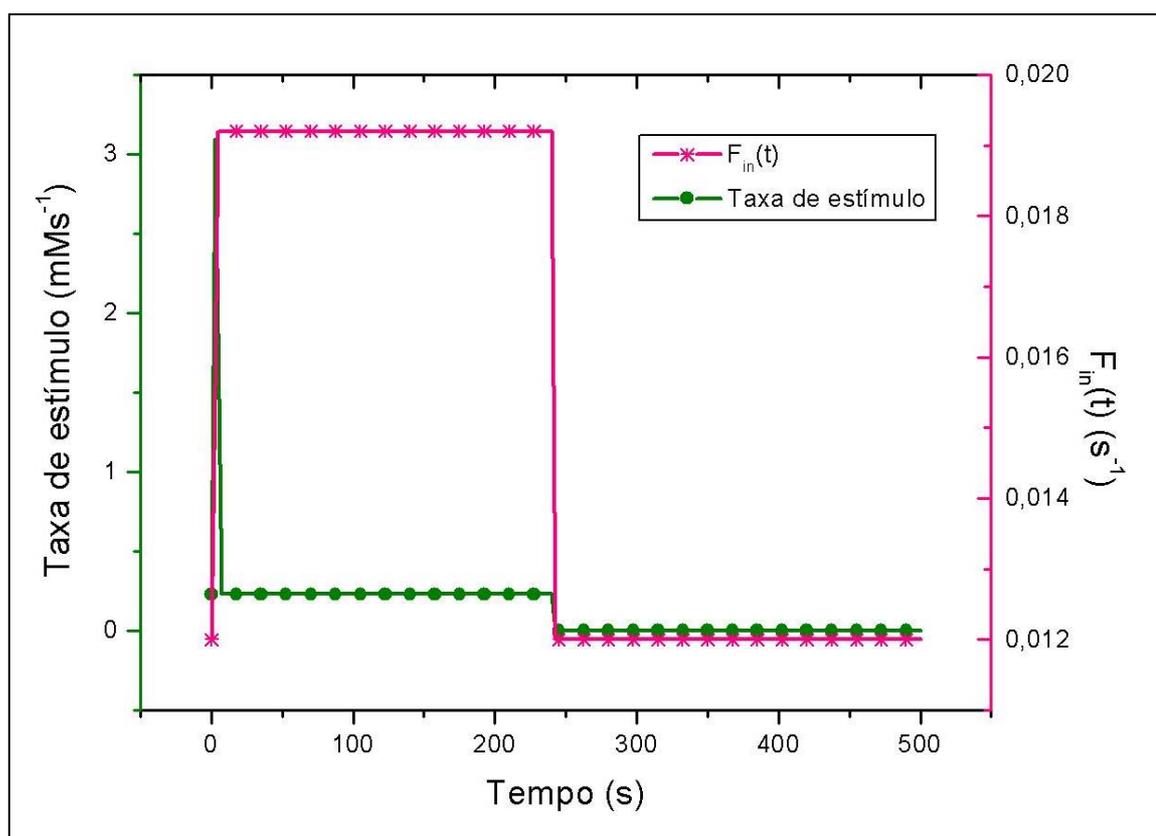


Figura IV. 11: Taxa de estímulo e fluxo sanguíneo capilar

Pela Figura IV.12, observa-se que quando a célula recebe um estímulo ocorre um aumento significativo na permeabilidade aos íons sódio na membrana celular. Isso propicia um grande fluxo de íons sódio de fora para dentro da célula, resultando no aumento da concentração intracelular deste íon. Quando a estimulação é finalizada, o gradiente de concentração deste íon dentro da célula é restaurado, fazendo com que sua concentração retorne ao valor inicial. O comportamento apresentado pelo  $\text{Na}_i^+$  neste trabalho está coerente com os resultados de Aubert e Costalat (2002). O íon sódio intracelular, sob o efeito gerado pela taxa de estímulo,

influenciará os demais compostos metabólicos analisados no modelo, devido ao fato de que as equações diferenciais ordinárias que descrevem matematicamente estes compostos estão conectadas.

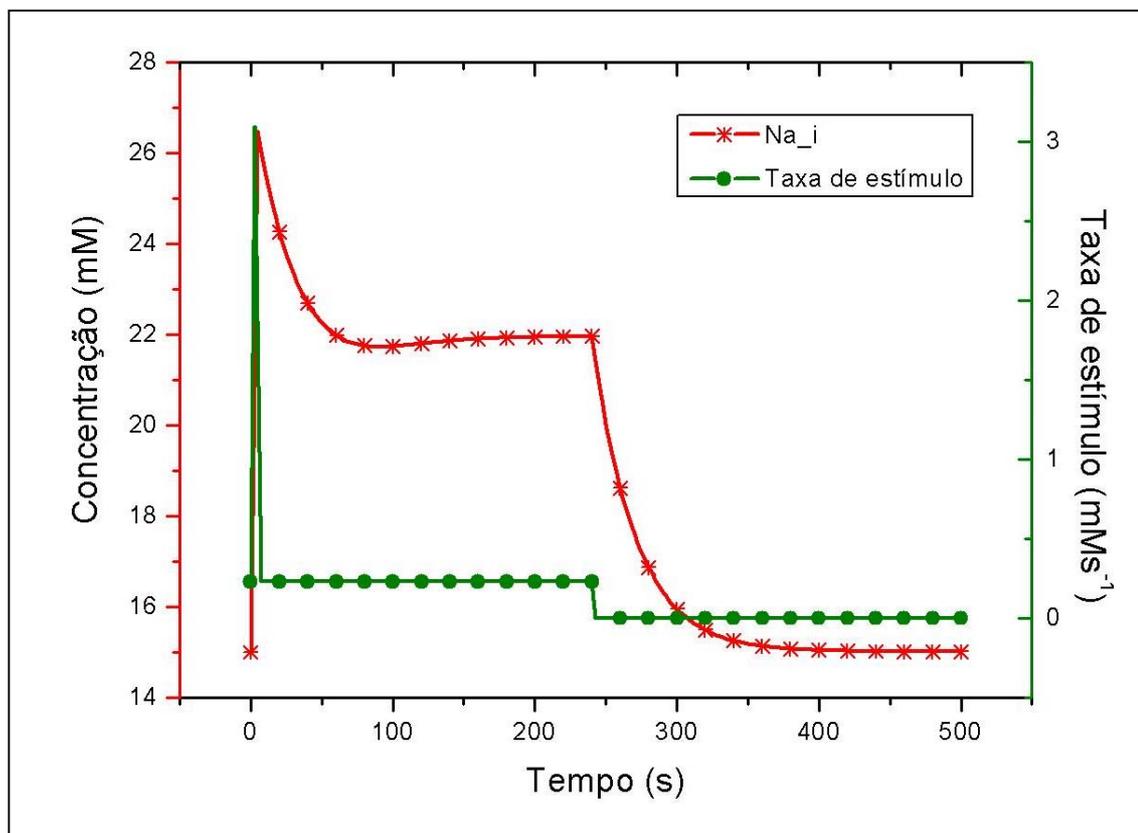
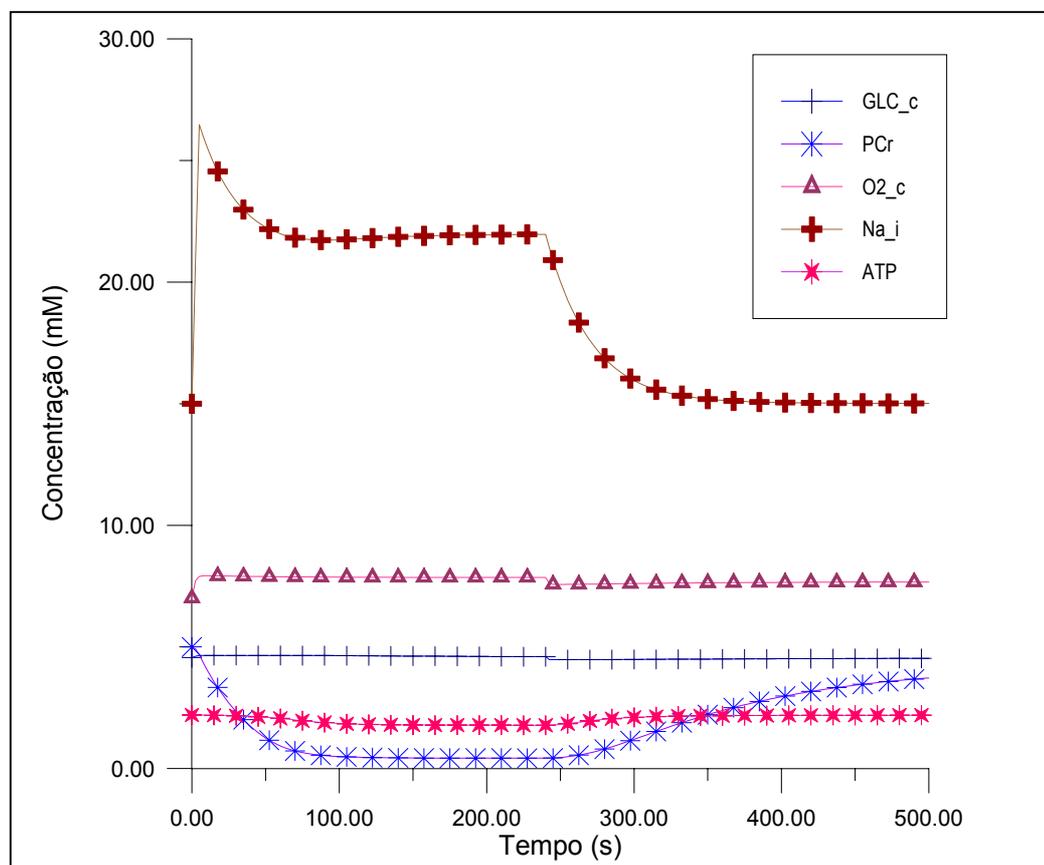


Figura IV. 12: Comportamento do íon sódio e da taxa de estímulo

A Figura IV.13 apresenta as curvas de concentração do íon sódio intracelular, da fosfocreatina, do oxigênio no capilar, da glicose no capilar e de ATP. Estas curvas são obtidas através de ativação sustentada. Para isso, a taxa do estímulo utilizada é dada pela equação III.2.

A ativação sustentada implica a entrada de íons sódio na célula (Figura IV.12). A entrada deste íon na célula ativa a bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase que vai transportar este íon contra gradientes de concentração, resultando em gasto de energia. Como o ATP também é regenerado pela reação entre fosfocreatina (PCr) e ADP, há uma queda na concentração da PCr segundos após o estímulo (Figura IV.13). De acordo com Aubert e Costalat (2002), a concentração de ATP sofre redução menos expressiva do que a

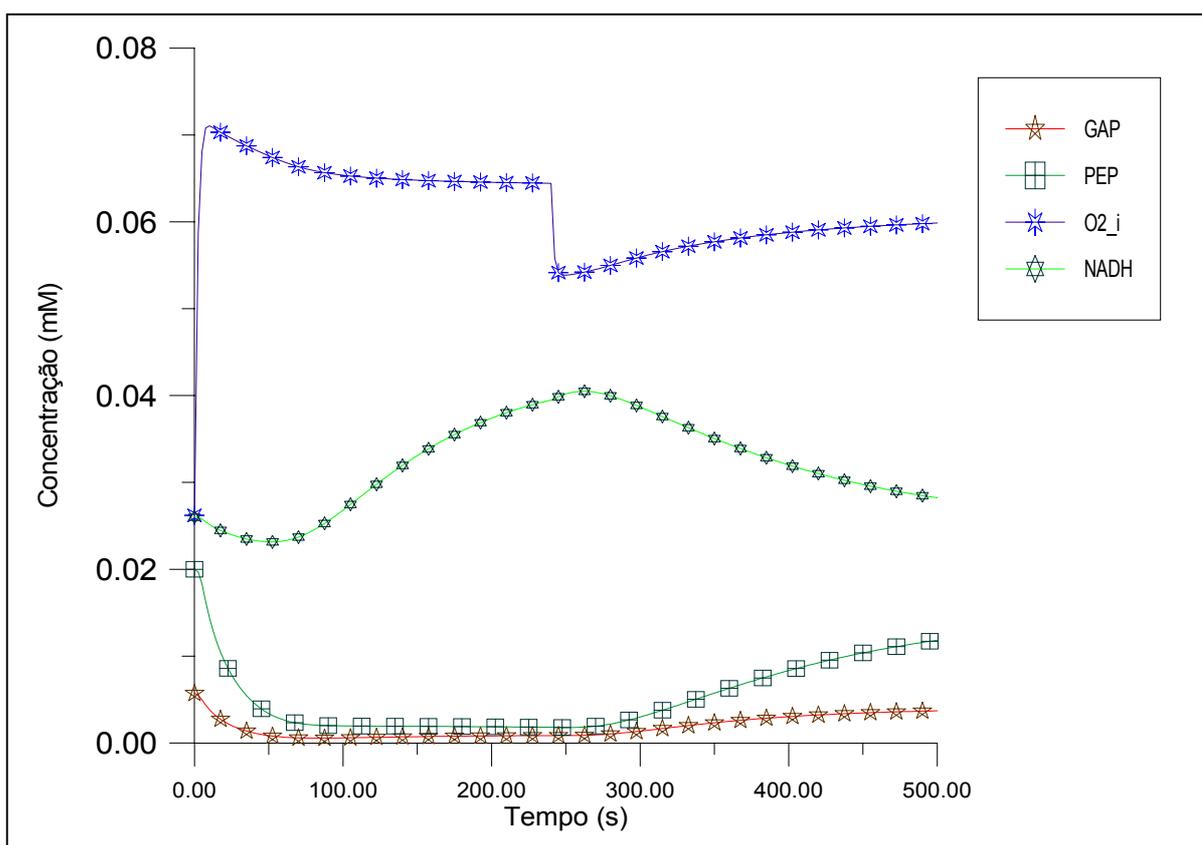
PCr, o que preserva a homeostase celular. Após o estímulo, tanto a concentração de PCr quanto a concentração de ATP tendem a voltar aos seus valores iniciais.



**Figura IV. 13:** Perfil de concentração para íon sódio intracelular, fosfocreatina, oxigênio no capilar, glicose no capilar e ATP

A Figura IV.13 mostra, também, as concentrações de oxigênio e de glicose no capilar, as quais apresentam um pequeno aumento segundos após o início da estimulação. Quando a estimulação termina, tanto o oxigênio quanto a glicose presente no capilar, tendem a diminuir suas concentrações até atingirem os valores de suas concentrações iniciais.

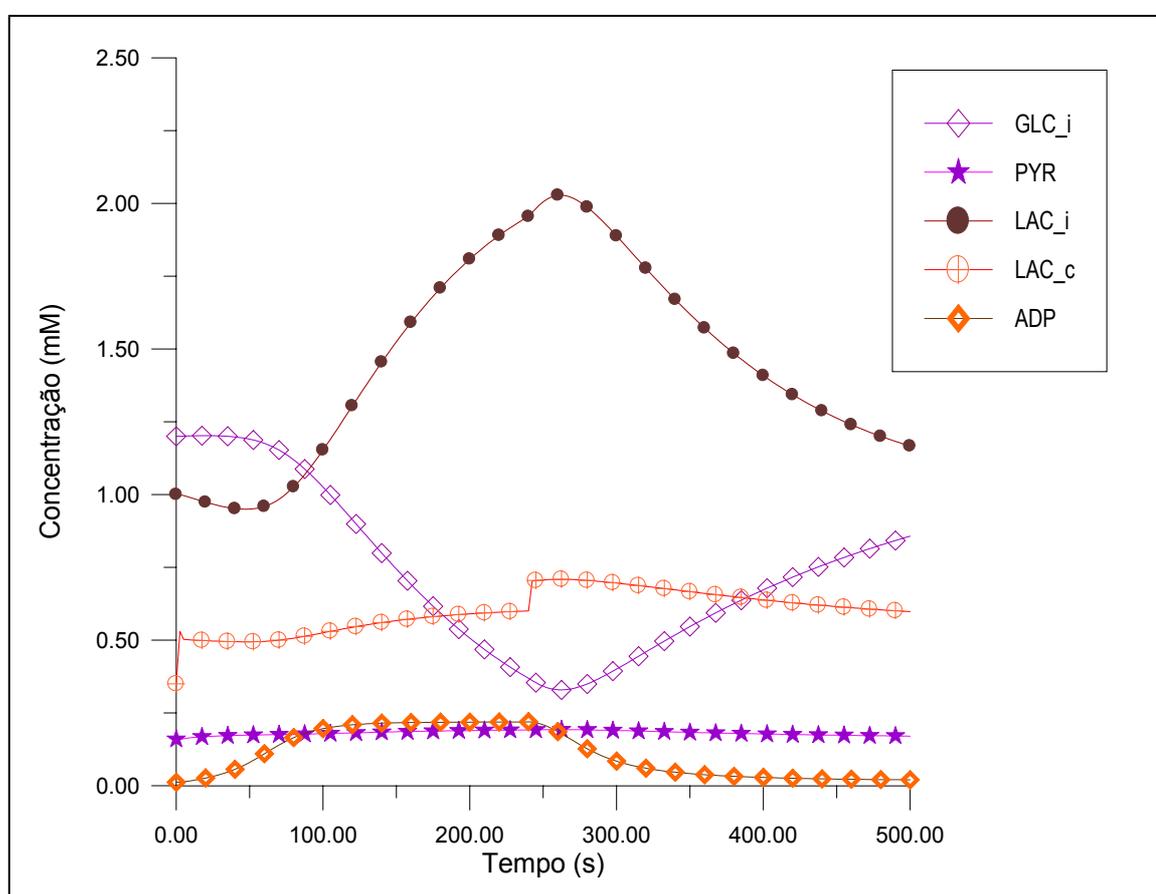
A Figura IV.14 apresenta o perfil de concentração de gliceraldeído-3-fosfato, fosfoenolpiruvato, oxigênio intracelular e NADH para o caso de ativações sustentadas. A concentração de oxigênio intracelular e de NADH aumentam durante o período da estimulação. O maior aumento na concentração de  $O_{2i}$  ocorre segundos após a estimulação, como resultado do aumento no fornecimento de oxigênio pelo fluxo sanguíneo cerebral. Em seguida a concentração de  $O_{2i}$  apresenta uma redução devido ao aumento na taxa de consumo de oxigênio ( $CMRO_2$ ). Estas variações na concentração de  $O_{2i}$  foram observadas também em Aubert e Costalat (2002). Já as concentrações de gliceraldeído-3-fosfato e fosfoenolpiruvato diminuem durante a ativação, mas tendem a voltar aos valores iniciais após o estímulo.



**Figura IV. 14:** Curvas de concentração para gliceraldeído-3-fosfato, fosfoenolpiruvato, oxigênio intracelular e NADH

A Figura IV.15 apresenta as curvas de concentração da glicose intracelular, do piruvato, do lactato intracelular, do lactato no capilar e do ADP para o caso de ativações sustentadas. Observa-se que durante o estímulo, as concentrações do

lactato intracelular e de lactato no capilar aumentam, e a concentração da glicose intracelular diminui. Como a célula foi estimulada, os mecanismos de produção de ATP são ativados e, portanto, há um aumento no consumo da glicose pela célula, causando aumento na concentração de lactato intracelular, que é enviado, então para o capilar. A concentração de piruvato apresenta um aumento quase que insignificante no início da ativação. Após o período de estimulação, o PYR tende a apresentar um comportamento estável durante toda a simulação, indicando, provavelmente, que todo piruvato produzido se transforma em lactato e participa da respiração mitocondrial.



**Figura IV. 15:** Curvas de concentração para glicose intracelular, piruvato, lactato intracelular, lactato no capilar e ADP

O aumento no consumo de ATP causa uma queda na concentração de ATP e, conseqüentemente, um aumento na concentração de ADP. De acordo com a hipótese de Chance (Korzeniewski, 2000), um aumento na concentração de ADP, que é

quantitativamente equivalente a uma diminuição na relação entre ATP/ADP, é o sinal principal para o aumento da produção de ATP na célula. Este fato foi observado nas curvas de concentração de ATP e ADP obtidas pelo programa computacional desenvolvido, como mostra a Figura IV.16.

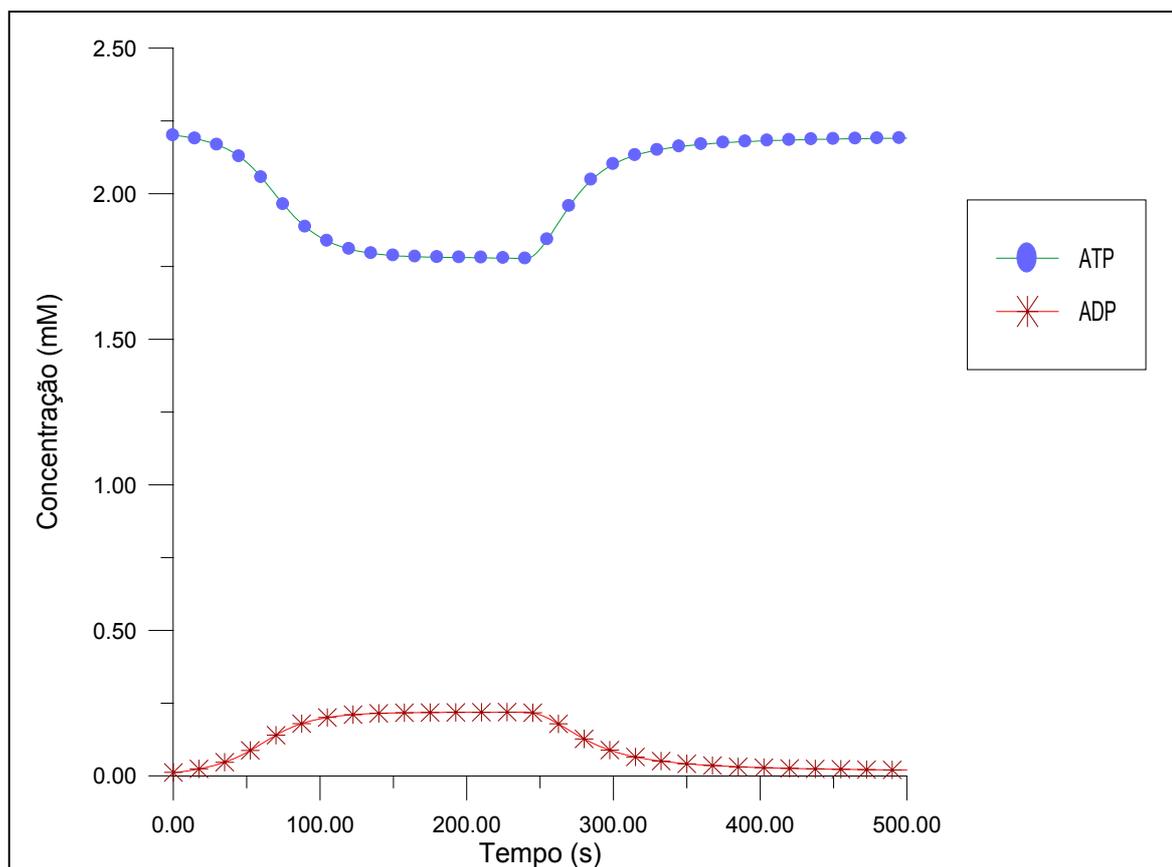


Figura IV. 16: Curvas de concentração de ATP e ADP

#### 4.4. Conclusão

Este trabalho exigiu a determinação das constantes da reação reversível catalisada pela enzima adenilato quinase ( $K_{Ak}^+$  e  $K_{Ak}^-$ ) e da taxa de transporte máxima de lactato através da barreira hematoencefálica ( $T_{max,LAC}$ ) para a validação do modelo matemático. Estes dados foram obtidos por otimização e os valores adequados foram apresentados na Tabela IV.3.

O modelo matemático aqui proposto foi validado por comparação aos resultados obtidos por Aubert e Costalat (2002), devido a grande semelhança encontrada nas curvas de concentração dos diversos compostos metabólicos analisados. Desse modo, as formulações para a reação catalisada pela enzima adenilato quinase, para ATP e ADP aqui propostas descrevem satisfatoriamente os diversos mecanismos envolvidos no acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica.

A validação do modelo matemático contido neste trabalho propicia a utilização do mesmo para analisar diversas situações fisiológicas. No capítulo V, o modelo matemático do acoplamento é aplicado para avaliar o efeito da ativação repetitiva no comportamento das 14 variáveis consideradas neste trabalho.

## V. ESTUDO DE CASO

O modelo matemático proposto aqui é aplicado para o estudo de ativações repetitivas, a fim de avaliar o efeito deste tipo de ativação no comportamento das diversas variáveis envolvidas no acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica. A ativação repetitiva refere-se à aplicação de estímulos no cérebro em intervalos de tempo regulares (Conforto et al., 2003).

Neste capítulo é mostrada a comparação entre os resultados obtidos neste trabalho com as curvas de concentração retiradas da literatura para o caso de ativações repetitivas. Após a comparação, os resultados obtidos com a aplicação deste tipo de ativação, através do programa computacional desenvolvido, são apresentados.

### 5.1. Comparação dos resultados com dados da literatura

Os resultados obtidos neste trabalho para o caso de ativações repetitivas são comparados com as curvas de concentração de Aubert e Costalat (2002). Para a realização dessa comparação, semelhante aquele trabalho, é empregado uma ativação repetitiva consistindo de seis ciclos de 20 segundos de estimulação em intervalos de 40 segundos. No trabalho destes autores é alterada também, a taxa de estímulo ( $v_{stim}$ ), que passa a ser constante e igual a  $0,53 \text{ mM s}^{-1}$  e o fluxo sanguíneo cerebral inicial, o qual é aumentado em 50%. O restante dos parâmetros é idêntico aos utilizados para o caso de ativação sustentada (Tabelas III.2, III.3, III.4, IV.1 e IV.3). A taxa de estímulo e o fluxo sanguíneo cerebral inicial foram alterados também neste trabalho para possibilitar a comparação dos resultados.

### 5.1.1. Comportamento do íon sódio intracelular durante ativações repetitivas

A Figura V.1 contém as curvas de concentração para o íon sódio intracelular. Ambos os modelos sofrem a influência da ativação repetitiva e apresentam perfis de concentração muito semelhantes. Estas curvas diferem em termos de concentração máxima atingida pelo íon durante a estimulação. Neste trabalho, o valor da concentração máxima atingida pelo  $\text{Na}_i^+$  em cada ciclo é sempre maior do que o valor obtido por Aubert e Costalat (2002). Além disso, a curva de concentração do íon sódio intracelular, destes autores, atinge a estabilidade em torno de 443 segundos enquanto que neste trabalho a curva fica estável a partir de 504 segundos. Essas diferenças ocorrem porque a equação de balanço deste íon sofre influência da concentração de ATP, que é obtida de maneira diferente nos dois modelos matemáticos.

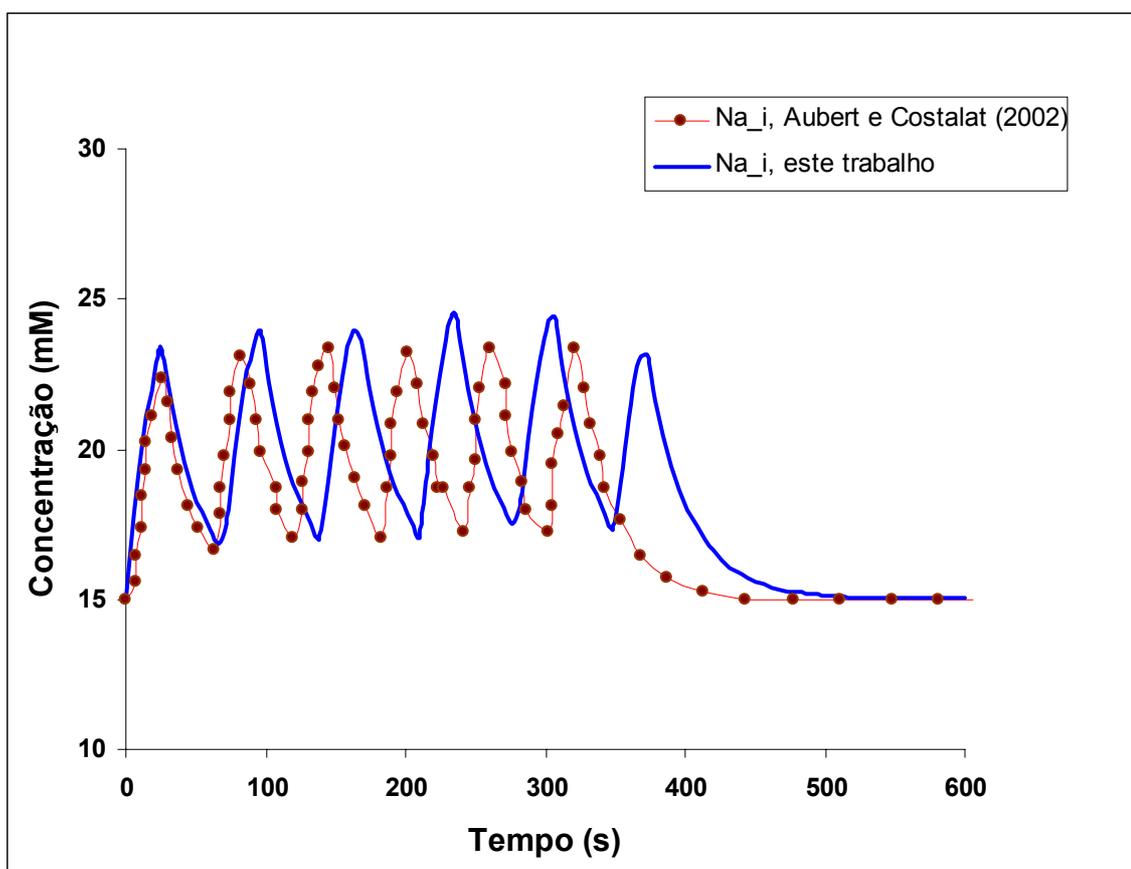


Figura V. 1: Comparação das curvas de  $\text{Na}_i^+$  obtidas pelos dois modelos

### 5.1.2. Comportamento de ATP durante ativações repetitivas

A Figura V.2 mostra a comparação dos perfis de concentração de ATP obtidas aqui e por Aubert e Costalat (2002). O comportamento apresentado pelas curvas é semelhante, mesmo utilizando aqui uma equação distinta para ATP. Assim como na ativação sustentada, a concentração de ATP obtida neste trabalho apresenta uma redução mais significativa, provavelmente porque o modelo matemático proposto inclui, também, a reação de consumo de ATP pela enzima adenilato quinase. Após o período de ativação repetitiva, a curva de concentração de ATP deste trabalho tende a ser mais estável do que a curva obtida por aqueles autores.

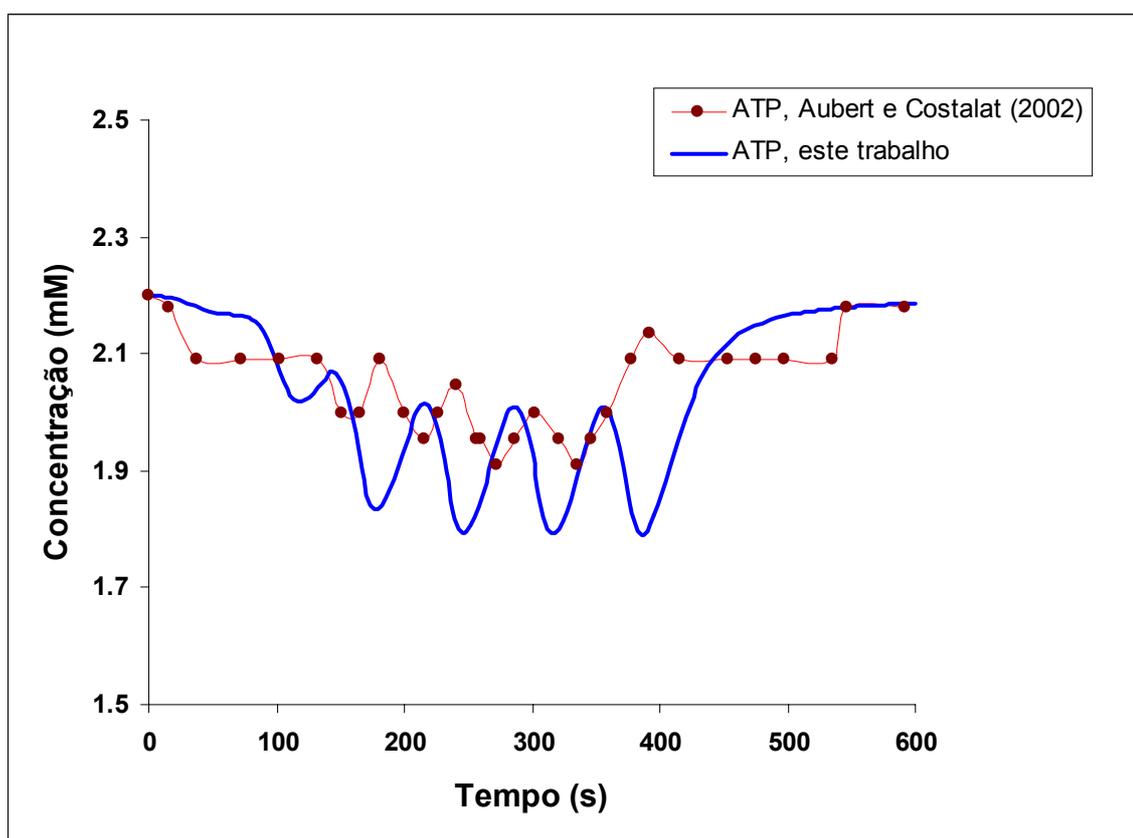


Figura V. 2: Comparação das curvas de ATP obtidas pelos dois modelos

### 5.1.3. Comportamento do lactato durante ativações repetitivas

A comparação das curvas de concentração para  $LAC_i$  é apresentada na Figura V.3. Os perfis de concentração deste composto metabólico são semelhantes nos dois modelos, mas as duas curvas continuam diferindo em relação ao valor máximo de concentração atingido durante as ativações. Apesar dessa diferença, observa-se que para o caso de ativações repetitivas as curvas obtidas pelos dois modelos apresentam valores de concentração mais próximos do que aqueles obtidos na ativação sustentada. A concentração máxima de  $LAC_i$  obtida aqui é de aproximadamente 1,59 mM, enquanto que no trabalho daqueles autores, este valor fica em torno de 1,34 mM, resultando numa diferença de 18,6%. Na ativação sustentada essa diferença era de 57,4%.

O valor inicial da concentração de  $LAC_i$  é de 1 mM (Tabela IV.1). Pela Figura V.3, a concentração final para este composto metabólico é de 1,10 mM em Aubert e Costalat (2002) e de 0,94 mM neste trabalho. Desse modo, a curva de concentração para  $LAC_i$  obtida pela solução numérica deste modelo matemático apresenta, no final da simulação (600 segundos), uma maior aproximação em relação ao seu valor inicial do que o obtido pelos autores. A diferença encontrada em relação ao valor inicial é de 6% para este modelo e de 10% para o trabalho daqueles autores.

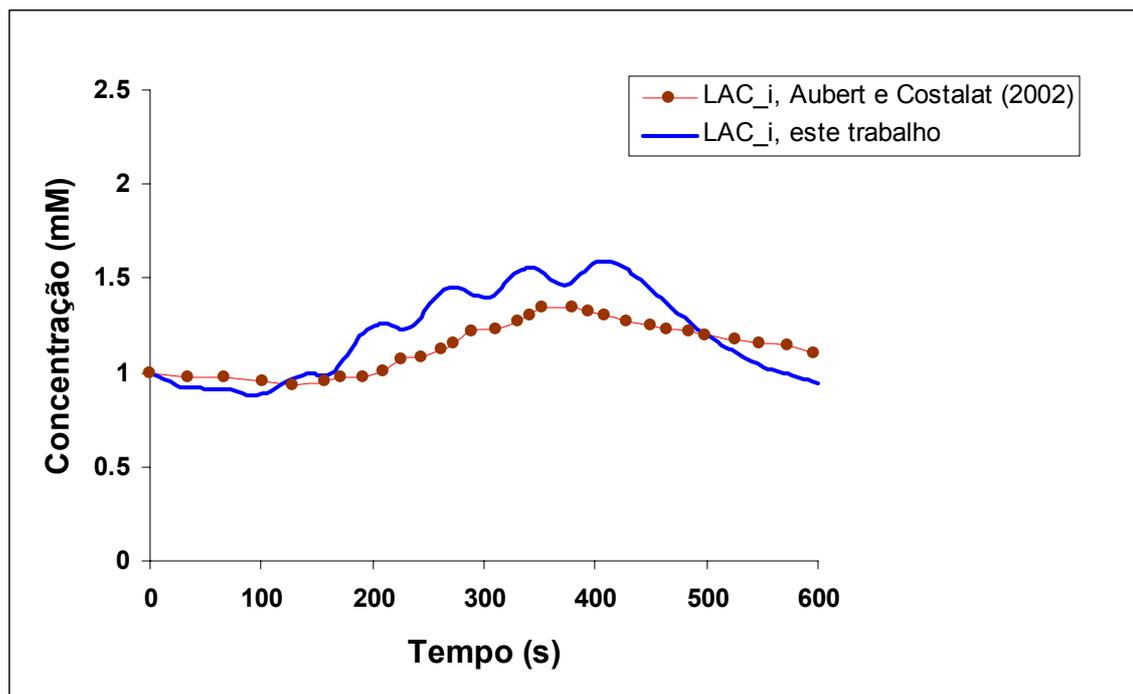


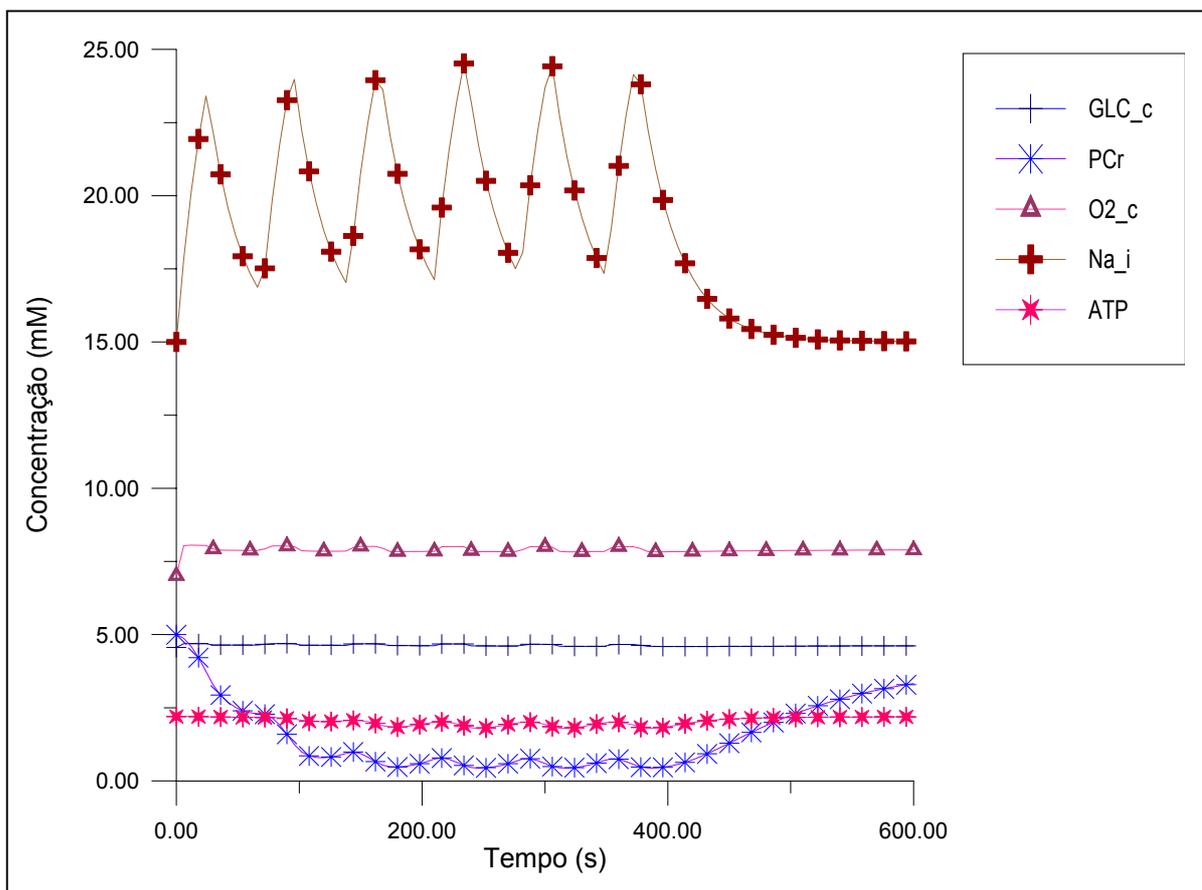
Figura V. 3: Comparação das curvas de lactato obtidas pelos dois modelos

Pela análise das figuras apresentadas acima, visualiza-se que as curvas de concentração dos compostos metabólicos considerados estão coerentes com as apresentadas em Aubert e Costalat (2002). Desse modo, os resultados obtidos pela solução numérica do modelo matemático proposto aqui para o caso de ativações repetitivas são mostrados na seqüência.

## 5.2. Resultados da simulação para o caso de ativações repetitivas

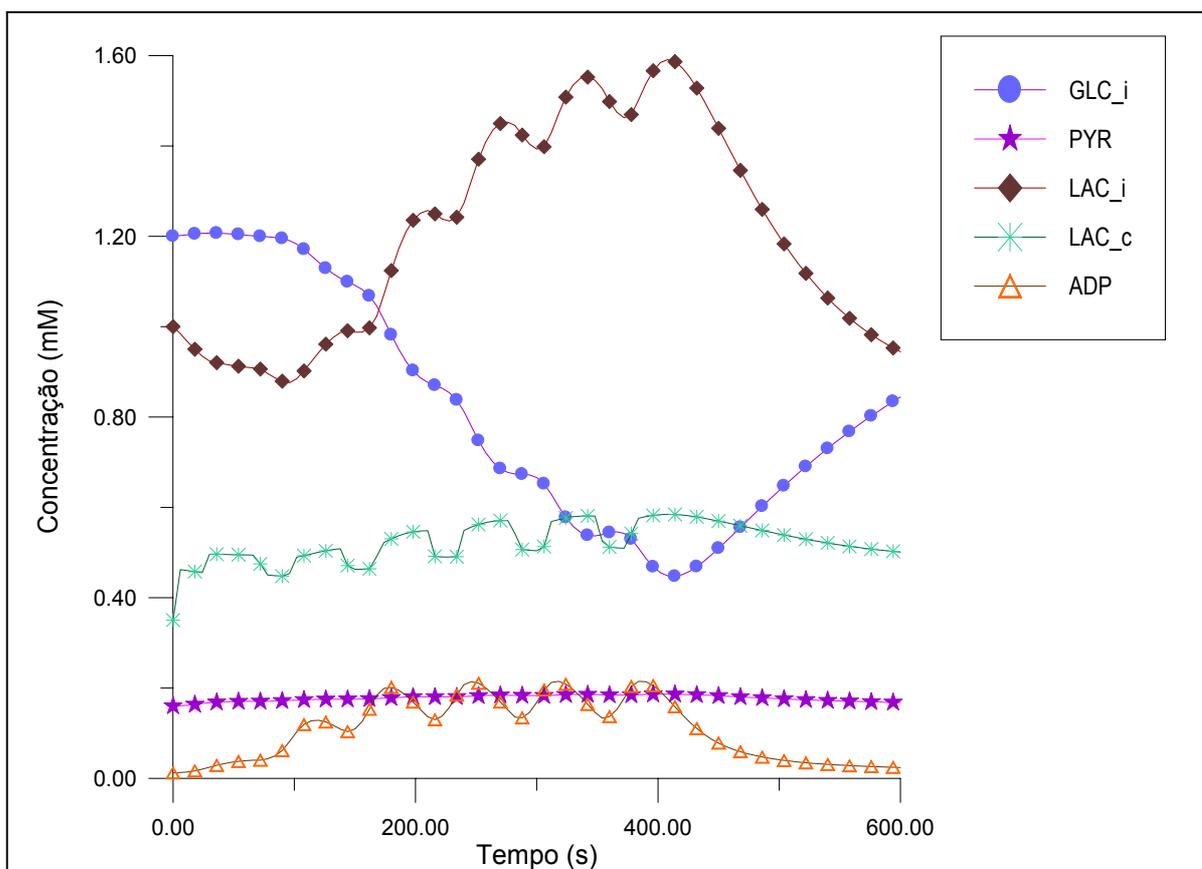
A solução numérica do modelo matemático, para o caso de ativações cíclicas, proporcionou a obtenção de curvas de concentração para as 14 variáveis envolvidas no processo de acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica. Estas variáveis são: sódio intracelular ( $\text{Na}_i^+$ ), glicose intracelular ( $\text{GLC}_i$ ), glicose capilar ( $\text{GLC}_c$ ), gliceraldeído-3-fosfato (GAP), fosfoenolpiruvato (PEP), piruvato (PYR), lactato intracelular ( $\text{LAC}_i$ ), lactato capilar ( $\text{LAC}_c$ ), NADH, ATP, fosfocreatina (PCr), oxigênio intracelular ( $\text{O}_{2i}$ ), oxigênio capilar ( $\text{O}_{2c}$ ) e ADP.

Pela Figura V.4, observa-se que a concentração do íon sódio intracelular aumenta e diminui em cada ciclo. Já a concentração de PCr, GLC<sub>c</sub>, O<sub>2c</sub> e ATP não sofrem variações significativas e o comportamento apresentado por estes compostos metabólicos se assemelham aos resultados obtidos com a ativação sustentada.



**Figura V. 4:** Perfis de concentração para GLC<sub>c</sub>, PCr, O<sub>2c</sub>, Na<sub>i</sub> e ATP para o caso de ativações repetitivas

A Figura V.5 apresenta as curvas de concentração da glicose intracelular, do piruvato, do lactato intracelular, do lactato no capilar e do ADP para o caso de ativações repetitivas. Observa-se que a variação de concentração do lactato intracelular e da glicose intracelular é menos pronunciada do que na ativação sustentada. A concentração de piruvato se mantém praticamente constante durante toda a estimulação. Os perfis de concentração do lactato no capilar e de ADP aumentam e diminuem em cada ciclo da estimulação.



**Figura V. 5:** Perfis de concentração para LAC<sub>i</sub>, GLC<sub>i</sub>, LAC<sub>c</sub>, PYR e ADP para o caso de ativações repetitivas

A Figura V.6 apresenta o perfil de concentração de gliceraldeído-3-fosfato, fosfoenolpiruvato, oxigênio intracelular e NADH na ativação cíclica. Após cada ciclo, a concentração de oxigênio intracelular diminui, devido ao aumento na demanda de oxigênio pela célula. Já as concentrações de NADH, GAP e PEP apresentam um comportamento semelhante ao apresentado na ativação sustentada.

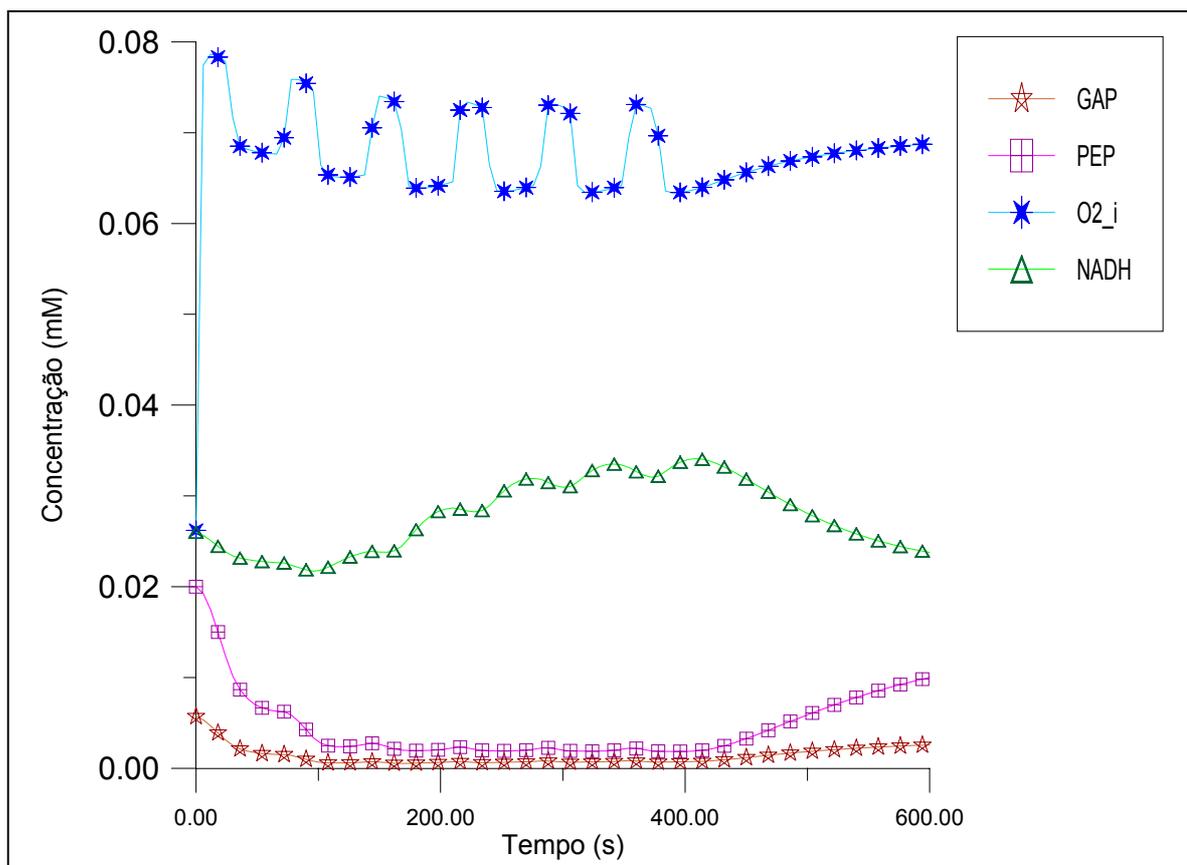


Figura V. 6: Perfis de concentração para  $O_{2i}$ , NADH, PEP e GAP para o caso de ativações repetitivas

### 5.3. Conclusão

O estudo de caso apresentado acima mostra que o modelo matemático proposto pode ser aplicado tanto para analisar ativações sustentadas quanto para estudar o efeito de ativações repetitivas no comportamento das diversas variáveis consideradas no modelo matemático proposto. Os resultados foram obtidos com um nível de estimulação  $v_{stim}(t)$  constante e bem mais elevado do que aquele usado na ativação sustentada. Além disso, a taxa de estímulo foi aplicada a cada 20 segundos, resultando numa estimulação intensa no início de cada ciclo de ativação. Das 14 variáveis consideradas neste estudo de caso, as alterações mais acentuadas foram observadas nos perfis de concentração do íon sódio intracelular e do oxigênio intracelular.

## VI. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Neste trabalho um modelo matemático do tecido cerebral foi proposto. O modelo envolve correntes iônicas, atividade mitocondrial, trocas de substratos e metabólitos através da barreira hematoencefálica, transporte de oxigênio, lactato e glicose no capilar, metabolismo energético e hemodinâmica durante uma ativação cerebral. A revisão bibliográfica deste trabalho chamou a atenção para a necessidade de equações cinéticas para ATP e ADP que envolvessem as diversas reações nas quais estes compostos são produzidos ou consumidos na célula. Diante disso, a modelagem matemática apresenta equações diferenciais ordinárias para ATP e ADP que abrangem a reação de conversão da fosfocreatina em creatina, as diversas reações glicolíticas das quais estes compostos metabólicos participam, o consumo de ATP e conseqüente produção de ADP pela atividade da bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase e por outros processos enzimáticos.

Neste trabalho, uma equação para a reação reversível catalisada pela enzima adenilato quinase foi proposta. Esta equação foi incluída nas equações diferenciais ordinárias de ATP e ADP. Além disso, este modelo eliminou a equação de ajuste para cálculo da concentração de ADP (Equação II.2) e o termo de ajuste  $[d(\text{AMP})/d(\text{ATP})]$  utilizado na equação de ATP (Tabela IV. 4), ambos contidos na literatura.

Para a validação do modelo matemático foram usados os dados obtidos na simulação de Aubert e Costalat (2002). A comparação entre as curvas de concentração de alguns compostos metabólicos considerados neste trabalho demonstra que o modelo matemático proposto descreve adequadamente os diversos mecanismos envolvidos no acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica durante a ativação sustentada. Essa validação indica a possibilidade de eliminar as equações de ajuste utilizadas na literatura sem comprometer os dados de concentração do íon sódio intracelular, da glicose intracelular, da glicose no capilar, do gliceraldeído-3-fosfato, do fosfoenolpiruvato, do piruvato, do lactato intracelular, do lactato no capilar, do NADH, do ATP, da fosfocreatina, do oxigênio intracelular, do oxigênio no capilar e do ADP.

A validação do modelo matemático permite a utilização do mesmo para analisar o efeito das ativações repetitivas no comportamento das 14 variáveis envolvidas no acoplamento. Os resultados obtidos com este tipo de ativação também apresentam grande semelhança aos dados da literatura. Na ativação repetitiva as principais alterações foram observadas nos perfis de concentração do íon sódio intracelular e do oxigênio intracelular.

Para finalizar, algumas sugestões para trabalhos futuros são mencionadas abaixo:

- ❖ Realizar um estudo mais detalhado dos mecanismos fisiológicos e bioquímicos que interferem no acoplamento entre atividade elétrica cerebral, metabolismo e hemodinâmica, os quais ainda não são totalmente conhecidos como evidenciou a revisão bibliográfica deste trabalho;

- ❖ Propor equações que descrevam matematicamente as reações glicolíticas que não foram consideradas no modelo, tais como as reações catalisadas pelas enzimas fosfoglicose isomerase, aldolase, triose-fosfato-isomerase, fosfoglicerato mutase e enolase mostradas no capítulo II;

- ❖ Testar o modelo matemático proposto a fim de analisar o comportamento das 14 variáveis envolvidas no acoplamento em situações fisiológicas especiais.

## VII. BIBLIOGRAFIA

Andrade, D. Cálculo Diferencial e Integral: um KIT de sobrevivência. Paraná, 2001. Disponível em: <<http://www.dma.uem.br/kit/euleranimado1.html>>. Acesso em: janeiro, 2006

Aubert, A.; Costalat, R. A Model of the coupling between brain electrical activity, metabolism and hemodynamics: Application to the interpretation of functional neuroimaging. **NeuroImage**, Paris, v. 17, p. 1162-1181, nov. 2002.

Aubert, A.; Costalat, R.; Valabregue, R. Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism. **Acta Biotheoretica**, Paris, v. 49, p. 301-326, 2001.

Berne, R. M; Levy, M. N. **Fisiologia**, 3ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1996.

Bradford, H. F. **Chemical Neurobiology: An Introduction to Neurochemistry**, 1ª edição, New York, Ed. W. H. Freeman and Company, 1986.

Buxton, R. B.; Frank, L. R. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. **Journal Cerebral Blood Flow & Metabolism**, San Diego, v. 17, p. 64-72, 1997.

Conforto, A. B.; Marie, S. K. N.; Cohen, L. G.; Scaff, M. Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 61, p. 146-152, 2003.

Champe, P. C.; Harvey, R. A. **Bioquímica Ilustrada**, 2ª edição, Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 1997.

Cremer, J.E.; Cunningham, V.J.; Pardridge, W.M.; Braun, L.D.; Oldendorf, W.H. Kinetics of blood-brain barrier transport of pyruvate, lactate and glucose in suckling, weanling and adult rats. **Journal of Neurochemistry**, v. 33, p. 439 - 445, 1979.

Dzeja, P. P; Terzic, A. Phosphotransfer reactions in the regulation of ATP - sensitive K<sup>+</sup> channels. **The FASEB Journal**, Minnesota, v. 1, p. 523-529, may 1998.

Erecinska, M.; Dagani, F. Relationships between the Neuronal Sodium/Potassium Pump and Energy Metabolism: Effects of K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and Adenosine triphosphate in Isolated Brain Synaptosomes. **J. Gen. Physiol.**, Philadelphia, v. 95, p. 591-616, april 1990.

Fontana, K. L.; Casal, H. M. V.; Baldissera, V. Creatina como suplemento ergogênico. **Revista Digital**, Buenos Aires, ano 9, nº 60, maio 2003.

Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd60/creatina.htm>>. Acesso em: janeiro 2006.

Fontes, W.; Dórea, F. C.; Lapouble, O. **Metabolismo dos Carboidratos**. Brasília, 2005.

Disponível em: <<http://www.lbqp.unb.br/bioq/htm/aulas2D/glicolise.htm>>.

Acesso em: nov. 2005

Friston, K. J.; Mechelli, A.; Turner, R.; Price, C. J. Nonlinear responses in fMRI: The balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. **NeuroImage**, Londres, v. 12, p. 466-477, 2000.

Gruetter, R.; Novotny, E. J.; Boulware, S. D.; Rothman, D. L.; Mason, G. F.; Shulman, G. I.; Shulman, R. G.; e Tamborlane, W. V. Direct measurement of brain glucose concentrations in human by <sup>13</sup>C NMR spectroscopy. **Proceedings of National Academy of Sciences (USA)**, Minnesota, v. 89, p. 1109- 1112, fev. 1992.

Gruetter, R.; Ugurbil, K.; Seaquist, E. Steady-State Cerebral Glucose Concentrations and Transport in the Human Brain. **Journal of Neurochemistry**, New Haven, v. 70, p. 397-408, 1998.

Guyton, A. C.; Hall, J. E. **Tratado de fisiologia médica**, 9ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1997.

Harper, H. A; Rodwell, V. W; Mayes P. A. **Manual de Química Fisiológica**, 5ª edição, São Paulo, Ed. Atheneu, 1982.

Hial, V.; Reis, F.V.; Gomes, R. A. S.; Lopes, J. D. M.; Teodoro, L. G. V. L. **Metabolismo dos Carboidratos**. Uberaba, 2003. Disponível em:

<<http://www.fmtm.br/instpub/fmtm/bioquimica/Metabolismo%20dos%20carboidratos.htm>>. Acesso em: nov. 2005.

Howel, W. H.; Fulton, J. F.; Ruch, T. C.; Patton, H. D.; **Textbook of Physiology: Circulation, Respiration, Body Fluids, Metabolism, and Endocrinology**, 21ª edição, Philadelphia, Ed. W. B. Saunders Company, 1989.

Hyder, F.; Shulman, R. G.; Rothman, D. L. A model for the regulation of cerebral oxygen delivery. **J. Appl. Physiol.**, New Haven, v. 85, p. 554-564, março 1998.

Kastrup, A.; Krüger, G.; Neumann-Haefelin, T.; Glover, G. H.; Moseley, M. E. Changes of Cerebral Blood Flow, Oxygenation, and Oxidative Metabolism during Graded Motor Activation. **NeuroImage**, Germany, v. 15, p. 74 - 82, jan. 2002.

Korzeniewski, B. Regulation of ATP supply in mammalian skeletal muscle during resting state: intensive work transition. **Biophysical Chemistry**, v. 83, p. 19-34, 2000.

Macedo, C. S.; Sampaio, C. A. **Glicólise - Passo a Passo**. Minas Gerais, 1999. Disponível em: <<http://www.icb.ufmg.br/~lbcd/grupof/grupof.html>>. Acesso em: nov. 2005

Rapoport, T. A.; Heinrich, R.; Rapoport, S. M. The regulatory principles of glycolysis in erythrocytes *in vivo* and *in vitro*. A minimal comprehensive model describing steady-states, quasisteady-states and time-dependent processes. **Biochemical Journal**, Berlin, v. 154, p. 449-469, 1976.

Rosa, M. A.; Odebrecht, M.; Rigonatti, S. P.; Marcolin, M. A. Estimulação elétrica transcraniana: revisão dos casos de convulsões acidentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 26, p. 131-134, 2004.

Santos, J. D. **Métodos Numéricos para resolver uma EDO**. Universidade Federal de Pernambuco - Recife, 2004. Disponível em: <[http://www.cin.ufpe.br/~jds/met.%20comp/Numerico2\(05\).ppt](http://www.cin.ufpe.br/~jds/met.%20comp/Numerico2(05).ppt)>. Acesso em: janeiro 2006.

Silva, P. **A lógica química do Ciclo de Krebs**. Ponte de Lima - Portugal, 2002. Disponível em: <<http://www2.ufp.pt/~pedros/bq/krebs.htm>>. Acesso em: dez. 2005

Ulrich, A. H.; Farah, C. S.; Armelin, H. A. **Bioquímica QBQ220N**. São Paulo, 2005. Disponível em: <[http://www2.iq.usp.br/docente/henning/QBQ220N/Apostila\\_QBQ220N.pdf](http://www2.iq.usp.br/docente/henning/QBQ220N/Apostila_QBQ220N.pdf)>. Acesso em: dez. 2005

Vafae, M. S.; Gjedde, A. Model of Blood-Brain Transfer of Oxygen Explains Nonlinear Flow-Metabolism Coupling During Stimulation of Visual Cortex. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, Quebec, v. 20, p. 747-754, april 2000.

Vinicius, M. **Ciclo de Krebs**. Porto Alegre, 2004. Disponível em: <[http://www.universitario.com.br/celo/aulas/Ciclo\\_Krebs/krebs.html](http://www.universitario.com.br/celo/aulas/Ciclo_Krebs/krebs.html)>. Acesso em: nov. 2005

Zigmond, M. J.; Bloom, F. E.; Landis, S. C.; Roberts J. L.; Squire, L. R. **Fundamental Neuroscience**, San Diego, Ed. Academic Press, 1999.