

Gustavo Montes Novaes

**Modelagem computacional eletromecânica de cardiomiócitos de ratos  
hipertensos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Prof. D.Sc. Antônio José Natali

Coorientador: Prof. D.Sc. Thales N. Primola Gomes

Juiz de Fora

2015

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Montes Novaes, Gustavo.

Modelagem computacional eletromecânica de cardiomiócitos de ratos hipertensos / Gustavo Montes Novaes. -- 2015.  
100 p.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador: Antônio José Natali

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2015.

1. Eletrofisiologia Cardíaca. 2. Hipertensão. 3. Ratos Espontaneamente Hipertensos. 4. Modelagem Cardíaca. I. Weber dos Santos, Rodrigo, orient. II. José Natali, Antônio, coorient. III. Título.

Gustavo Montes Novaes

**Modelagem computacional eletromecânica de cardiomiócitos de ratos hipertensos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Aprovada em 10 de julho de 2015.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. D.Sc. Antônio José Natali - Coorientador  
Universidade Federal de Viçosa

---

Prof. D.Sc. Thales N. Primola Gomes  
Universidade Federal de Viçosa

---

Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. D.Sc. Jader dos Santos Cruz  
Universidade Federal de Minas Gerais

---

Prof. D.Sc. Saul Castro Leite  
Universidade Federal de Juiz de Fora

*Dedico este trabalho à minha  
amada mãe por tudo que ela fez  
e faz para que eu chegasse onde  
estou.*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela oportunidade de estar prestes a concluir mais uma etapa em minha carreira acadêmica. Agradeço também meus familiares que, apesar de não entender muito bem do que se trata esta etapa do mestrado, sempre me apoiaram e se dedicaram em me ajudar no que podiam. Agradeço minha melhor amiga, minha companheira e noiva Carla Bonin pelas madrugadas que perdeu ao meu lado me ajudando e apoiando no desenvolvimento deste trabalho.

Não posso esquecer de agradecer o apoio dos coorientadores, Prof. Antônio Natali e Prof. Thales Primola Gomes, pelas conversas e esclarecimentos me passados ao longo deste ano e também pelo fornecimento de dados experimentais que se mostraram essenciais para a conclusão deste trabalho. Agradeço ao meu orientador, Rodrigo Weber dos Santos, pelos ensinamentos, parceria, dedicação e paciência nestes 7 anos de orientação. Faço também um agradecimento ao professor Bernardo Rocha que sempre me recebeu em sua sala com muito boa vontade em me ajudar nas dificuldades passadas durante este trabalho.

Agradeço também à UFJF e ao programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional por ter me acolhido e por todo o conhecimento adquirido nestes anos. Agradeço à fundação Capes pelo apoio financeiro durante o início do curso de mestrado.

Por fim, não menos importante, agradeço à turma de grandes amigos (não, não vou citar o nome de todos rs) que conheci graças à este mestrado. Obrigado pessoal!

*“Suba o primeiro degrau com fé.  
Não é necessário que você veja  
toda a escada. Apenas dê o  
primeiro passo.”*

*Martin Luther King*

## RESUMO

A hipertensão é uma doença crônica que está relacionada com o aumento da pressão exercida pelo sangue nas paredes dos vasos sanguíneos. Seu surgimento está relacionado a síndromes metabólicas e, frequentemente, à obesidade. Entre o período de 2000 e 2011, esta patologia foi considerada a maior causa de morte no mundo devido à complicações inerentes a sua disfunção, como por exemplo acidente vascular cerebral e o infarto do miocárdio. Diversos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de compreender melhor os mecanismos que estão relacionados ao surgimento da hipertensão bem como as disfunções causadas pela doença. Dentre estas disfunções, existem as alterações fisiológicas que ocorrem no coração sendo que as principais alterações ocorrem na atividade elétrica e mecânica do órgão cardíaco.

A modelagem computacional se mostra como uma ferramenta muito eficaz no auxílio de tais estudos. A possibilidade de simular as disfunções causadas pela hipertensão no coração permitiria realizar experimentos prévios com baixo custo e em um pequeno intervalo de tempo. Assim este trabalho tem por principal objetivo apresentar modelos computacionais capazes de reproduzir a atividade eletromecânica transmural do miócito de ratos normotensos e hipertensos. Para isto, é proposto um novo modelo matemático/computacional resultado de um acoplamento de outros dois presentes na literatura.

O modelo computacional proposto obteve resultados bastante satisfatórios visto que foi capaz de reproduzir as alterações fisiológicas ocorridas em miócitos de ratos, tanto para células de origem do epicárdio quanto para células de origem do endocárdio, nas principais variáveis associadas ao batimento cardíaco: potencial de ação, transiente intracelular de cálcio e o encurtamento do sarcômero.

**Palavras-chave:** Eletrofisiologia cardíaca. Hipertensão. Ratos Espontaneamente Hipertensos. Modelagem Cardíaca.

## ABSTRACT

The hypertension is a chronic disease that is related to an increased in the pressure exerted by the blood on the walls of blood vessels. Its appearance is related to the metabolic syndrome and often with obesity. Between the years 2000 and 2011, this condition was considered the leading cause of death worldwide due to the complications inherent to its dysfunction, such as stroke and myocardial infarction. Several studies have been conducted in order to better understand the mechanisms that are related to the onset of hypertension and the dysfunctions caused by this disease. Among these disorders, there are the physiological changes that occur in the heart with the main changes occurring in electrical and mechanical activity of the heart organ.

The Computational modeling can become a very effective tool in aid of such studies. The possibility of simulating the dysfunctions caused by hypertension in the heart would results in a possibility to do previous *in silico* experiments with low cost and in a short period of time. So this work is primarily engaged to present computational models capable of reproducing the transmural electromechanical activity of myocyte of normotensive and hypertensive rats. For this, a new mathematical / computational model was proposed resulted from a coupling of two others models presented in the literature.

The proposed computational model obtained satisfactory results since it was able to reproduce the physiological changes in myocytes of rats, both for epicardial origin of cells and for endocardial cells of origin, the main variables associated with the heartbeat: the action potential, calcium intracellular transient and the shortening of the sarcomere.

**Keywords:** Cardiac Electrophysiology. Hypertension. Spontaneously Hypertensive Rats. Cardiac Modeling.



## CONTENTS

1	Introdução	18
1.1	Organização do texto	20
2	Revisão de Literatura	21
2.1	Fisiologia Cardíaca	21
2.1.1	<i>Membrana Celular</i>	22
2.1.2	<i>Potencial de Ação</i>	23
2.1.3	<i>Contração celular</i>	25
2.1.4	<i>Hipertensão</i>	30
2.2	Modelagem Computacional	32
2.2.1	<i>Modelo de Hodgkin e Huxley (1952)</i>	32
2.2.2	<i>Modelo de Pandit et al. (2001)</i>	36
2.2.2.1	<i>Interação <math>Ca^{2+}</math>-Troponina</i>	41
2.2.3	<i>Modelo de Rice et al. (2008)</i>	41
2.2.3.1	<i>Interação <math>Ca^{2+}</math>-Troponina</i>	42
2.2.3.2	<i>Ciclo das pontes cruzadas</i>	43
2.2.3.3	<i>Transiente intracelular de cálcio</i>	44
3	Métodos	46
3.1	Dados experimentais	46
3.2	Modelo Padit-Rice (PR)	49
3.2.1	<i>Fator de acoplamento</i>	52
3.3	Simulação de alterações fisiológicas causadas pela hipertensão em SHR	54
3.4	Análise de sensibilidade	55
3.5	Ajuste de parâmetros com Algoritmo Genético	56
4	Resultados	58
4.1	Acoplamento Pandit-Rice	58
4.2	Simulação de miócitos de ratos espontaneamente hipertensos	62

4.2.1	<i>Potencial de Ação</i> .....	64
4.2.2	<i>Transiente intracelular de cálcio</i> .....	66
4.2.3	<i>Contração mecânica</i> .....	71
4.2.4	<i>Sensibilidade de <math>C_{a_{Pico}}</math> e <math>\%Enc</math> à condutividade <math>g_t</math></i> .....	74
4.3	Ajuste do modelo Pandit-Rice com Algoritmo Genético .....	76
5	Discussão .....	79
6	Conclusão.....	82
	APÊNDICES .....	86
A.1	Dados experimentais de Experimento 1 .....	87
A.2	Dados experimentais de Experimento 2 .....	87
C.1	Introdução .....	92
C.2	Codificação real dos indivíduos .....	94
C.3	População inicial .....	94
C.4	Função de aptidão .....	94
C.5	Seleção baseada em <i>rank</i> .....	95
C.6	Esquema de reprodução geracional .....	96
C.7	Operadores genéticos .....	97
C.7.1	<i>BLX-<math>\alpha</math> crossover</i> .....	97
C.7.2	<i>Mutação não-uniforme</i> .....	97
C.7.3	<i>AG Paralelo</i> .....	98

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

2.1	Diferentes regiões da parede do coração (adaptado de Resende (2015)) . . . . .	22
2.2	Representação esquemática de uma Membrana Celular (adaptado de Oliveira (2008)) . . . . .	23
2.3	Sistema de Purkinje (adaptado de Constanzo (2007)) . . . . .	24
2.4	Ilustração esquemática de um Potencial de Ação medido na membrana de uma célula cardíaca (adaptado de Sachse (2004)). . . . .	25
2.5	Caráter sincicial, interconectando as fibras musculares cardíacas (retirado de Guyton e John E. Hall (2006)). . . . .	26
2.6	Estados relaxado e contraído de um sarcômero (adaptado de Cooper Geoffrey (2000)). . . . .	27
2.7	Detalhe para os braços, ou dobradiças, presentes no miofilamento de miosina com as pontes cruzadas nas extremidades (adaptado de Guyton e John E. Hall (2006)). . . . .	28
2.8	Miofilamento de actina em detalhe para os filamentos de tropomiosina, locais ativos e os complexos de troponina (adaptado de Guyton e John E. Hall (2006)). . . . .	28
2.9	Mecanismo de “ir para diante” para contração dos músculos (adaptado de Guyton e John E. Hall (2006)). . . . .	29
2.10	Dinâmica do íon cálcio durante a contração celular (adaptado de Bers (2002)).	30
2.11	Diferenças morfológicas de um coração normal para um coração hipertrofiado (adaptado de lookfordiagnosis.com (2015)). . . . .	31
2.12	Comparação entre potenciais de ação de miócitos de ratos (a) normotensos e (b) hipertensos (adaptado de Roman-Campos <i>et al.</i> (2012)). . . . .	32
2.13	Representação gráfica de quais são as estruturas celulares modeladas pelo modelo de Hodgkin e Huxley (1952) (extraído de CellML (2015)). . . . .	33
2.14	Potencial de ação reproduzido pelo modelo de Hodgkin e Huxley (adaptado de Keener e Sneyd (1998)). . . . .	34
2.15	Variação das condutividades $g_{na}$ e $g_k$ do modelo de Hodgkin e Huxley durante um PA (adaptado de Keener e Sneyd (1998)). . . . .	36

2.16	Representação esquemática do miócito de rato modelado por Pandit <i>et al.</i> (2001) (adaptado de CellML (2015)). . . . .	37
2.17	Representação esquemática dos modelos (a) de Pandit <i>et al.</i> (2001) e (b) de Mullins e Bondarenko (2013) onde é possível observar a compartimentação do meio intracelular. . . . .	39
2.18	Potencial de ação de células do epicárdio (linha cheia) e do endocárdio (linhas tracejadas) gerado pelo modelo de Pandit <i>et al.</i> (2001). . . . .	40
2.19	Transiente da concentração intracelular de cálcio ( $[Ca^{2+}]_i$ ) simulado pelo modelo de Pandit <i>et al.</i> (2001)). . . . .	41
2.20	Esquema de estados para a modelagem da interação entre as moléculas de miosina e actina (adaptado de Rice <i>et al.</i> (2008)). . . . .	43
2.21	Transiente intracelular de cálcio usado pelo modelo de Rice <i>et al.</i> (2008) usando $Ca_{amplitude}$ igual a 1.45. . . . .	44
2.22	Contração mecânica simulada pelo modelo de Rice <i>et al.</i> (2008) para $Ca_{amplitude}$ igual a 1.45 (*), 1.25, 1.05, 0.95 e 0.85 (●) $\mu\text{M}$ (adaptado de Rice <i>et al.</i> (2008)). . . . .	45
3.1	Medidas de potencial de ação usadas neste trabalho. . . . .	47
3.2	Medidas de um transiente intracelular de cálcio usadas neste trabalho. . . . .	48
3.3	Medidas de contratilidade celular usadas neste trabalho. . . . .	49
3.4	Representação esquemática de quais estruturas do cardiomiócitos o modelo de Pandit <i>et al.</i> (2001) e de Rice <i>et al.</i> (2008) simulam (adaptado de Maier e Bers (2007)). . . . .	52
3.5	Curvas do transiente da concentração intracelular de cálcio dos modelos de Pandit <i>et al.</i> (2001) e de Rice <i>et al.</i> (2008). . . . .	53
4.1	Potencial de Ação (a) simulado pelo modelo Pandit-Rice e (b) experimental (adaptado de Pandit <i>et al.</i> (2001)). . . . .	59
4.2	Transiente intracelular de cálcio (a) simulado pelo modelo Pandit-Rice e (b) experimental (adaptado de Pandit <i>et al.</i> (2001)). . . . .	60
4.3	Comprimento do sarcômero (a) simulado pelo modelo Pandit-Rice e (b) experimental (obtido em Experimento 2). . . . .	61

4.4	Resultados da simulação dos modelos (Controle) PR e (SHR) PR-SHR para células da região do epicárdio e do endocárdio. (a) Potencial de Ação, (b) transiente intracelular de cálcio e (c) comprimento do sarcômero. . . . .	63
4.5	Características do potencial de ação obtidas (a) pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, (b) Experimento 1 e (c) Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio. . . . .	65
4.6	Características do potencial de ação obtidas (a) pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, (b) Experimento 1 e (c) Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do endocárdio. . . . .	66
4.7	Caption for LOF . . . . .	67
4.8	Valores da variável $Ca_{TPico}$ obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio. . .	68
4.9	Valores da variável $Ca_{T50}$ obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio. . .	68
4.10	Caption for LOF . . . . .	69
4.11	Valores da variável $Ca_{TPico}$ obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do endocárdio. .	70
4.12	Valores da variável $Ca_{T50}$ obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do endocárdio. .	70
4.13	Valores da variável $\%Enc$ obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do epicárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR). . . . .	71

4.14	Valores da variável $Enc_{TPico}$ obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do epicárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR). . . . .	72
4.15	Valores da variável $Enc_{T50}$ obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do epicárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR). . . . .	72
4.16	Valores da variável $\%Enc$ obtida pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do endocárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR). . . . .	73
4.17	Valores da variável $Enc_{TPico}$ obtida pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do endocárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR). . . . .	73
4.18	Valores da variável $Enc_{T50}$ obtida pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do endocárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR). . . . .	74
4.19	Relação dos valores de $Ca_{Pico}$ simulados pelos modelos de PR (Controle) e PR-SHR (SHR) com diferentes valores de $g_t$ . . . . .	75
4.20	Relação dos valores de $\%Enc$ simulados pelos modelos de PR (Controle) e PR-SHR (SHR) com diferentes valores de $g_t$ . . . . .	75
4.21	Traçados das curvas de transiente intracelular de cálcio de células (a) do epicárdio e (b) do endocárdio medidas experimentalmente comparadas com os resultados do modelo PR-SHR com e sem o ajuste do AG. . . . .	78
4.22	Traçados das curvas de comprimento de células obtidos experimentalmente comparados ao comprimento do sarcômero simulado pelo modelo PR-SHR para células de origem (a) do epicárdio e (b) do endocárdio com e sem o ajuste do AG. . . . .	78

B.1	Análise de sensibilidade do modelo PR e PR-SHR à condutividade $g_t$ para ratos normotensos e hipertensos em células de origem do epicárdio. . . . .	90
B.2	Análise de sensibilidade do modelo PR e PR-SHR à condutividade $g_t$ para ratos normotensos e hipertensos em células de origem do endocárdio. . . . .	91
C.1	Visão esquemática do modelo mestre-escravo . . . . .	99

## LIST OF TABLES

2.1	Valores e expressões usadas pelo modelo de Pandit <i>et al.</i> (2001) para simular células de origem do epicárdio e do endocárdio. $g_{\bullet}$ são as condutividades máximas das correntes $I_{\bullet}$ , $\tau_{*}$ , $a$ e $b$ são parâmetros associados à equações relacionadas à dinâmica temporal das correntes. . . . .	40
4.1	Variações nos parâmetros do modelo PR-SHR sem o ajuste do AG (Sem AG) e com o ajuste do AG (Com AG). . . . .	76
4.2	Percentual de variação SHR/Controle dos resultados obtidos experimentalmente e pelo modelo PR-SHR sem o ajuste do AG e com o ajuste do AG para células do epicárdio. . . . .	77
4.3	Percentual de variação SHR/Controle dos resultados obtidos experimentalmente e pelo modelo PR-SHR sem o ajuste do AG e com o ajuste do AG para células do endocárdio. . . . .	77
A.1	Dados experimentais da duração do potencial de ação, transiente intracelular de cálcio e encurtamento do sarcômero de rato normotensos extraídos de Experimento 1. . . . .	87
A.2	Dados experimentais da duração do potencial de ação, transiente intracelular de cálcio e encurtamento do sarcômero de rato normotensos extraídos de Experimento 2. . . . .	88



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Algoritmo Genético
DPA <sub>x</sub>	Duração do potencial de ação do pico à x% da repolarização
$Ca_{Pico}$	Valor máximo de pico do transiente intracelular de cálcio
$Ca_{TPico}$	Tempo entre o estímulo da célula e o pico do transiente intracelular de cálcio
$Ca_{T50}$	Tempo entre o pico do transiente intracelular de cálcio e 50% de diminuição
% <i>Enc</i>	Encurtamento relativo do sarcômero
$Enc_{TPico}$	Tempo entre o estímulo da célula e o pico do encurtamento
$Enc_{T50}$	Tempo entre o pico do encurtamento e 50% de diminuição
EGTA	<i>Ethylene Glycol Tetraacetic Acid</i>
MPI	<i>Message Passing Interface</i>
NSA	Nodo Sinoatrial
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Potencial de Ação
SHR	<i>Spontaneously Hypertensive Rats</i>

# 1 Introdução

As doenças cardíacas são responsáveis por um terço do total de mortes no mundo (OMS, 2014). O conhecimento sobre a eletrofisiologia cardíaca é fundamental para a compreensão de muitos aspectos do comportamento fisiológico e fisiopatológico do coração (Sachse, 2004). A eletrofisiologia está fortemente acoplada à deformação mecânica que faz com que o coração exerça sua principal função, o bombeamento do sangue. A contração do coração é precedida por uma descarga elétrica, denominada Potencial de Ação (PA), no interior de cada célula do músculo cardíaco (cardiomiócitos). Para que o coração funcione corretamente como uma bomba, todos os miócitos devem se contrair simultaneamente. Este sincronismo é obtido pela propagação dos PAs, que funcionam como mensagens entre as células cardíacas. A propagação dessa onda elétrica é iniciada e controlada por um grupo específico de miócitos que possui a habilidade de gerar PAs periodicamente. A região responsável por essa atividade de “marca-passo” cardíaco é denominada Nodo Sinoatrial (NSA) e está localizada no átrio direito. O PA gerado no NSA é transmitido para os átrios direito e esquerdo e, em seguida, para os ventrículos através do nodo atrioventricular e de células especializadas para a condução rápida do PA (Fibras de Purkinje). Sob condições normais, esse processo se repete várias vezes, causando batidas ritmadas de, aproximadamente, setenta e duas vezes por minuto em seres humanos.

Uma das patologias que podem alterar o correto funcionamento do coração é a hipertensão. Dentre as causas de mortes relacionadas ao coração, a hipertensão aparece em destaque pois, a longo prazo, esta pode desenvolver um quadro de insuficiência cardíaca. A hipertensão é uma condição na qual o indivíduo observa elevados níveis de pressão exercida pelo sangue nas paredes dos vasos sanguíneos. Com este aumento na pressão, o coração passa a ter que exercer uma maior força durante a sístole para expulsar o sangue para as artérias. Assim, persistindo a condição patológica, ocorre uma adaptação fisiológica do coração à esta nova situação. Em níveis macroscópicos, esta alteração pode ser observada como um aumento no tamanho do órgão.

Todo o sistema que envolve os fenômenos elétricos e mecânicos da contração celular é suscetível a danos ocasionados por doenças que podem levar o indivíduo à morte. Os processos biofísicos envolvidos na geração e propagação do PA bem como a função contrátil da célula são complexos, de natureza não-linear e envolvem múltiplas escalas tempo/espaço. A modelagem matemática está entre as ferramentas que oferecem uma maneira atrativa de estudar estes processos. Os modelos podem nos dar informações sobre uma variedade de alterações patológicas ou relacionadas às respostas à aplicação de drogas nas células cardíacas. Uma descrição apurada de um PA e os processos relacionados a este é, portanto, essencial para os estudos envolvendo o funcionamento do órgão cardíaco.

Existem na literatura diversos modelos matemáticos que descrevem a atividade elétrica e também modelos que reproduzem as atividades contráteis da célula cardíaca. Um modelo matemático muito utilizado para simulação elétrica de miócitos de ratos é o modelo de Pandit *et al.* (2001). Este modelo simula o PA ao longo do tempo considerando as correntes iônicas dos íons cálcio, potássio e sódio. Para a simulação da contração celular existe o modelo de Rice *et al.* (2008). Este modelo fornece uma possibilidade de simular a contração celular de diferentes animais, entre estes o de ratos, apenas mudando valores de determinados parâmetros. Outra característica deste modelo é a possibilidade de simular experimentos em diferentes valores de temperaturas. As seções 2.2.2 e 2.2.3 apresentam mais detalhes sobre estes modelos.

Desta forma, um acoplamento destes dois modelos deveria ser capaz de simular tanto a atividade elétrica quanto mecânica de miócitos cardíacos de ratos. Baseado nessa hipótese, um modelo resultado do acoplamento destes dois modelos devem ser capazes de reproduzir qualitativamente os efeitos causados pela hipertensão nas medidas de PA, transiente intracelular de cálcio ( $[Ca]_i$ ) e na curva de encurtamento do comprimento da célula encontrados na literatura. Para isto, alguns ajustes nos parâmetros do modelo foram considerados.

O objetivo principal deste trabalho é analisar e propor um modelo matemático, resultado do acoplamento dos modelos de Pandit *et al.* (2001) e Rice *et al.* (2008), capaz de reproduzir as alterações fisiopatológicas ocasionadas pela hipertensão em um miócito

cardíaco.

## 1.1 Organização do texto

O restante deste trabalho está organizado da seguinte forma: uma apresentação dos aspectos gerais sobre a fisiologia cardíaca e hipertensão é feita no Capítulo 2; no Capítulo 3 é feita uma apresentação acerca da modelagem computacional apresentando os modelos de Hodgkin e Huxley (1952), Pandit *et al.* (2001) e de Rice *et al.* (2008); no Capítulo 4 são apresentados os métodos usados no trabalho; no Capítulo 5 os resultados são apresentados; no Capítulo 6 é feita uma discussão sobre os resultados encontrados e, por fim, no capítulo 7 são feitas as conclusões.

## 2 Revisão de Literatura

### 2.1 Fisiologia Cardíaca

Todas as células do corpo necessitam de nutrientes para que realizem suas funções. Estes nutrientes são levados a estas células através da circulação sanguínea. Com isto, o coração se mostra um órgão essencial para a manutenção das atividades corpóreas. Seu papel é o de bombear o sangue, pelas veias e artérias, para que este circule por todo o corpo.

O coração humano pode ser dividido em duas metades, esquerda e direita, e cada metade possui duas câmaras: o átrio, por onde o sangue chega, e o ventrículo, responsável pela ejeção do sangue para fora do coração. Em cada ciclo cardíaco, o sangue que chega no coração vindo do corpo (sangue venoso) é direcionado aos pulmões onde ocorre a Hematose (troca gasosa entre os alvéolos pulmonares e o sangue) liberando o  $\text{CO}_2$  presente e obtendo  $\text{O}_2$ , oriundo do processo de respiração. Em seguida este sangue, neste momento rico em  $\text{O}_2$ , é direcionado ao coração para então ser, novamente, bombeado para o corpo.

Um outro ponto importante da fisiologia cardíaca que será abordado neste trabalho é a heterogeneidade de que é composta a parede muscular do coração. Se observada em maiores detalhes, a parede do coração possui três principais regiões: epicárdio, miocárdio e endocárdio. A Figura 2.1 mostra uma ilustração destas regiões.

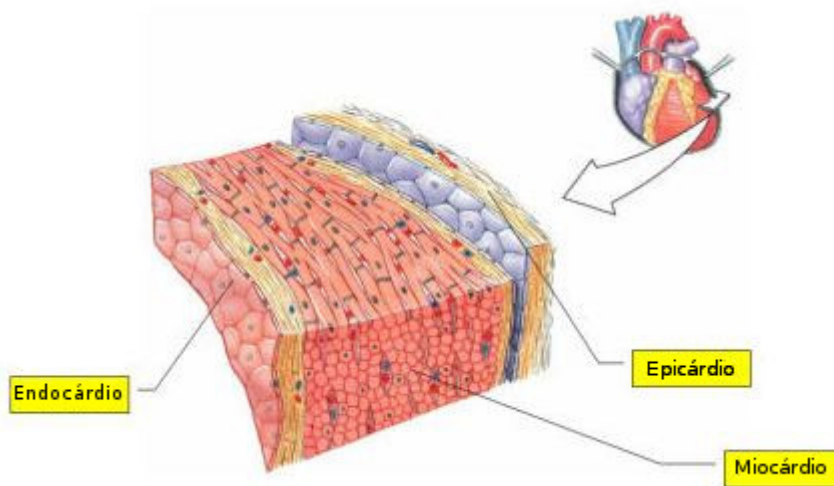


Figura 2.1: Diferentes regiões da parede do coração (adaptado de Resende (2015))

É interessante destacar que miócitos retirados de regiões próximas à estas se diferem entre si em alguns aspectos relacionados à atividade elétrica e até mesmo à contração. A partir deste ponto, ao referenciar miócitos de origem do epicárdio, entende-se que estes tem origem na região do sub-epicárdio (região próxima ao epicárdio) e, de maneira análoga, para miócitos de origem do endocárdio.

### ***2.1.1 Membrana Celular***

Todas as células possuem uma membrana que serve como uma barreira separando o meio intracelular do meio extracelular. Esta membrana celular é formada por uma bicamada fosfolipídica que contém duas caudas hidrofóbicas e uma cabeça hidrofílica o que, em meio aquoso, forçam as caudas a ficarem alinhadas para dentro.

Imersas na membrana celular, existem proteínas que possuem arranjos especiais que formam uma passagem entre os meios intra e extracelular. Estas proteínas formam os canais iônicos. É através destes canais que é possível a transferência de determinados tipos de íons para dentro ou para fora da célula. Tanto o meio intracelular quanto o extracelular são constituídos de uma solução aquosa de sais onde estão presentes íons de sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ), entre outros. A Figura 2.2 mostra a visão esquemática de uma membrana celular e as unidades que a compõe.

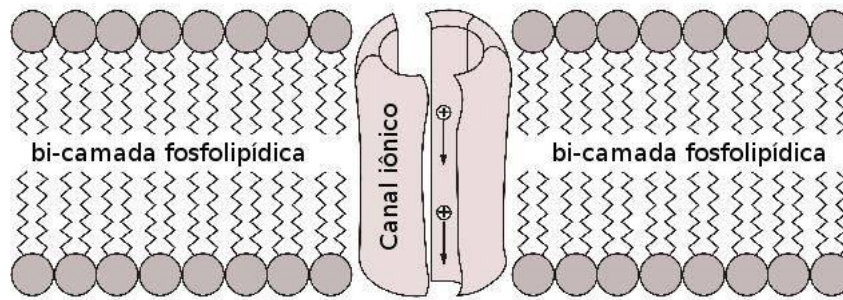


Figura 2.2: Representação esquemática de uma Membrana Celular (adaptado de Oliveira (2008))

Cada canal iônico é especializado em permitir a passagem de apenas um, ou de um grupo de substâncias. A diferença da composição química e elétrica dentro e fora da célula gera um diferencial elétrico na membrana denominado diferencial transmembrânico. Este diferencial possui um papel fundamental na propagação de um potencial de ação.

### ***2.1.2 Potencial de Ação***

Cada contração do músculo cardíaco é precedido por uma descarga elétrica que ocorre nas células cardíacas. Esta descarga elétrica ocasiona a contração destas células e, à medida que esta onda se propagada pelo órgão, este se contrai como um todo. Esta descarga elétrica, denominada Potencial de Ação, é gerada em uma região conhecida como nódo sinoatrial, ou nódo sinusal. Para que o PA seja rapidamente propagado por todo o coração, existem células especializadas na condução desta onda elétrica. Estas células formam uma via rápida de propagação, denominada Sistema de Purkinje, que sai do nodo sinoatrial passando pelos átrios e depois atingindo os ventrículos. Um PA se propaga por todo o órgão funcionando como uma espécie de mensagem para que as células se contraíam de maneira síncrona. Este sincronismo das contrações entre os átrios e ventrículos é necessário para que ocorra o bombeamento do sangue de maneira correta. Para manter este sincronismo, existe uma região conhecida como nodo atrioventricular (única ligação elétrica entre os átrios e os ventrículos) que provocam um retardo na condução do PA

para os ventrículos, provendo assim um sincronismo que garante que os átrios bombeiem o sangue para os ventrículos antes da contração ventricular. A Figura 2.3 ilustra a disposição das células especializadas na condução do PA.

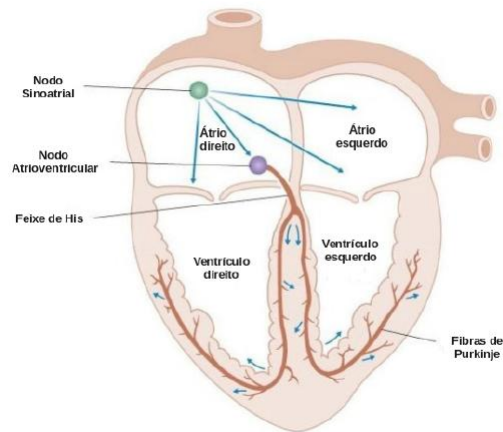


Figura 2.3: Sistema de Purkinje (adaptado de Constanzo (2007))

Em um PA é possível observar quatro etapas sucessivas. A primeira é o repouso, etapa onde a célula está relaxada e o potencial da membrana é negativo devido às grandes diferenças de concentrações iônicas entre os meios intra e extracelular. A fase seguinte é a de despolarização; esta etapa ocorre quando a membrana, subitamente, se torna muito permeável a íons sódio e permite a difusão de um grande número destes íons para dentro da célula, elevando assim o potencial transmembrânico. Na fase de repolarização, os canais de sódio começam a inativar, enquanto que os canais de potássio começam a abrir. A rápida difusão de potássio em direção ao meio extracelular restabelece o potencial de equilíbrio da membrana. A Figura 2.4 mostra a representação gráfica de um PA.



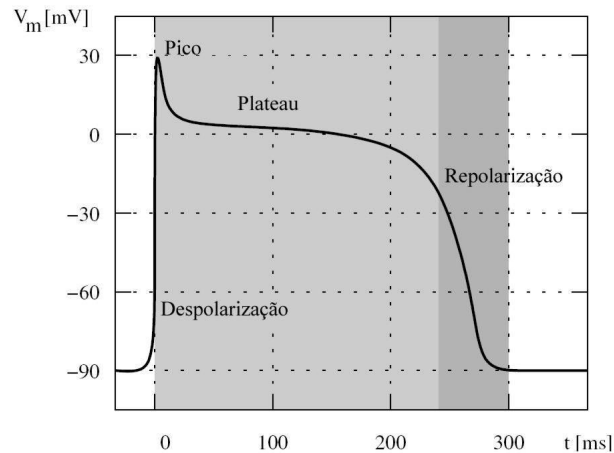


Figura 2.4: Ilustração esquemática de um Potencial de Ação medido na membrana de uma célula cardíaca (adaptado de Sachse (2004)).

### 2.1.3 Contração celular

Cerca de 40% do corpo humano é composto por músculo esquelético e, talvez, outros 10%, por músculos liso e cardíaco (Guyton e John E. Hall, 2006). Nesta seção são tratadas algumas características e funcionalidades de células musculares cardíacas, apesar de que, algumas destas se assemelham com os demais tipos de células musculares.

Os miócitos cardíacos ficam dispostos em uma posição denominada sincicial. Esta disposição refere-se às junções entre as células que formam a fibra muscular de forma que estas ficam conectadas tanto em série quanto em paralelo. A Figura 2.5 mostra uma ilustração da disposição das células cardíacas. Esta conexão entre as células possuem uma grande influência na propagação de um PA.

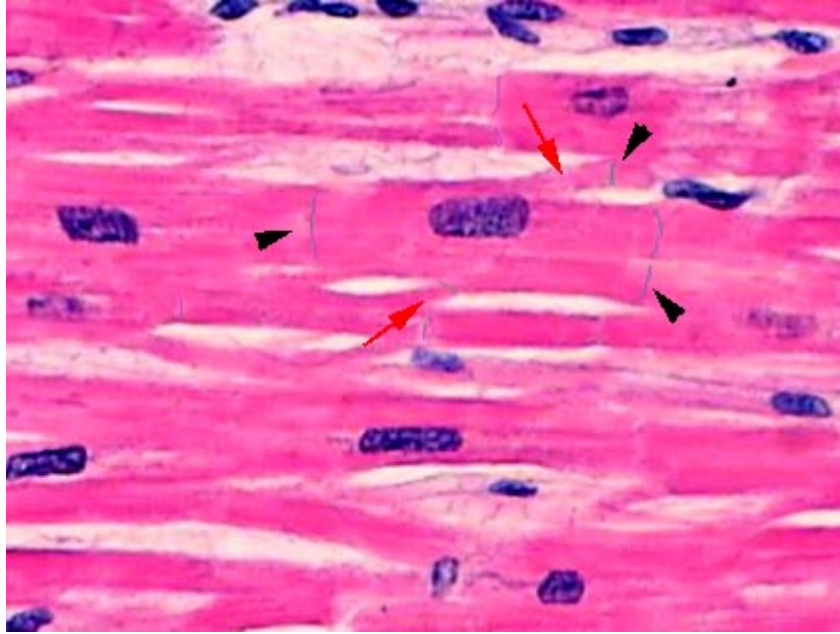


Figura 2.5: Caráter sincicial, interconectando as fibras musculares cardíacas (retirado de Guyton e John E. Hall (2006)).

Uma semelhança entre o músculo cardíaco e o músculo esquelético é a presença de estruturas denominadas miofibrila. Um miócito cardíaco é formado por diversas miofibrilas dispostas em paralelo. Uma miofibrila, por sua vez, é composta por estruturas contráteis denominadas sarcômeros. Os sarcômeros são os principais responsáveis pelo movimento de encurtamento da célula e, conseqüentemente, da geração de força pela mesma.

Se observado em maiores detalhes, um sarcômero é formado por dois miofilamentos: o miofilamento de Miosina e o miofilamento de Actina. Estes miofilamentos ficam dispostos de uma forma que se sobrepõem em grande parte de sua extensão. Isto se faz necessário pois ao se conectarem, estes miofilamentos deslizam entre si encurtando o tamanho do sarcômero. A Figura 2.6 mostra os dois estados extremos em que um sarcômero pode ser encontrado: relaxado e contraído. Este processo de encurtamento realizado em cadeia pelos diversos sarcômeros que compõem as diversas miofibrilas que compõem os miócitos geram a força do músculo como um todo.

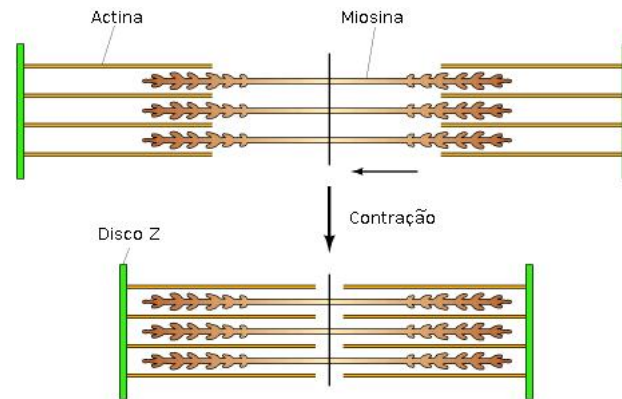


Figura 2.6: Estados relaxado e contraído de um sarcômero (adaptado de Cooper Geoffrey (2000)).

Basicamente, a contração de um sarcômero ocorre devido ao aumento da concentração intracelular de cálcio ( $[Ca]_i$ ) durante um PA. Como foi dito anteriormente, um PA é um fenômeno elétrico que envolve íons presentes tanto no meio intra quanto extracelular. Entre estes íons, está o cálcio. Durante um PA, uma considerável quantidade de íons cálcio entram na célula através dos canais iônicos. Estes íons por si só, normalmente, não são capazes de iniciar uma contração do sarcômero. Porém, estes servem como um causador inicial da liberação de uma maior quantidade de íon cálcio armazenado pelo retículo sarcoplasmático. Desta forma, o cardiomiócito, agora com elevados níveis de  $[Ca]_i$ , é capaz de se contrair.

Como dito, o íon cálcio tem um importante papel no encurtamento do sarcômero. Observando os miofilamentos de actina e miosina em maiores detalhes, é possível ver que a miosina possui estruturas que se assemelham à braços dispostos ao longo de seu comprimento (Figura 2.7).

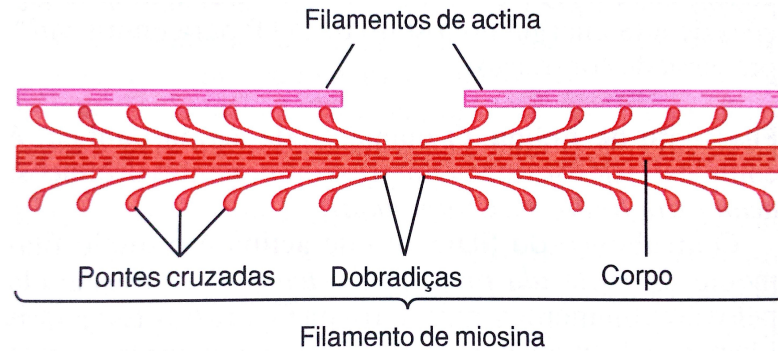


Figura 2.7: Detalhe para os braços, ou dobradiças, presentes no miofilamento de miosina com as pontes cruzadas nas extremidades (adaptado de Guyton e John E. Hall (2006)).

Estes braços possuem em sua extremidade estruturas denominadas pontes cruzadas. Estas pontes possuem uma afinidade com o miofilamento de actina e é por onde é realizada a ligação entre os dois miofilamentos. Entretanto, em condições normais, esta ligação, ou conexão, é inviabilizada pela presença de uma estrutura denominada tropomiosina. A tropomiosina circunda o miofilamento de actina de forma que a conexão entre as pontes cruzadas e os locais ativos da actina fique impossibilitada de ocorrer. Neste momento, entra o íon cálcio. No miofilamento de actina existem também estruturas denominadas troponina distribuídas ao longo de sua extensão (Figura 2.8).

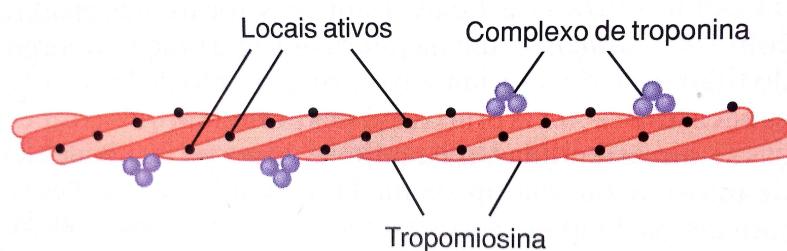


Figura 2.8: Miofilamento de actina em detalhe para os filamentos de tropomiosina, locais ativos e os complexos de troponina (adaptado de Guyton e John E. Hall (2006)).

Esta estrutura quando ligada ao íon cálcio desloca a tropomiosina de forma que os locais ativos do miofilamento de actina ficam expostos e aptos a se ligarem às pontes cruzadas. Uma vez ligados, ocorre então o deslizamento de um em relação ao outro e assim, o encurtamento do sarcômero. A Figura 2.9 ilustra o movimento de deslizamento

entre os miofilamentos de actina e miosina.

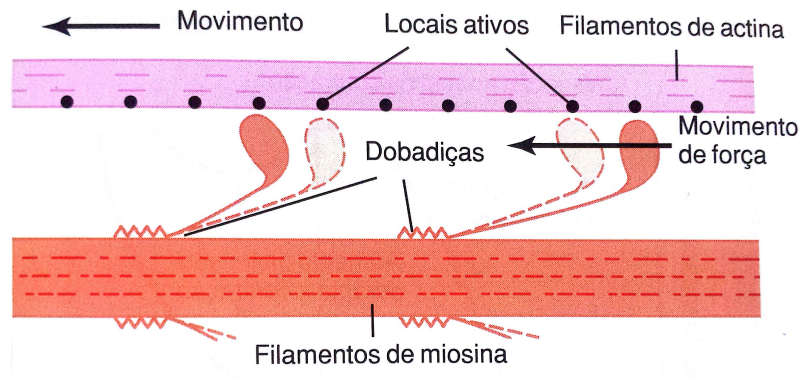


Figura 2.9: Mecanismo de “ir para diante” para contração dos músculos (adaptado de Guyton e John E. Hall (2006)).

Uma vez que o potencial transmembrânico volta aos níveis normais, a bomba de cálcio (SERCA) inicia o processo de retirada dos íons cálcios de dentro do citoplasma retornando-os para dentro do retículo sarcoplasmático. Com a diminuição dos níveis de cálcio intracelular consequentemente não ocorre ligação do mesmo com a troponina e assim os locais ativos voltam a ficar sobrepostos pela tropomiosina, impedindo assim a ligação dos miofilamentos.

Assim, a cada estímulo elétrico de um PA há um aumento da  $[Ca]_i$  e consequentemente uma contração dos cardiomiócitos e então do músculo cardíaco. A Figura 2.10 ilustra as interações entre o íon cálcio e as demais estruturas celulares e a comparação entre o PA, a  $[Ca]_i$  e a contração celular ao longo do tempo.

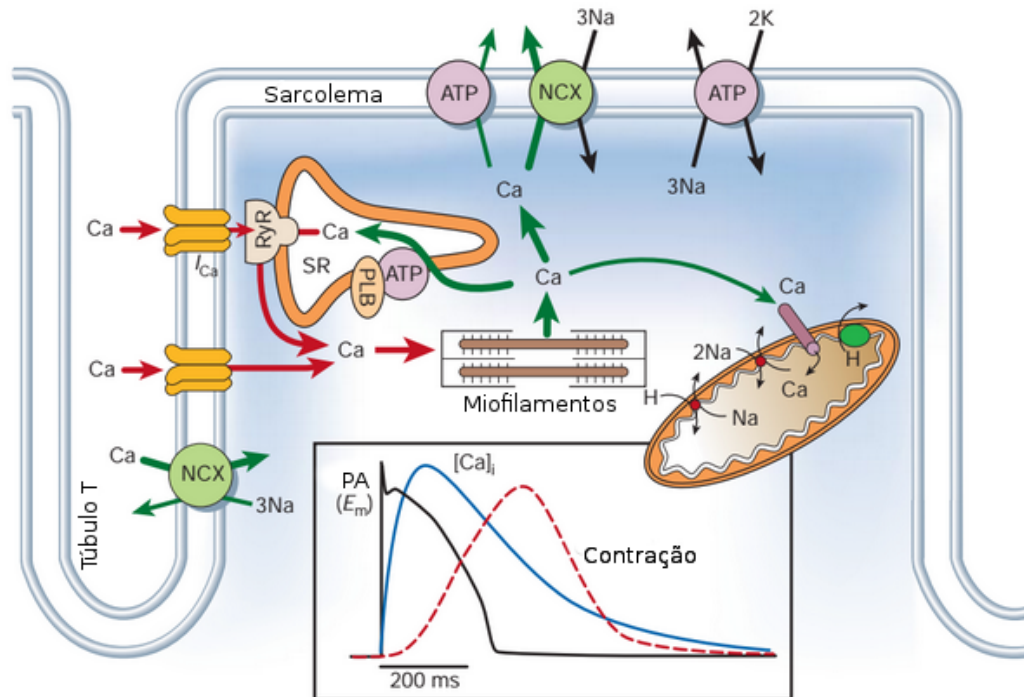


Figura 2.10: Dinâmica do íon cálcio durante a contração celular (adaptado de Bers (2002)).

#### 2.1.4 Hipertensão

A hipertensão é uma patologia que está diretamente associada à contração cardíaca. Esta doença é caracterizada pela elevada medida de pressão exercida pelo sangue nas paredes dos vasos sanguíneos. Um ser humano saudável, ou também classificado como normotenso, possui valores de 120 mmHg (milímetro de mercúrio) de pressão arterial sistólica (pressão que ocorre durante a sístole cardíaca) e 80 mmHg de pressão arterial diastólica (pressão que ocorre durante a fase de relaxamento do coração). Um indivíduo que possui valores de pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg ou pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg é considerado um indivíduo hipertenso.

Os grandes problemas da hipertensão são as alterações fisiológicas e patológicas que podem ocorrer devido à esta disfunção. Por exemplo, com a pressão sanguínea elevada, o coração passa a ter que exercer uma força maior para expelir o sangue através dos vasos e, como todo tecido muscular, com um aumento na força exercida pelo coração ocasiona uma hipertrofia muscular do órgão cardíaco. A Figura 2.11 ilustra esta mudança na morfologia

do coração.

## Hipertrofia Cardíaca

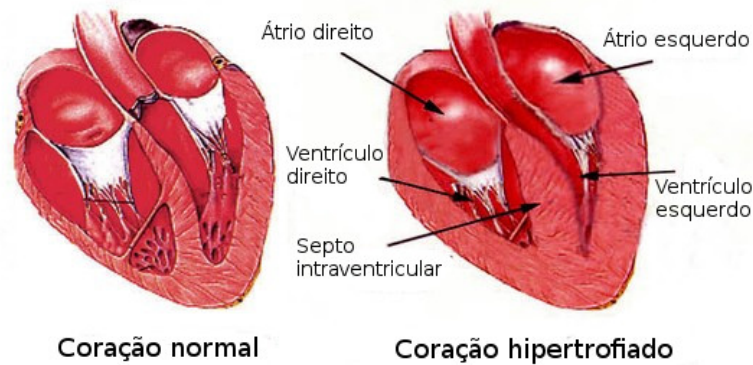


Figura 2.11: Diferenças morfológicas de um coração normal para um coração hipertrofiado (adaptado de lookfordiagnosis.com (2015)).

Este aumento de tamanho é uma resposta adaptativa do coração à hipertensão. Estudos presentes na literatura (McCrossan *et al.*, 2004; Carneiro-Júnior *et al.*, 2013; Arata *et al.*, 1999; Bishop *et al.*, 1979) mostram um grande esforço do meio científico em compreender a relação entre hipertensão e o órgão cardíaco. Em quase todos estes estudos, foram usados ratos de laboratórios como cobaias para os experimentos. Rato Espontaneamente Hipertenso (*Spontaneously Hypertensive Rat*, SHR), apresentado por Okamoto e Aoki (1963), é um modelo biológico de rato geneticamente modificado que possui pré-disposição a desenvolver a hipertensão.

A Figura 2.12 mostra uma comparação de potenciais de ação de células de origem do epicárdio e do endocárdio de ratos normotensos e hipertensos.

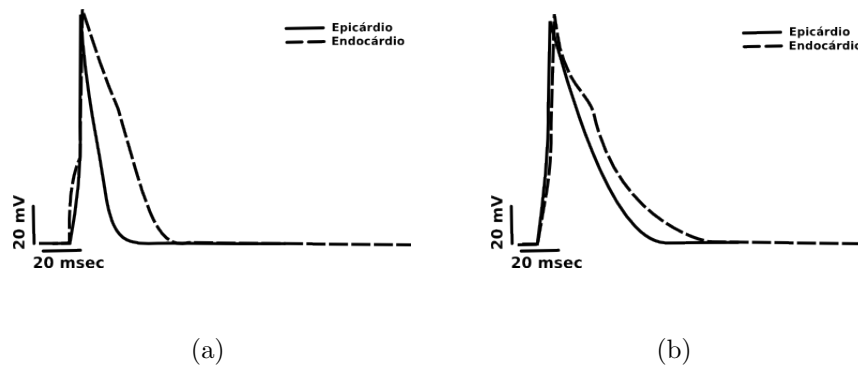


Figura 2.12: Comparação entre potenciais de ação de miócitos de ratos (a) normotensos e (b) hipertensos (adaptado de Roman-Campos *et al.* (2012)).

## 2.2 Modelagem Computacional

A geração e propagação de um PA envolve processos biofísicos complexos, e de natureza não-linear. Devido à esta complexidade, diversos modelos matemáticos/computacionais que modelam o PA têm se tornado uma importante ferramenta para um melhor entendimento e estudo destes complexos fenômenos da fisiologia cardíaca. O marco mais importante entre os estudos nesta área é o trabalho de Hodgkin e Huxley (1952), que desenvolveram o primeiro modelo quantitativo para o PA de um axônio gigante de lula.

### 2.2.1 Modelo de Hodgkin e Huxley (1952)

Atualmente existem diversos modelos matemáticos que descrevem a eletrofisiologia de diversas células em diferentes seres. O modelo de Hodgkin-Huxley foi o precursor deste tipo de estudo e o mais importante na área. O modelo leva em consideração o comportamento dos canais iônicos de sódio e os de potássio para modelar a eletrofisiologia da membrana do axônio gigante de lula. A Figura 2.13 mostra uma representação gráfica das estruturas presentes na célula modelada.



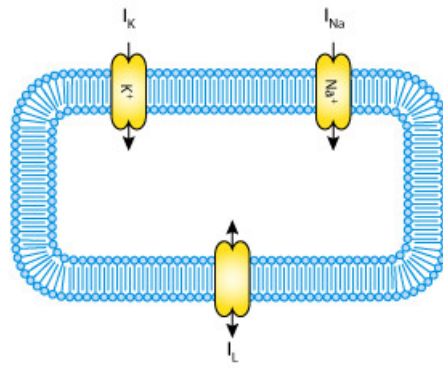


Figura 2.13: Representação gráfica de quais são as estruturas celulares modeladas pelo modelo de Hodgkin e Huxley (1952) (extraído de CellML (2015)).

Como foi apresentado na seção 2.1.2, um PA possui quatro etapas que formam seu ciclo. Durante a fase de despolarização, a membrana celular, através dos canais iônicos, torna-se muito permeável ao sódio permitindo que íons  $\text{Na}^+$ , presente em maior concentração no meio extracelular, se difundam para o meio intracelular. Assim, devido à este alto fluxo de íons  $\text{Na}^+$  para o interior da célula faz com que o diferencial transmembrânico atinja valores positivos. Na fase seguinte, a repolarização, os canais de potássio começam a se abrir ao passo que os canais de sódio começam a se inativar. Desta maneira, devido ao gradiente de concentração, ocorre uma rápida difusão de potássio em direção ao meio extracelular, o que restabelece o equilíbrio do diferencial transmembrânico. Esta súbita saída de íons  $\text{K}^+$  que ocorre na fase de repolarização pode fazer com que o diferencial transmembrânico atinja valores menores que os de repouso. Neste caso, a membrana é dita hiperpolarizada. A Figuras 2.14 mostra o PA reproduzido pelo modelo de Hodgkin-Huxley.

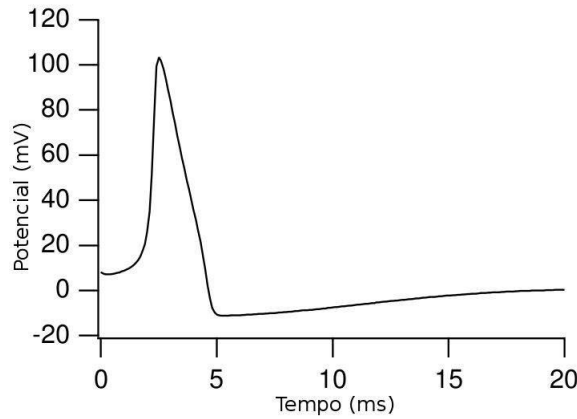


Figura 2.14: Potencial de ação reproduzido pelo modelo de Hodgkin e Huxley (adaptado de Keener e Sneyd (1998)).

Em Hille (2001), é apresentada uma formulação matemática para calcular correntes de diferentes íons que passam através da membrana do axônio e também o potencial transmembrânico. Este potencial,  $V_m$ , pode ser definido como sendo a diferença entre os potenciais intracelular e o extracelular e sua variação no tempo pode ser expressa por:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m}(I_m + I_{stim}) \quad (2.1)$$

onde  $C_m$  é a capacitância da membrana,  $I_m$  a corrente transmembrânica e  $I_{stim}$  é uma corrente de estímulo. A corrente transmembrânica do modelo Hodgkin-Huxley é dada por:

$$I_m = I_{Na} + I_K + I_l \quad (2.2)$$

sendo  $I_{Na}$  a corrente de sódio,  $I_K$  a corrente de potássio e  $I_l$  uma corrente de fuga (soma de diferentes correntes iônicas). As equações que descrevem as correntes são:

$$I_{Na} = g_{Na}(V_m - E_{Na}) \quad (2.3)$$

$$I_K = g_K(V_m - E_K) \quad (2.4)$$

$$I_l = g_l(V_m - E_l) \quad (2.5)$$

onde  $g_{Na}$ ,  $g_K$  e  $g_l$  são valores que representam a condutância de seus respectivos canais

iônicos e,  $E_{Na}$ ,  $E_K$  e  $E_l$  os potenciais de equilíbrio (potenciais de Nernst (Guyton e John E. Hall, 2006, p.50, 58)) associados a cada íon.

Neste modelo, assume-se que a condutância  $g_l$  é constante e as demais condutividades variam com tempo e são dependentes do potencial. Além disto, as concentrações iônicas, tanto do meio intra quanto o extracelular, são consideradas constantes, o que leva à potenciais de equilíbrio também constantes.

A condutividade do canal de sódio,  $g_{Na}$ , é dependente do tempo e do potencial, podendo ser representada como:

$$g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na} \quad (2.6)$$

onde  $\bar{g}_{Na}$  é a condutividade máxima de sódio,  $m$  é uma variável adimensional de ativação e  $h$  uma variável adimensional de inativação. As taxas dependentes do potencial  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_h$  e  $\beta_h$  controlam as variáveis de ativação e inativação:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (2.7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2.8)$$

A condutividade do canal de potássio,  $g_K$ , também depende do potencial e do tempo:

$$g_k = \bar{g}_K n^4 \quad (2.9)$$

onde  $\bar{g}_K$  representa a condutividade máxima de potássio e  $n$  é uma variável de estado adimensional controlada pelas taxas dependentes de potencial  $\alpha_n$  e  $\beta_n$ :

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (2.10)$$

As funções específicas  $\alpha$  e  $\beta$  propostas por Hodgkin e Huxley são:

$$\alpha_m = 0.1 \frac{25 - V_m}{\exp\left(\frac{25 - V_m}{10}\right) - 1}, \quad (2.11)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-V_m}{18}\right), \quad (2.12)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{-V_m}{20}\right), \quad (2.13)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V_m}{10}\right) + 1}, \quad (2.14)$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{10 - V_m}{\exp\left(\frac{10 - V_m}{10}\right) - 1}, \quad (2.15)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{-V_m}{80}\right). \quad (2.16)$$

A Figura 2.15 mostra o comportamento das condutividades  $g_{Na}$  e  $g_K$  durante a simulação de um PA gerada pelo modelo de Hodgkin e Huxley.

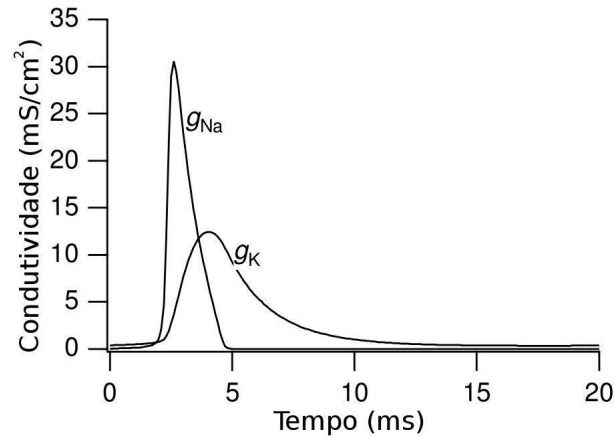


Figura 2.15: Variação das condutividades  $g_{na}$  e  $g_k$  do modelo de Hodgkin e Huxley durante um PA (adaptado de Keener e Sneyd (1998)).

### 2.2.2 Modelo de Pandit et al. (2001)

O modelo de Pandit *et al.* (2001) descreve o miócito do ventrículo esquerdo de ratos e é composto por 26 equações diferenciais ordinárias (EDOs). Neste modelo são apresentadas

diferentes formulações que simulam a atividade elétrica em miócitos tanto da região do epicárdio quanto do endocárdio. O modelo leva em consideração as concentrações intracelulares dos íons potássio ( $[K^+]_i$ ), sódio ( $[Na^+]_i$ ) e cálcio ( $[Ca^{2+}]_i$ ). A taxa de variação do potencial transmembrânico ( $V_m$ ) é modelado pela equação:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{1}{C_m}(I_{ion} + I_{stim}), \quad (2.17)$$

onde  $C_m$  é a capacitância da membrana,  $I_{ion}$  é definida como:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{CaL} + I_t + I_{ss} + I_f + I_{K1} + I_B + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{CaP} \quad (2.18)$$

sendo  $I_{Na}$  a corrente de sódio,  $I_{K1}$  e  $I_t$  e  $I_{ss}$  as correntes de potássio,  $I_f$  a corrente associada à fase de hiperpolarização,  $I_{CaL}$  a corrente de cálcio,  $I_B$  a corrente que representa pequenos “vazamentos” de íons através do sarcolema,  $I_{CaP}$  a corrente da bomba de cálcio presente no sarcoplasma,  $I_{NaK}$  a corrente da bomba de sódio-potássio,  $I_{NaCa}$  a corrente proveniente do trocador  $Na^+/Ca^{2+}$  e  $I_{stim}$  a corrente de estímulo. A Figura 2.16 mostra uma representação esquemática do miócito de rato modelado por Pandit *et al.* (2001).

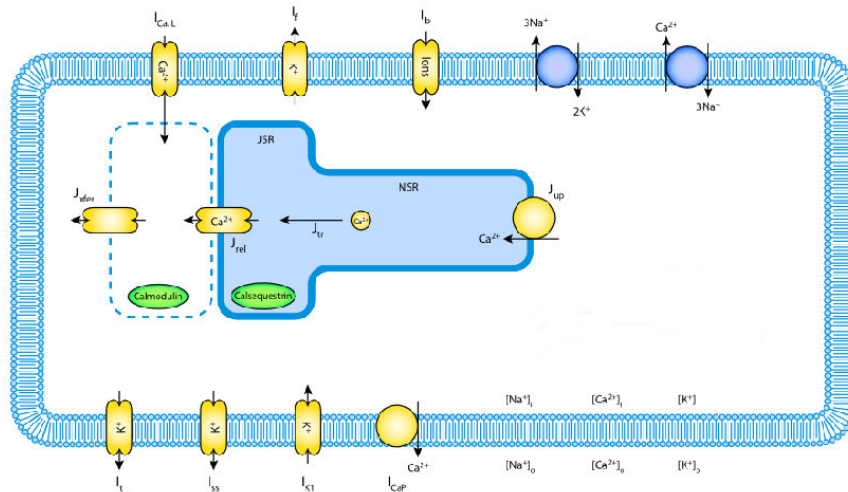


Figura 2.16: Representação esquemática do miócito de rato modelado por Pandit *et al.* (2001) (adaptado de CellML (2015)).

As concentrações intracelulares de sódio, potássio e cálcio ( $[Na^+]_i$ ,  $[K^+]_i$ ,  $[Ca^{2+}]_i$ ) são

modeladas usando as seguintes EDO's:

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_{BNa} + 3I_{NaCa} + 3I_{NaK} + 3I_{f,Na}}{V_{Myo}F}, \quad (2.19)$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = -\frac{I_{ss} + I_{BK} + I_t + I_{K1} + I_{f,K} - 2I_{NaK}}{V_{Myo}F}, \quad (2.20)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = \beta_i \left\{ J_{xfer} - J_{up} - J_{trpn} - (I_{BCa} - 2I_{NaCa} + I_{CaP}) \frac{1.0}{V_{Myo}F} \right\} \quad (2.21)$$

onde  $I_{B\bullet}$  são parcelas da corrente  $I_B$  associada ao íon  $\bullet$ ,  $I_{f,\bullet}$  são parcelas da corrente  $I_f$  associadas ao íon  $\bullet$ ,  $V_{Myo}$  é o volume do mioplasma,  $F$  é a constante de Faraday,  $\beta_i$  uma função associada à concentração de calmodulina no mioplasma,  $J_{xfer}$  é o fluxo de cálcio que sai do retículo sarcoplasmático e vai para o citoplasma,  $J_{up}$  é o fluxo de cálcio recapturado pela bomba SERCA2a e  $J_{trpn}$  é o fluxo de cálcio livre que se associa à troponina.

Um ponto importante de se destacar nas formulações de cálcio intracelular do modelo de Pandit *et al.* (2001) é que, como o modelo não considera a existência do sarcômero no interior da célula, este usa apenas uma concentração intracelular de cálcio global. Modelos mais atuais, como por exemplo o de Mullins e Bondarenko (2013) que simula a eletrofisiologia e também a contração mecânica de miócitos cardíacos de camundongos, já consideram um subcompartimento onde está inserido o sarcômero. Assim, neste subcompartimento, há uma concentração de cálcio diferente da concentração de cálcio global. O uso destes subcompartimentos influenciam diretamente a contração celular simulada por cada modelo. A Figura 2.17 mostra os esquemas dos modelos de Pandit *et al.* (2001) e Mullins e Bondarenko (2013) com os subcompartimentos considerados em suas respectivas formulações.

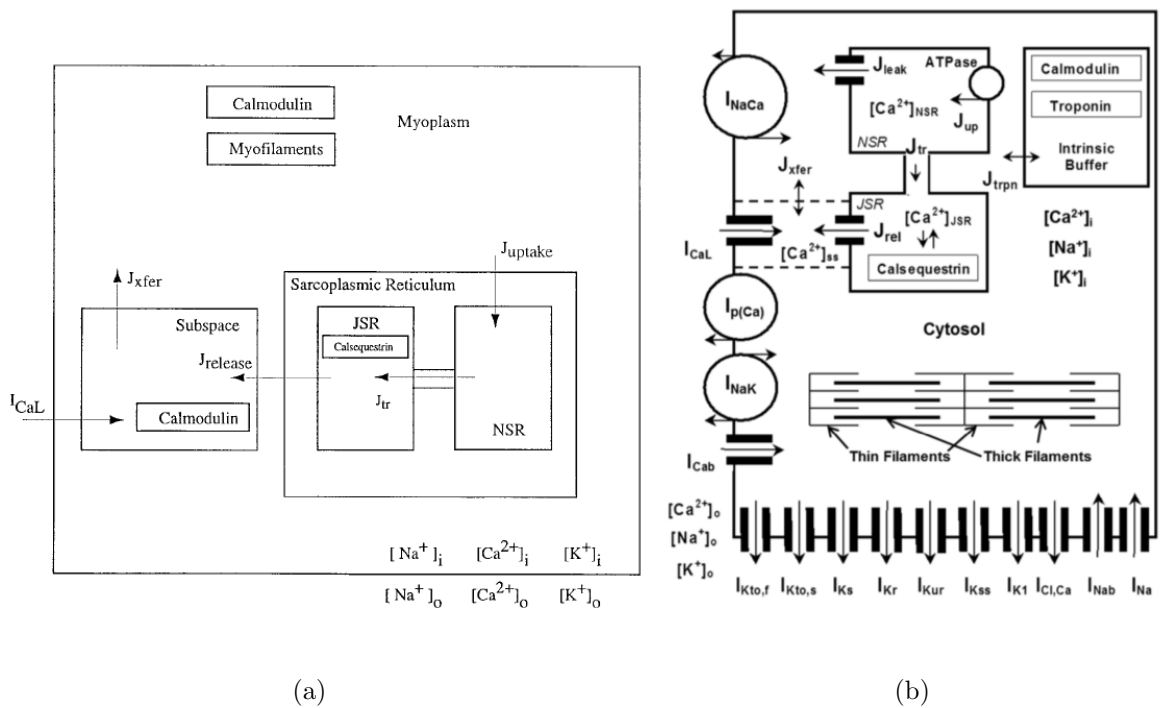


Figura 2.17: Representação esquemática dos modelos (a) de Pandit *et al.* (2001) e (b) de Mullins e Bondarenko (2013) onde é possível observar a compartimentação do meio intracelular.

É importante destacar que toda a formulação envolvendo o  $[Ca]_i$ , e também os parâmetros associados à esta medida, foram adaptadas de um modelo para cão.

Para descrever de maneira diferente as células de origem do epicárdio ou do endocárdio, o modelo de Pandit *et al.* (2001) usa diferentes valores em alguns de seus parâmetros. A Tabela 2.1 mostram estas diferenças.

	Epicárdio	Endocárdio
$g_{Na}$	$0.8 \mu S$	$1.064 \mu S$
$g_t$	$0.035 \mu S$	$0.0162645 \mu S$
$\tau_s$	$0.35e^{-((V+70.0)/15.0)^2} + 0.035$	$0.55e^{-((V+70.0)/25.0)^2} + 0.049$
$\tau_{s_{slow}}$	$3.7e^{-((V+70.0)/30.0)^2} + 0.035$	$3.3e^{-((V+70.0)/30.0)^2} + 0.049$
$a$	0.886	0.583
$b$	0.114	0.417

Tabela 2.1: Valores e expressões usadas pelo modelo de Pandit *et al.* (2001) para simular células de origem do epicárdio e do endocárdio.  $g_{\bullet}$  são as condutividades máximas das correntes  $I_{\bullet}$ ,  $\tau_{*}$ ,  $a$  e  $b$  são parâmetros associados à equações relacionadas à dinâmica temporal das correntes.

Uma descrição completa do modelo pode ser encontrada em Pandit *et al.* (2001).

A Figura 2.18 mostra o potencial de ação gerado pelo modelo e a Figura 2.19 mostra o transiente da  $[Ca]_i$  ao longo do tempo.

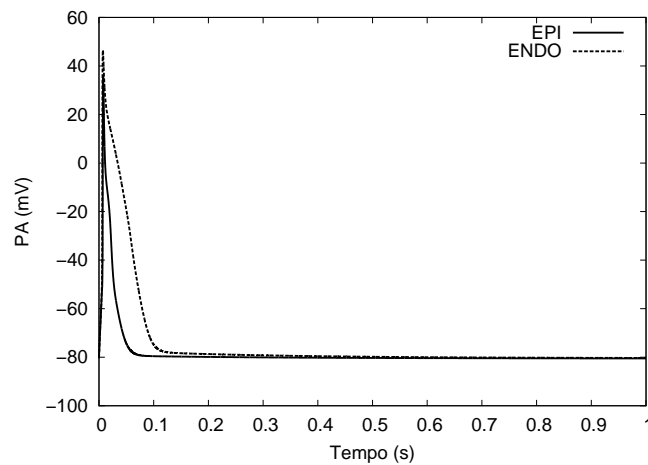


Figura 2.18: Potencial de ação de células do epicárdio (linha cheia) e do endocárdio (linhas tracejadas) gerado pelo modelo de Pandit *et al.* (2001).



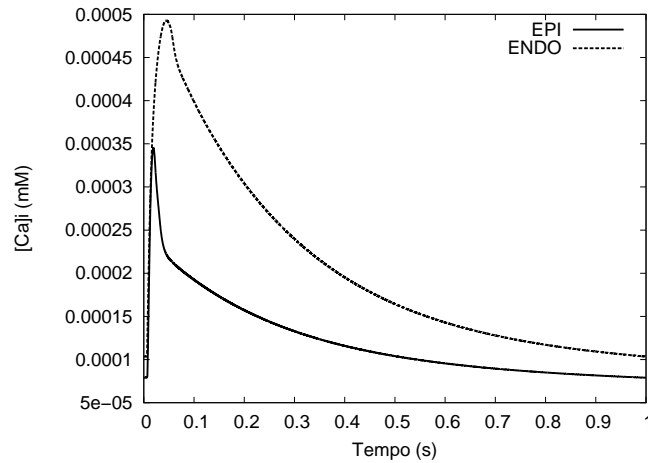


Figura 2.19: Transiente da concentração intracelular de cálcio ( $[Ca^{2+}]_i$ ) simulado pelo modelo de Pandit *et al.* (2001).

### 2.2.2.1 Interação $Ca^{2+}$ -Troponina

No modelo de Pandit *et al.* (2001), a troponina é modelada em duas frações onde a diferença entre estas é a afinidade de cada uma com os íons cálcio. Assim, a concentração de cálcio ligado à cada uma destas frações é dada da seguinte forma:

$$\frac{d[CaTrop_H]}{dt} = k_{htrpn}^+[Ca]_i([HTRPN_{tot}] - [CaTrop_H]) - k_{htrpn}^-[CaTrop_H] \quad (2.22)$$

$$\frac{d[CaTrop_L]}{dt} = k_{ltrpn}^+[Ca]_i([LTRPN_{tot}] - [CaTrop_L]) - k_{ltrpn}^-[CaTrop_L], \quad (2.23)$$

onde  $[CaTrop_H]$  é a concentração de cálcio ligado à porção de troponina de alta afinidade,  $[CaTrop_L]$  é a concentração de cálcio ligado à porção de troponina de baixa afinidade,  $k_{\bullet trpn}^+$  são as taxas de ligação entre o cálcio e as respectivas frações de troponina,  $k_{\bullet trpn}^-$  são as taxas de desligamento entre o cálcio e as respectivas frações de troponina e  $[\bullet]_{tot}$  é a concentração total de cálcio ligada as respectivas frações de troponina.

### 2.2.3 Modelo de Rice et al. (2008)

Uma outra abordagem da modelagem matemática, quando se diz respeito ao órgão cardíaco, é a modelagem do fenômeno mecânico exercido pelos cardiomiócitos durante

a contração. O modelo de Rice *et al.* (2008) foi desenvolvido para simular esta atividade de contração das células cardíacas.

A ativação do modelo é baseada no transiente intracelular de cálcio que, como apresentado na seção 2.1.3, é um dos principais agentes responsáveis pela contração celular. Outro ponto que o modelo apresenta é a possibilidade de simular diferentes cenários biológicos (incluindo diferentes animais) bastando alterar alguns de seus parâmetros. Um exemplo da versatilidade do modelo de Rice *et al.* (2008) é que ele possui um parâmetro diretamente associado à temperatura a ser considerada durante as simulações e outro relacionado também ao tamanho do sarcômero da célula a ser simulada.

### 2.2.3.1 Interação $Ca^{2+}$ -Troponina

No modelo de Rice *et al.* (2008), assim como no modelo de Pandit *et al.* (2001), são consideradas duas frações de sítios de troponina: as de alta afinidade e as de baixa afinidade. As formulações são semelhantes às propostas no modelo de Pandit *et al.* (2001). As equações que modelam esta interação são:

$$\frac{dCaTrop_H}{dt} = k_{onT}[Ca]_i(1 - CaTrop_H) - k_{offHT}CaTrop_H \quad (2.24)$$

$$\frac{dCaTrop_L}{dt} = k_{onT}[Ca]_i(1 - CaTrop_L) - k_{offLT}CaTrop_L, \quad (2.25)$$

onde  $CaTrop_H$  é a concentração de cálcio ligado à porção de troponina de alta afinidade,  $CaTrop_L$  é a concentração de cálcio ligado à porção de troponina de baixa afinidade,  $k_{onT}$  é a taxa de ligação entre o cálcio e troponina (a mesma é usada para troponina de baixa ou de alta afinidade),  $k_{off\bullet T}$  são as taxas de desligamento entre o cálcio e as respectivas frações de troponina.

Uma proposta do modelo de Rice *et al.* (2008) que não está presente no modelo de Pandit *et al.* (2001), é separar artificialmente a concentração de troponina com cálcio ligado, que está relacionada com a ativação dos filamentos, e a concentração de troponina com cálcio ligado aparente, que é sentida pela célula ou que de fato altera a concentração de cálcio intracelular global. Segundo os autores, esta separação se fez necessária para que as

relações entre a força exercida pela célula e a concentração intracelular de cálcio pudessem ser melhor aproximadas por um modelo de equações diferenciais ordinárias. Desta forma, a concentração de cálcio que se liga à troponina sentida pela célula é simulada pela variável  $Trop_{Apparent}$ .

### 2.2.3.2 Ciclo das pontes cruzadas

Para simular as pontes cruzadas, o modelo usa uma máquina de estados com quatro estados:  $N_{XB}$ , estado onde as pontes cruzadas não conseguem se formar devido à presença do filamento de tropomiosina;  $P_{XB}$ , estado onde a tropomiosina está ligada à íons de cálcio e possibilitando assim a interação da cabeça da miosina com a actina;  $XB_{PreR}$ , estado onde os filamentos estão fortemente ligados em uma posição de pré-rotação; e  $XB_{PostR}$ , estado onde os filamentos estão fortemente ligados em uma posição de pós-rotação da cabeça da miosina. A Figura 2.20 ilustra estes estados e a relação entre eles.

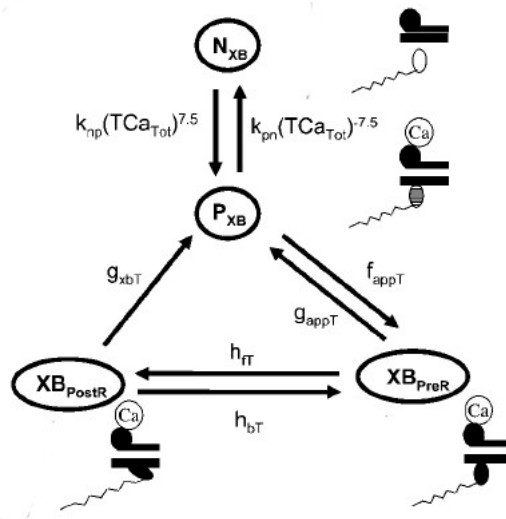


Figura 2.20: Esquema de estados para a modelagem da interação entre as moléculas de miosina e actina (adaptado de Rice *et al.* (2008)).

Mais detalhes sobre as equações e hipóteses sobre esta modelagem podem ser verificados em Rice *et al.* (2008).

### 2.2.3.3 Transiente intracelular de cálcio

O modelo de Rice *et al.* (2008) não possui uma formulação para simular o transiente da  $[Ca]_i$ . Para isto, é usado uma equação algébrica para gerar os valores de cálcio ao longo do tempo. Esta característica é interessante e mostra a predisposição do modelo a acoplamento com outros que, em suas formulações, simulam este transiente. Em Rice *et al.* (2008) é usada a seguinte equação para modelar a  $[Ca]_i$  ao longo do tempo:

$$[Ca]_i(t) = \left( \frac{Ca_{amplitude} - Ca_{diastolico}}{\beta} \right) \left( \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right) - \exp\left(-\frac{t}{\tau_2}\right) \right) + Ca_{diastolico}, \quad (2.26)$$

onde  $Ca_{diastolico}$  é o valor mínimo da concentração intracelular de cálcio durante a diástole,  $Ca_{amplitude}$  é o valor máximo da concentração intracelular de cálcio durante a contração,  $\tau_1$  e  $\tau_2$  são constantes relacionadas com o tempo e  $\beta$  a seguinte equação:

$$\beta = \left( \frac{\tau_1}{\tau_2} \right)^{-1/(\frac{\tau_1}{\tau_2}-1)} - \left( \frac{\tau_1}{\tau_2} \right)^{-1/(1-\frac{\tau_2}{\tau_1})}. \quad (2.27)$$

A Figura 2.21 mostra a variação da  $[Ca]_i$  gerada pelo modelo de Rice *et al.* (2008) pela equação 2.26.

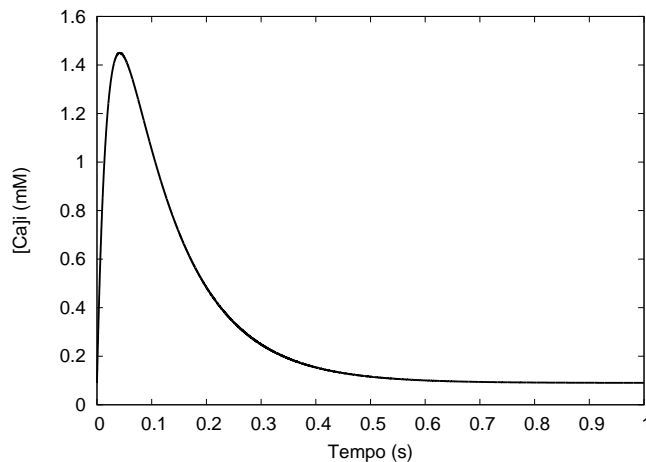


Figura 2.21: Transiente intracelular de cálcio usado pelo modelo de Rice *et al.* (2008) usando  $Ca_{amplitude}$  igual a 1.45.

A Figura 2.22 mostra os valores do tamanho do sarcômero ao longo do tempo simulado

pelo modelo de Rice *et al.* (2008) para diferentes valores de  $Ca_{amplitude}$ . Estes resultados são referentes à simulação de uma contração de um cardiomiócito de rato à 22.5°C.

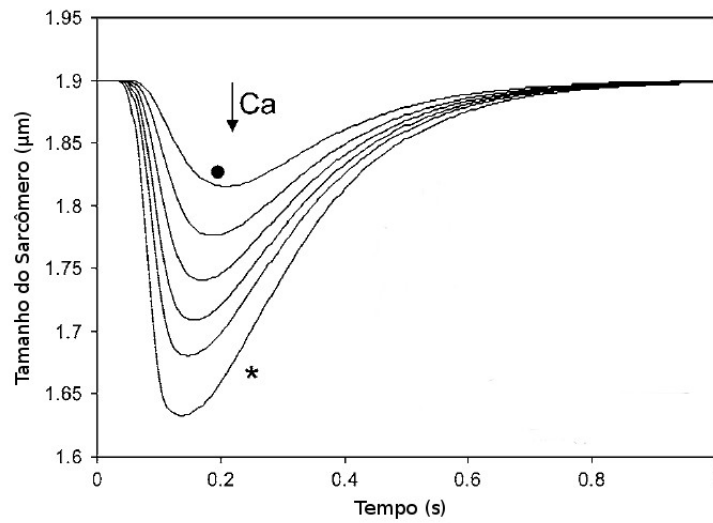


Figura 2.22: Contração mecânica simulada pelo modelo de Rice *et al.* (2008) para  $Ca_{amplitude}$  igual a 1.45 (\*), 1.25, 1.05, 0.95 e 0.85 (●)  $\mu M$  (adaptado de Rice *et al.* (2008)).

## 3 Métodos

Neste trabalho foram simulados dois grupos biológicos: ratos normotensos (Controle) e ratos espontaneamente hipertensos (SHR). A implementação do modelo e todos os códigos auxiliares foi feita usando a linguagem C++. O modelo computacional foi obtido de CellML (2015) e passado para a linguagem C++ através do sistema AGOS (2015). A resolução numérica do modelo foi implementada usando o método numérico Euler Explícito. A fim de obter os resultados do modelo em estado estacionário, os dados simulados apresentados foram obtidos após 10 segundos de simulação com frequência de pulso de 1Hz.

### 3.1 Dados experimentais

Com o intuito de avaliar os resultados gerados pela execução do modelo proposto e também realizar uma análise sobre as patologias causadas pela hipertensão, foram obtidos dados experimentais da literatura. As seguintes características fisiológicas de um miócito cardíaco foram observadas:

- Potencial de Ação
  - Duração do PA do pico à 10% da repolarização (ms):  $DPA_{10}$
  - Duração do PA do pico à 25% da repolarização (ms):  $DPA_{25}$
  - Duração do PA do pico à 50% da repolarização (ms):  $DPA_{50}$
  - Duração do PA do pico à 75% da repolarização (ms):  $DPA_{75}$
  - Duração do PA do pico à 90% da repolarização (ms):  $DPA_{90}$

A Figura 3.1 ilustra estas medida em um PA hipotético.

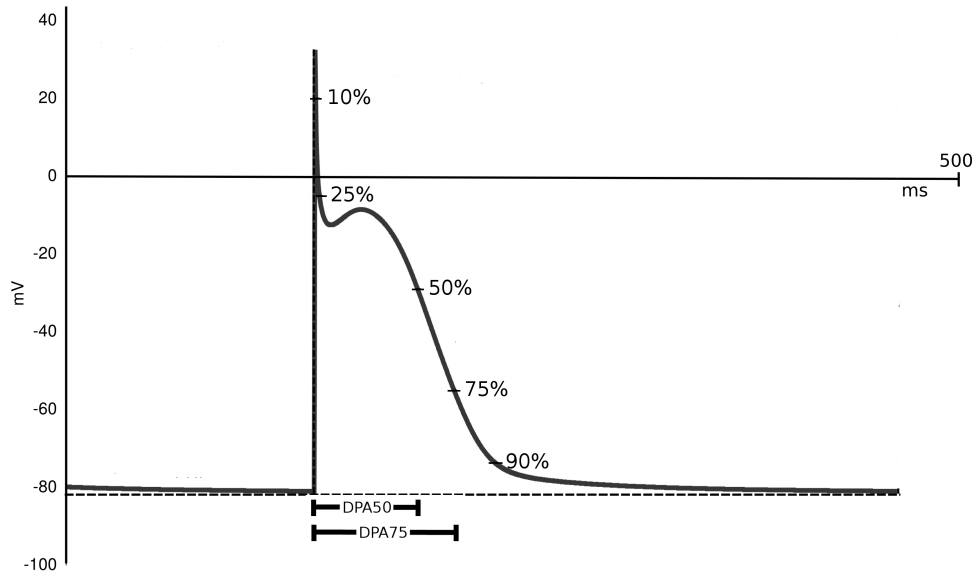


Figura 3.1: Medidas de potencial de ação usadas neste trabalho.

- Transiente intracelular de Cálcio
  - Valor máximo de pico ( $\mu\text{M}$ ):  $Ca_{Pico}$
  - Tempo para atingir o pico (ms):  $Ca_{TPico}$
  - Tempo entre o pico do transiente à 50% de decaimento (ms):  $Ca_{T50}$

A Figura 3.2 ilustra estas medidas em um transiente intracelular de cálcio.

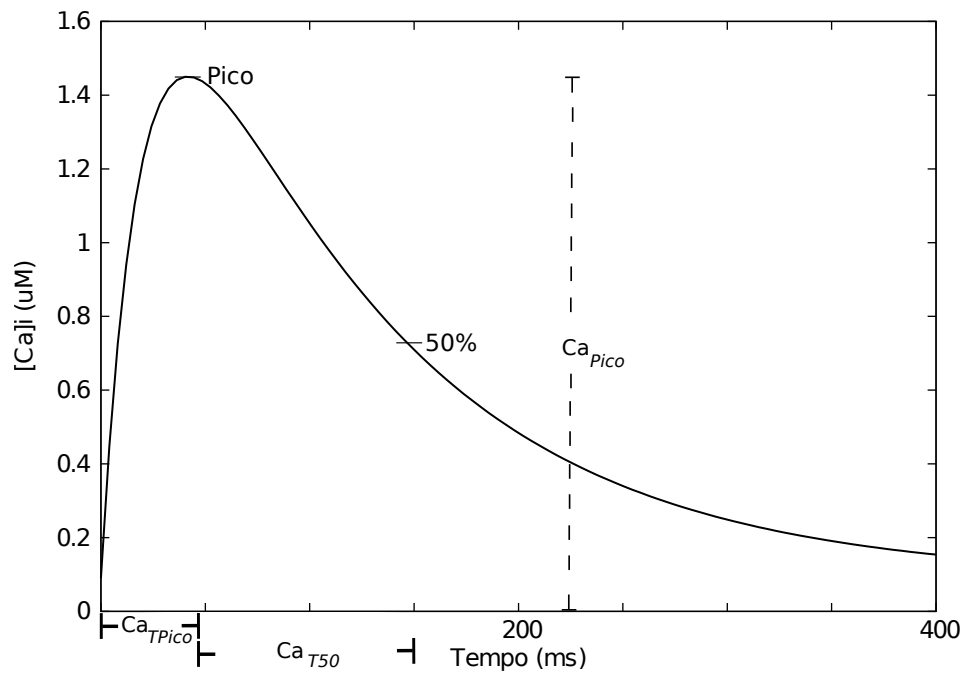


Figura 3.2: Medidas de um transiente intracelular de cálcio usadas neste trabalho.

- Contratilidade celular

- Encurtamento relativo do célula (% do comprimento celular em repouso):

$$\%Enc$$

- Tempo para atingir o pico (ms):  $Enc_{TPico}$

- Tempo entre o pico da contração à 50% de diminuição (ms):  $Enc_{T50}$

A Figura 3.3 ilustra estas medidas em um encurtamento de um sarcômero.



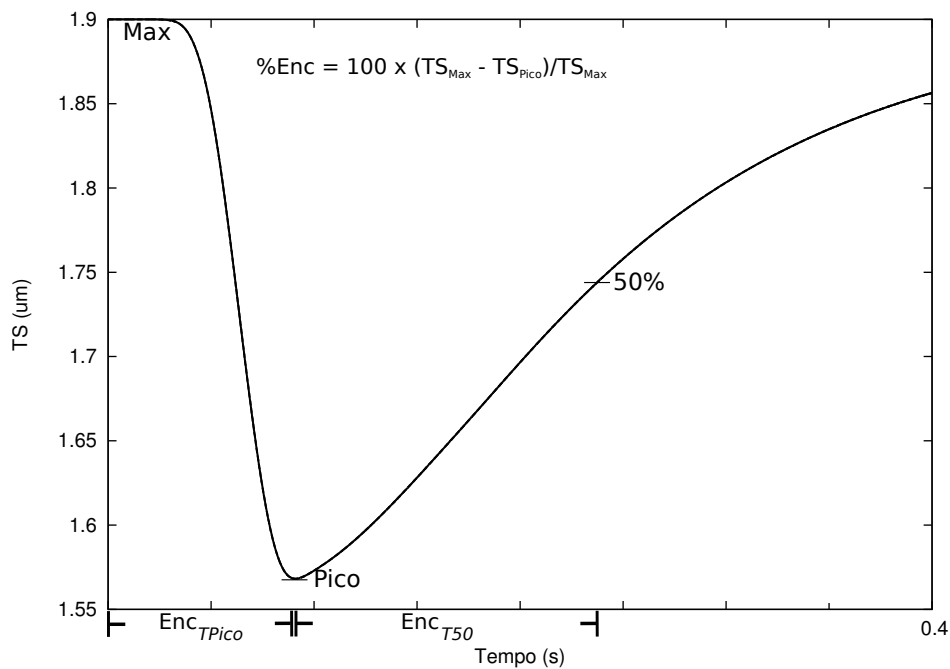


Figura 3.3: Medidas de contratilidade celular usadas neste trabalho.

Neste trabalho foram considerados os dados experimentais obtidos de duas fontes: McCrossan *et al.* (2004) - Experimento 1 - e dados fornecidos pelo Laboratório de Biologia do Exercício (BioEx) do departamento de Educação Física (DES) da Universidade Federal de Juiz de Fora - Experimento 2 - (dados parcialmente publicados). Em Experimento 1, foram feitas análises usando ratos da linhagem Wistar-Kyoto e em Experimento 2 foram usados ratos da linhagem Wistar. Os valores apresentados são resultados de experimentos realizados em miócitos de ratos normotensos e hipertensos que, em ambos artigos, foram realizados aplicando estímulos com frequência de 1Hz em temperatura ambiente.

No apêndice A são apresentados os valores experimentais usados como referência neste trabalho.

## 3.2 Modelo Padit-Rice (PR)

A fim de estudar o miócito de rato normotenso e também com hipertensão, este trabalho propõe um novo modelo computacional resultado de um acoplamento de dois modelos presentes na literatura. O modelo de Pandit *et al.* (2001) que simula a eletrofisiologia

cardíaca de um rato considerando dinâmica de íons  $Ca$ ,  $K$  e  $Na$  e o de Rice *et al.* (2008), que simula a contração de cardiomiócitos de rato. Desta forma, um acoplamento entre estes dois modelos possibilita um estudo mais completo e detalhado sobre as funções destas células e as relações entre as atividades elétricas e mecânicas que ocorrem durante uma contração celular.

Em Rice *et al.* (2008), o transiente intracelular de cálcio é uma equação algébrica elaborada para modelos não patológicos, assim, este modelo pode não se ajustar ou adequar em estudos com patologias, como é o caso de estudos com SHR. Desta forma, o acoplamento entre os modelos de Pandit *et al.* (2001) e Rice *et al.* (2008) surge como uma opção a fim de que cada modelo seja um complemento ao outro. Este acoplamento possibilita um estudo mais completo sobre as funções do miócito cardíaco e ainda permite estudar as relações entre as atividades elétricas da célula com a atividade mecânica, exercidas durante a contração.

O acoplamento proposto ocorreu através de duas vias: a primeira é o uso da  $[Ca]_i$  gerada pelo modelo de Pandit *et al.* (2001) para substituir a equação algébrica usada em Rice *et al.* (2008); e a segunda é a substituição das equações que modelam a interação entre o cálcio intracelular e a troponina em Pandit *et al.* (2001) pelas usadas em Rice *et al.* (2008).

A primeira via de acoplamento é realizada usando a informação acerca do cálcio intracelular modelado em Pandit *et al.* (2001), corrigida por um fator de acoplamento, como concentração de cálcio usada no modelo de Rice *et al.* (2008). Assim:

$$[Ca]_i^R = \alpha [Ca]_i^P \quad (3.1)$$

onde  $\alpha$  é o fator de acoplamento, que será discutido adiante,  $[Ca]_i^R$  é a concentração intracelular de cálcio vista pelo modelo de Rice *et al.* (2008) e  $[Ca]_i^P$  é a concentração intracelular de cálcio vista pelo modelo de Pandit *et al.* (2001).

Já a segunda via, ou *feedback*, ocorre usando as formulações do modelo de Rice *et al.* (2008) que simulam a interação do íon cálcio com a troponina aparente (fração da dinâmica de interação entre os íons cálcio e a troponina que realmente é sentida pela

célula) substituindo a formulação feita para a variável  $CaTrop_L$  presente no modelo de Pandit *et al.* (2001). Optou-se por substituir esta variável do modelo de Pandit *et al.* (2001) pois esta, junto com a variável  $CaTrop_H$ , modelam o fluxo de cálcio que se liga ou se desliga da troponina. A escolha desta variável especificamente foi feita baseada no fato de que esta possui um fluxo consideravelmente maior se comparada com a variável relacionada à interação do íon cálcio com a troponina de alta afinidade. Ou seja, a variável  $CaTrop_L$  possui uma maior expressão nos resultados da  $[Ca]_i$  simulada pelo modelo de Pandit *et al.* (2001).

Esta substituição é interessante pois o modelo de Rice *et al.* (2008) se propõe a simular de forma mais detalhada a interação entre os íons cálcio e a troponina se comparado ao modelo de Pandit *et al.* (2001). Este tipo de acoplamento é usado também em Campbell *et al.* (2008). Desta forma, a formulação de Pandit *et al.* (2001) para a variável  $CaTrop_L$ , que representa a quantidade de cálcio ligado à troponina de baixa afinidade, se torna:

$$\frac{d[CaTrop_L]}{dt} = \frac{1}{\alpha} \times [LTRPN]_{tot} \times \frac{dTropAparente}{dt} \quad (3.2)$$

onde  $\alpha$  é o fator de acoplamento,  $[LTRPN]_{tot}$  é a concentração total de sítios de troponina de baixa afinidade e  $TropAparente$  é a variável que simula a quantidade de cálcio que se liga à troponina aparente simulada pelo modelo de Rice *et al.* (2008). A Figura 3.4 apresenta um esquema onde pode ser visto a participação de cada modelo para simular o miócito como um todo.

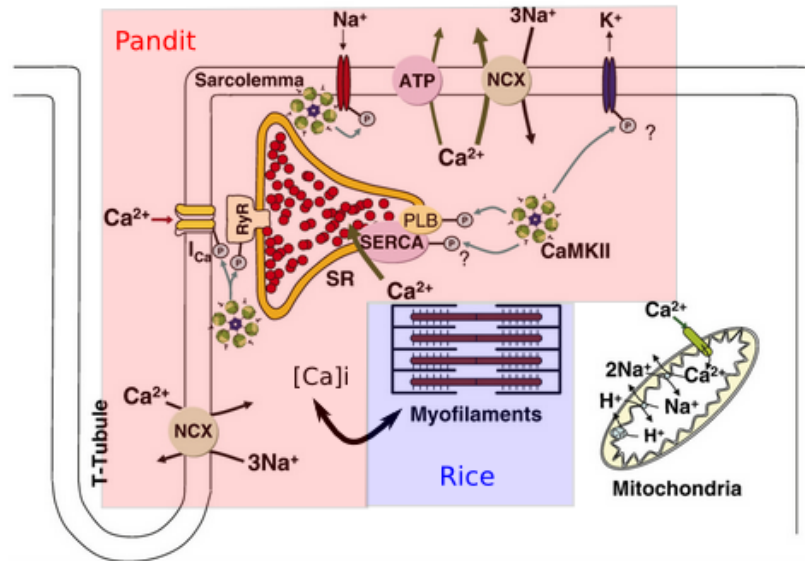


Figura 3.4: Representação esquemática de quais estruturas do cardiomiócitos o modelo de Pandit *et al.* (2001) e de Rice *et al.* (2008) simulam (adaptado de Maier e Bers (2007)).

### 3.2.1 Fator de acoplamento

Um fator de acoplamento pode ser usado na necessidade de se ter uma interface entre dois modelos devido à incompatibilidade de algumas variáveis entre estes. Neste trabalho, os modelos acoplados, Pandit *et al.* (2001) e o de Rice *et al.* (2008), possuem uma considerável diferença nos valores de amplitude do transiente intracelular de cálcio. A Figura 3.5 mostra as curvas da concentração intracelular de cálcio dos modelos de Pandit *et al.* (2001) e Rice *et al.* (2008).

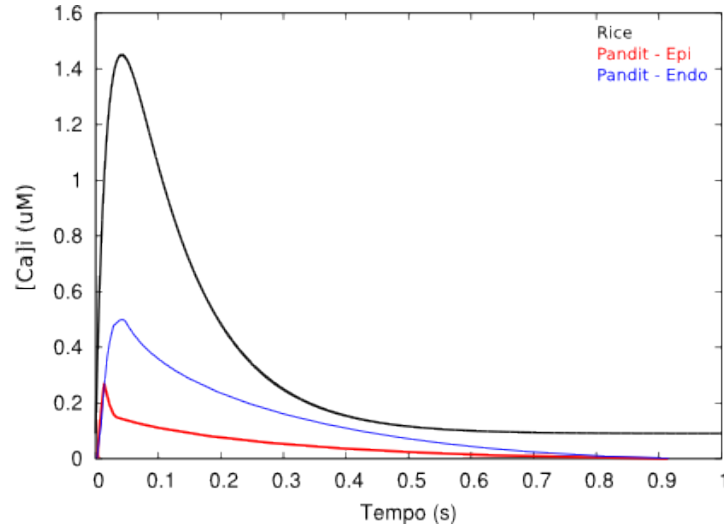


Figura 3.5: Curvas do transiente da concentração intracelular de cálcio dos modelos de Pandit *et al.* (2001) e de Rice *et al.* (2008).

Destá forma, o acoplamento entre estes dois modelos usando esta variável faz necessário um fator de acoplamento para que esta diferença seja amenizada e então que estes valores sejam compatíveis para os dois modelos. Neste caso, esta interface pode ser considerada sem comprometer significativamente os resultados, pois a maioria dos experimentos para a obtenção dos níveis de  $[Ca]_i$  fazem uso de substâncias fluorescentes que indicam a presença de cálcio através da luz emitida. Destá forma, os valores exatos da concentração de cálcio, e assim também a concentração de pico que ocorre durante um PA, é uma medida feita de forma indireta que pode variar dependendo da substância usada no experimento.

Observando a relação entre os valores do transiente da  $[Ca]_i$  dos dois modelos, foi adotado neste trabalho um fator de acoplamento  $\alpha = 2$ . Assim:

$$[Ca]_i^R = 2 \times [Ca]_i^P \quad (3.3)$$

$$\frac{dCaTrop_L}{dt} = \frac{1}{2} \times [LTRPN]_{tot} \times \frac{dTropAparente}{dt} \quad (3.4)$$

onde  $[Ca]_i^R$  é a concentração intracelular de cálcio vista pelo modelo de Rice *et al.* (2008),  $[Ca]_i^P$  é a concentração intracelular de cálcio vista pelo modelo de Pandit *et al.* (2001),  $CaTrop_L$  é a concentração de cálcio associada à troponina de baixa afinidade vista pelo modelo de Pandit *et al.* (2001),  $[LTRPN]_{tot}$  é a concentração total de sítios de troponina

de baixa afinidade e  $TropAparente$  é a concentração de cálcio aparente calculado pelo modelo de Rice *et al.* (2008).

### 3.3 Simulação de alterações fisiológicas causadas pela hipertensão em SHR

Para o estudo da hipertensão em SHR, o modelo desenvolvido foi reconfigurado (PR-SHR) para reproduzir as alterações observadas no potencial de ação, no transiente intracelular de cálcio e na contratilidade celular relatadas na literatura.

Neste trabalho, foram implementadas mudanças no modelo para reproduzir o cenário hipertenso de acordo com observações apresentadas na literatura. Foram feitas as seguinte mudanças nos modelo originais:

- uma diminuição de 35% na densidade da corrente  $Ca^{2+}$ -independente transiente de saída,  $I_t$ , tanto para as células da região do epicárdio quanto as do endocárdio (Cerbai *et al.*, 1994a);
- uma redução de 16.5% na atividade da bomba SERCA2a tanto para as células da região do epicárdio quanto para as do endocárdio (Arata *et al.*, 1999);
- um aumento de 34% e 40% no volume da célula para células da região do epicárdio e do endocárdio, respectivamente (McCrossan *et al.*, 2004);
- um aumento de 21% e 22% na capacitância da célula,  $C_m$ , para células da região do epicárdio e do endocárdio, respectivamente;
- um aumento de 21% e 22% nas condutividades máximas das correntes  $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{ss}$ ,  $I_{K1}$  e  $I_f$ .

As alterações na capacitância apresentadas acima foram estimadas levando em consideração um aumento na área superficial da célula causado pela hipertrofia. Para isto, foi considerado que uma célula pode ser modelada por um cilindro. Assim, com as medidas de comprimento e diâmetro da célula, obtidas em McCrossan *et al.* (2004), foi possível

fazer a estimativa de variação da área superficial de dois cilindros representando células normotensas e células hipertensas. Esta variação foi utilizada como variação do valor da capacitância das células simuladas pelo modelo PR-SHR, visto que a área superficial está diretamente associada à capacitância da célula.

Já a modificação nas condutividades máximas das correntes  $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{ss}$ ,  $I_{K1}$  e  $I_f$ , foi feita baseada em resultados de estudos experimentais (Cerbai *et al.*, 1994a,b; Li e Jiang, 2000) que mostram que, em miócitos cardíacos de SHR, não há alterações nos valores da densidade destas correntes, onde densidade é a razão da corrente pela capacitância da célula. Assim, para manter esta mesma razão e levando em consideração um aumento no valor da capacitância, este mesmo aumento foi aplicado nas condutividades das corrente supra mencionadas.

### 3.4 Análise de sensibilidade

Nos dados experimentais considerados há algumas divergências consideráveis. Em Experimento 1, os dados obtidos de ratos hipertensos mostram um aumento no valor de  $Ca_{Pico}$  em relação aos valores de ratos normotensos. Já em Experimento 2, é mostrado uma diminuição deste mesmo valor. Outra diferença está no valor de  $\%Enc$ . Em Experimento 1 este valor tem um significativo aumento em ratos hipertensos enquanto que em Experimento 2 há uma diminuição do mesmo.

Além disto, estudos recentes (Brunet *et al.*, 2004; Weber dos Santos *et al.*, 2009) mostram que existem diferenças consideráveis entre miócitos retirados da região do apex e miócitos retirados da base do ventrículo esquerdo. Uma destas diferenças está relacionada aos canais de potássio. É mostrado que em células de origem da região do apex, a densidade de corrente do canal  $I_t$  é, aproximadamente, 35% maior do que em miócitos retirados da região da base do ventrículo esquerdo. Assim, esta diferença pode ser um fator que explicaria as divergência existentes entre os dados experimentais considerados nestes trabalhos.

Para tentar explicar e reproduzir estas diferenças, foi feita uma análise de sensibilidade no parâmetro de condutividade máxima da corrente  $I_t$  ( $g_t$ ) a fim de observar o

comportamento dos resultados dos modelos PR e PR-SHR.

A análise de sensibilidade consistiu em variar o valor do parâmetro  $g_t$  em -40%, -20%, +20% e +40%. Estas variações foram feitas tanto para simulações de miócitos de ratos normotensos (PR) quanto para hipertensos (PR-SHR) para células de origem do endocárdio.

### 3.5 Ajuste de parâmetros com Algoritmo Genético

Os resultados encontrados pela simulação do modelo são diretamente associados aos parâmetros originais dos modelos usados no acoplamento. Com o objetivo de reproduzir as alterações fisiológicas causadas pela hipertensão no PA, no transiente da  $[Ca]_i$  e encurtamento da célula, foi feito no modelo PR-SHR um ajuste de parâmetros usando Algoritmos Genéticos. Este ajuste tem por objetivo aproximar a relação SHR/Controle gerada pela simulação do modelo às mesmas relações apresentadas nos dados experimentais. Para isto, os resultados da simulação do modelo PR com os parâmetros originais foram mantidos como sendo os valores para células Controle, tanto para células de origem do epicárdio quanto do endocárdio. Assim, o ajuste se deu apenas no modelo PR-SHR, definido na seção 3.3.

Assim, o Algoritmo Genético implementado ajustou os seguintes parâmetros do modelo PR-SHR:

- $g_t$ ,  $K_{SR}$ ,  $g_{Na}$ ,  $g_{CaL}$ ,  $g_{ss}$ ,  $g_{K1}$  e  $g_f$  de origem do modelo de Pandit *et al.* (2001);
- $k_{on}$ ,  $k_{offL}$  e  $k_{offH}$  de do origem modelo de Rice *et al.* (2008).

onde  $g_{\bullet}$  é a condutividade máxima da corrente  $I_{\bullet}$ ,  $K_{SR}$  é o fator de escala associado à bomba SERCA2a,  $k_{on}$  é a taxa de ligamento entre íons cálcio e a troponina,  $k_{offL}$  e a taxa de desligamento entre os íons cálcio é a troponina de baixa afinidade e  $k_{offH}$  a taxa de desligamento entre o íon cálcio e a troponina de alta afinidade.

A variação usada pelo AG na condutividade  $g_t$  foi de -55% e +55% pois, experimentalmente há uma variação de -35% prevista para a corrente  $I_t$ , associada à esta condutividade. Os demais parâmetros do modelo de Pandit *et al.* (2001) tiveram



seus valores variados em uma faixa de -30% a +30% de seus valores originais. Estes variações foram determinados baseado no fato de que estas condutividades ajustadas estão associadas à correntes que não possuem sua densidade (corrente/capacitância) alterada pela hipertensão. Assim, como no modelo há uma mudança na capacitância de aproximadamente 20%, optou-se por usar este valor mais um acréscimo de 10% como limite de busca para o AG.

Já nos parâmetros do modelo de Rice *et al.* (2008), a variação foi de -80% e +400% nos valores originais. Este amplo espaço de busca permitido ao AG foi definido considerando que estas variações estão presentes nos valores usados para estes parâmetros nos modelos de Pandit *et al.* (2001) e de Rice *et al.* (2008).

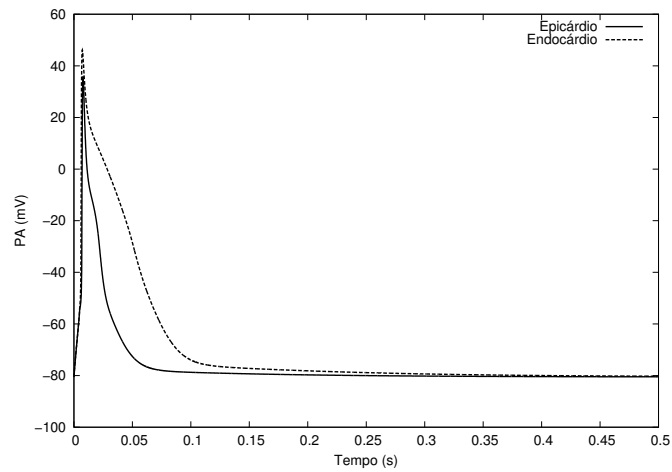
O objetivo final do ajuste é aproximar a relação SHR/Controle das variáveis das curvas do transiente intracelular de cálcio e da contratilidade celular. Maiores detalhes sobre Algoritmos Genético e especificamente sobre a implementação usada neste trabalho são apresentados no Apêndice C.

## 4 Resultados

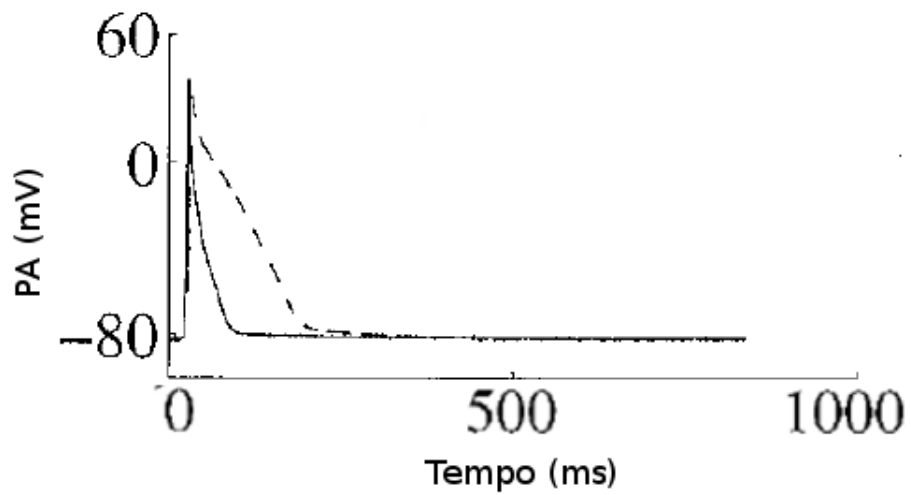
Nesta seção são apresentados os resultados das simulações do modelo PR acoplado em sua formulação padrão e os resultados da simulação feita sob condições para reproduzir os efeitos da hipertensão, PR-SHR. Além disto, são mostrados os resultados da análise de sensibilidade realizada no parâmetro  $g_t$  conforme descrito na seção 3.4 e os resultados da simulação do modelo PR-SHR após o ajuste de parâmetros realizado pelo algoritmo genético (seção 3.5).

### 4.1 Acoplamento Pandit-Rice

O acoplamento dos modelos Pandit-Rice obteve resultados satisfatórios. As Figuras 4.1, 4.2 e 4.3 mostram, respectivamente, o potencial de ação, o transiente intracelular de cálcio e o comprimento de um miócito de rato simulado pelo modelo usando um fator de acoplamento igual à 2 comparados com os respectivos dados experimentais.

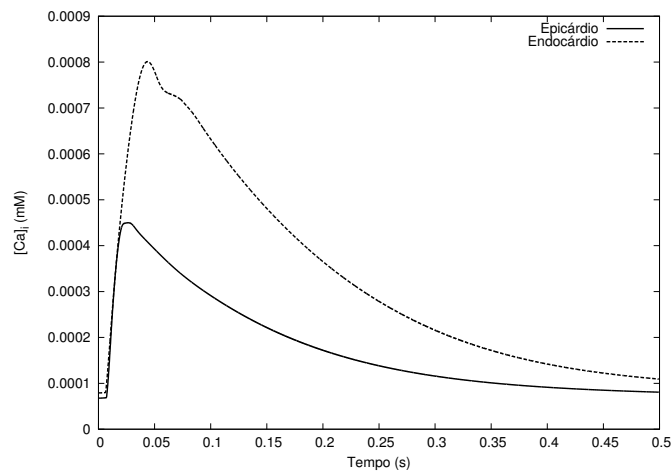


(a) Modelo PR

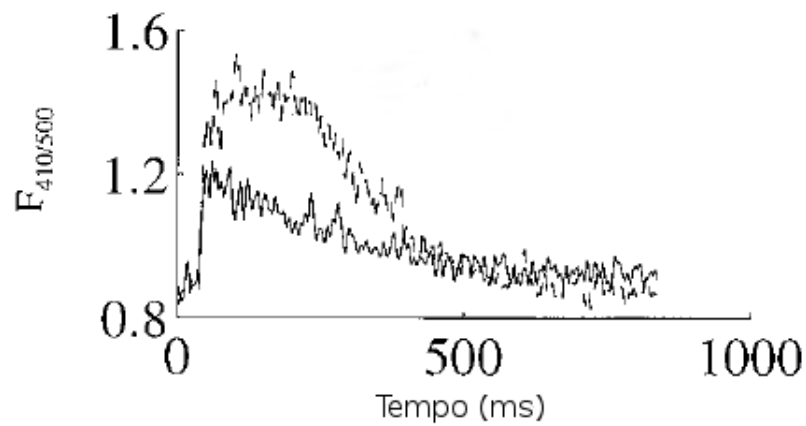


(b) Experimental

Figura 4.1: Potencial de Ação (a) simulado pelo modelo Pandit-Rice e (b) experimental (adaptado de Pandit *et al.* (2001)).



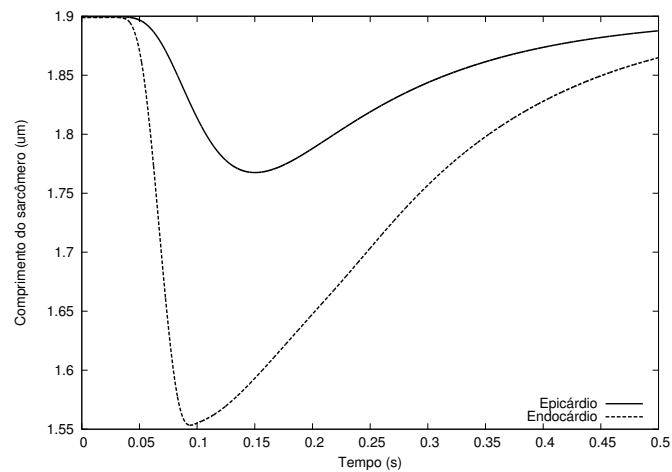
(a) Modelo PR



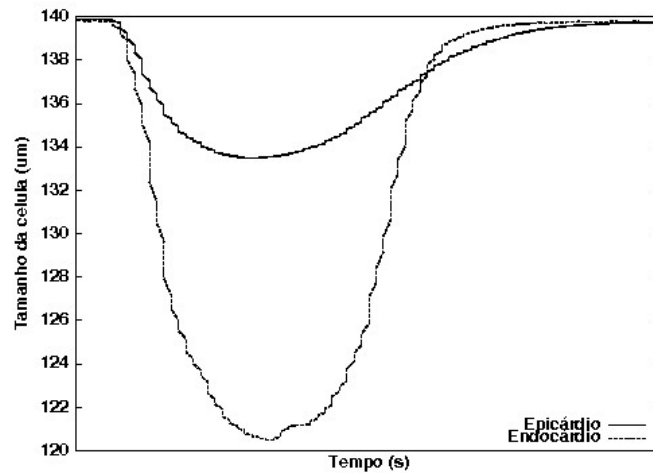
(b) Experimental

Figura 4.2: Transiente intracelular de cálcio (a) simulado pelo modelo Pandit-Rice e (b) experimental (adaptado de Pandit *et al.* (2001)).

Comparando as Figuras 4.1 e 4.2, é possível notar que, em uma análise qualitativa, o acoplamento do modelo de Pandit *et al.* (2001) ao de Rice *et al.* (2008) não comprometeu os resultados da simulação do potencial de ação e também do transiente intracelular de cálcio visto que estes estão de acordo com os dados experimentais apresentados em Pandit *et al.* (2001).



(a) Modelo PR



(b) Experimental

Figura 4.3: Comprimento do sarcômero (a) simulado pelo modelo Pandit-Rice e (b) experimental (obtido em Experimento 2).

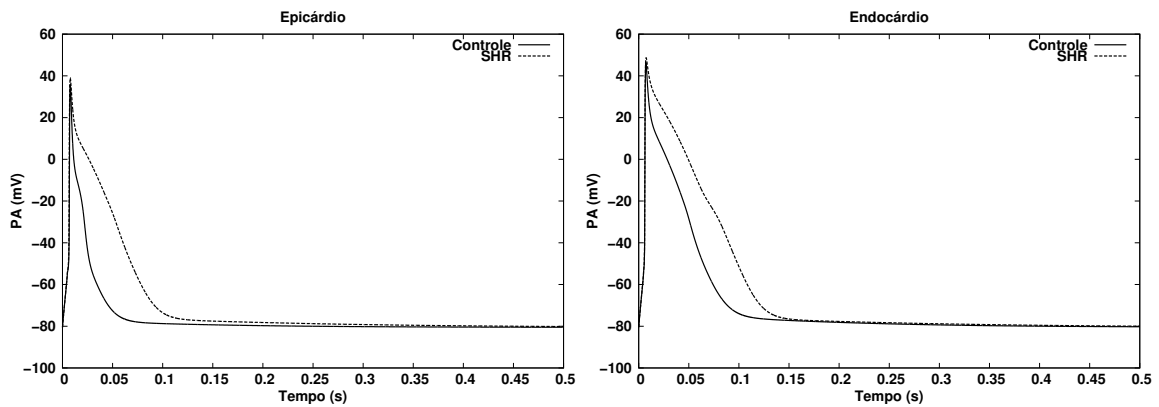
Em relação ao encurtamento do sarcômero simulada pelo modelo Pandit-Rice, em uma análise qualitativa, o modelo foi capaz de reproduzir a diferença transmural das variáveis  $\%Enc$  e  $Enc_{T50}$ . Entretanto pôde-se observar uma discordâncias no gradiente transmural da variável  $Enc_{TPico}$  simulada pelo modelo e os valores apresentados nos dados experimentais.

## 4.2 Simulação de miócitos de ratos espontaneamente hipertensos

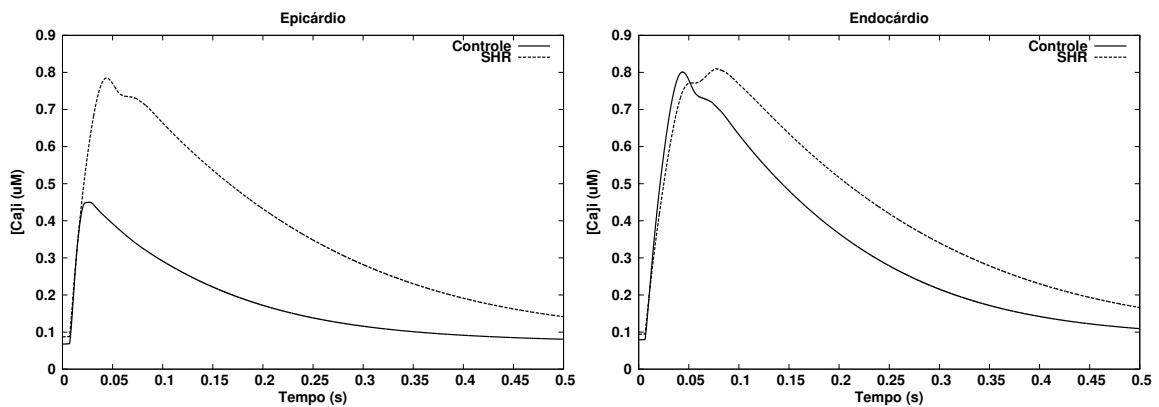
Para simular a hipertensão no modelo PR, as seguintes modificações foram feitas nos valores dos parâmetros originais:

- uma diminuição de 35% na densidade da corrente  $Ca^{2+}$ -independente transiente de saída,  $I_t$ , tanto para as células do epicárdio quanto as do endocárdio;
- uma redução de 16.5% na atividade da bomba SERCA2a tanto para as células do epicárdio quanto para as do endocárdio;
- um aumento de 34% e 40% no volume da célula para células do epicárdio e do endocárdio, respectivamente;
- um aumento de 21% e 22% na capacitância da célula,  $C_m$ , para células do epicárdio e do endocárdio, respectivamente.
- um aumento de 21% e 22% nas condutividades máximas das correntes  $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_{ss}$ ,  $I_{K1}$  e  $I_f$ .

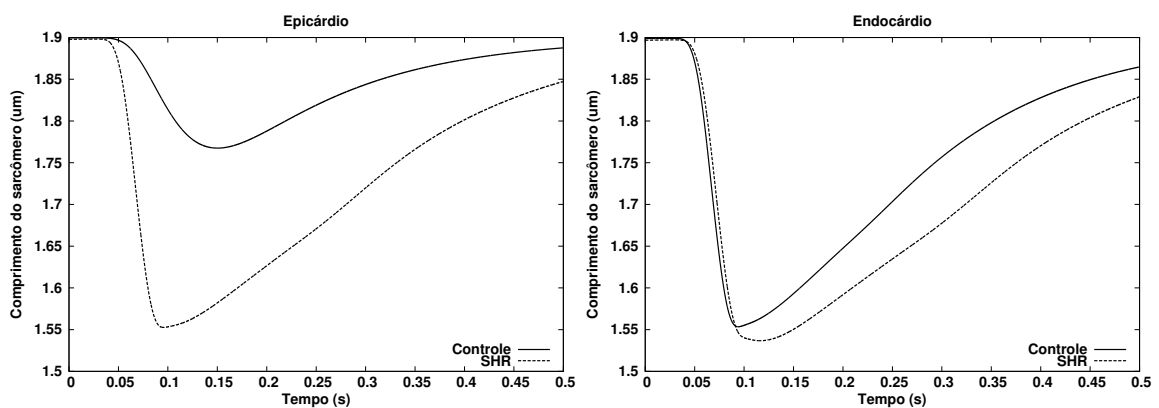
A Figura 4.4 mostra os resultados dos modelos PR (Controle) e PR-SHR (SHR) para células do epicárdio e endocárdio.



(a) Potencial de Ação



(b) Transiente intracelular de cálcio



(c) Comprimento do sarcômero

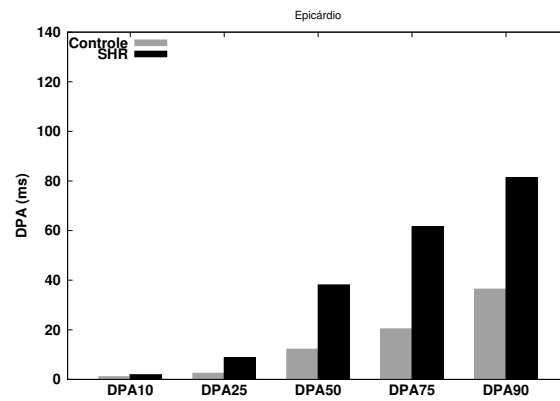
Figura 4.4: Resultados da simulação dos modelos (Controle) PR e (SHR) PR-SHR para células da região do epicárdio e do endocárdio. (a) Potencial de Ação, (b) transiente intracelular de cálcio e (c) comprimento do sarcômero.

As alterações fisiológicas causadas pela hipertensão em ratos espontaneamente hipertensos observadas experimentalmente no PA e o transiente intracelular de cálcio foram reproduzidas integralmente pelo modelo PR-SHR conforme pode ser visto na Figura 4.4 (a) e (b). Já em relação à contração, houve uma divergência entre os dados simulados de células do epicárdio em relação aos dados experimentais quando comparada a variável  $Enc_{TPico}$ . As seções 4.2.1, 4.2.2 e 4.2.3 mostram as comparações das características do PA, do transiente intracelular de cálcio e da contração mecânica descritas na seção 3.1.

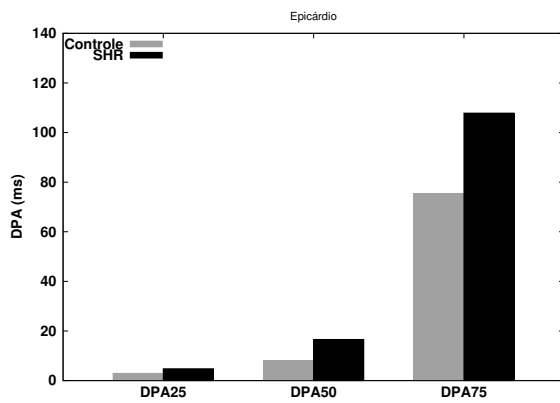
#### ***4.2.1 Potencial de Ação***

As Figuras 4.5 e 4.6 mostram os valores das variáveis  $DPA_{10}$ ,  $DPA_{25}$ ,  $DPA_{50}$ ,  $DPA_{75}$  e  $DPA_{90}$  resultados da simulação feita pelos modelos PR e PR-SHR para células do epicárdio e endocárdio, respectivamente, e, a fim de comparação, também mostram os respectivos dados experimentais.

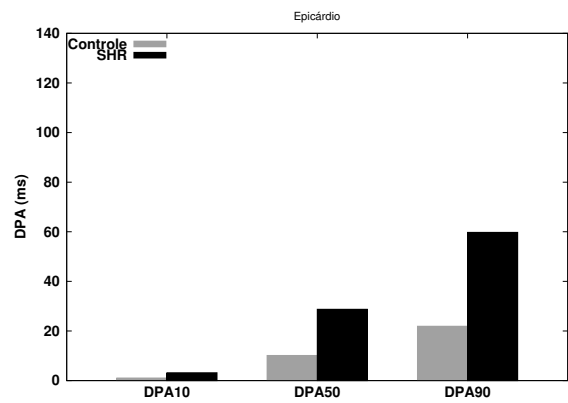




(a) Modelo PR e PR-SHR

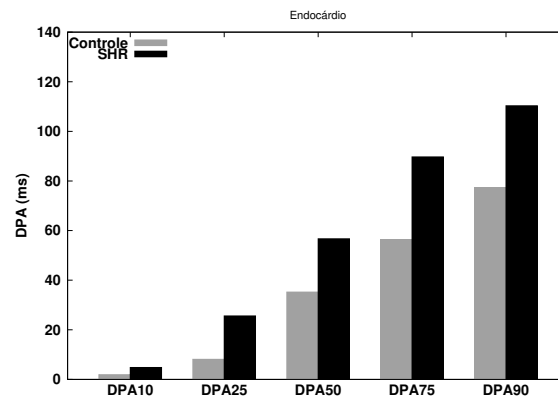


(b) Experimento 1

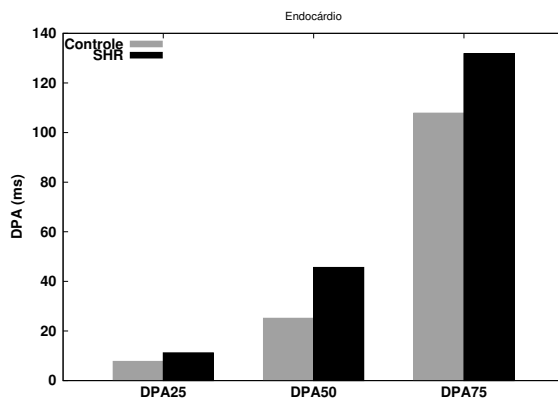


(c) Experimento 2

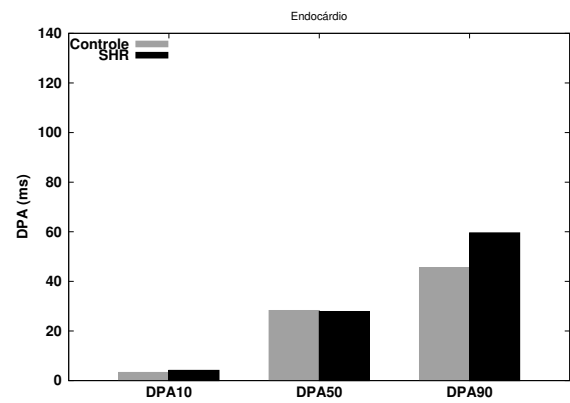
Figura 4.5: Características do potencial de ação obtidas (a) pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, (b) Experimento 1 e (c) Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio.



(a) Modelos PR e PR-SHR



(b) Experimento 1



(c) Experimento 2

Figura 4.6: Características do potencial de ação obtidas (a) pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, (b) Experimento 1 e (c) Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do endocárdio.

Observando as Figuras acima, é possível dizer que o modelo PR-SHR se mostrou capaz de reproduzir de maneira satisfatória os efeitos da hipertensão observados no potencial de ação de células do epicárdio e do endocárdio.

#### 4.2.2 *Transiente intracelular de cálcio*

As Figuras 4.7, 4.8 e 4.9 mostram, respectivamente, os valores das variáveis  $Ca_{Pico}$ ,  $Ca_{TPico}$  e  $Ca_{T50}$ , obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR para células do

epicárdio junto com dados experimentais obtidos na literatura.

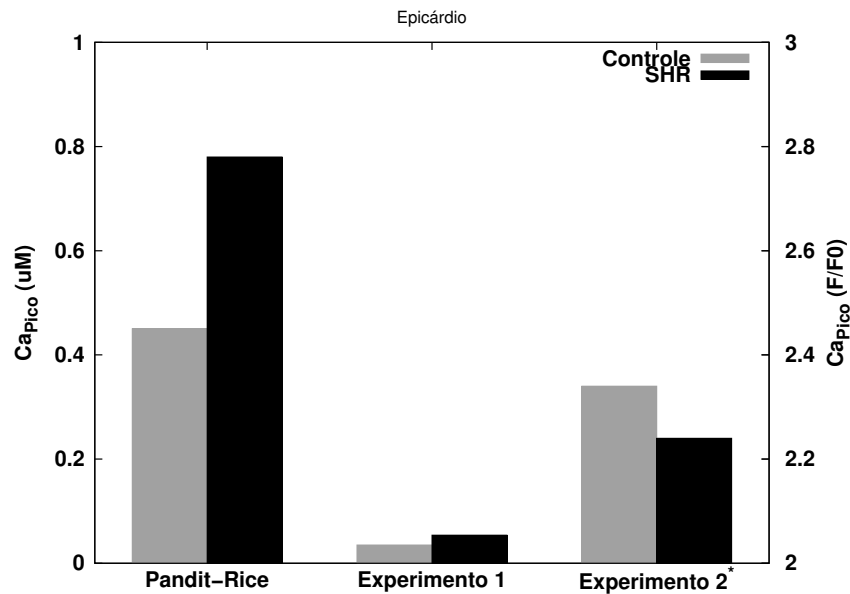


Figura 4.7: Valores da variável  $Ca_{pico}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2<sup>1</sup>, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio.

<sup>1</sup>Os dados experimentais apresentados em Experimento 2 para a variável  $Ca_{pico}$  estão na unidade  $F/F_0$ , onde  $F$  é a fluorescência máxima observada no pico de cálcio e  $F_0$  é o menor valor da fluorescência observado na fase de relaxamento.

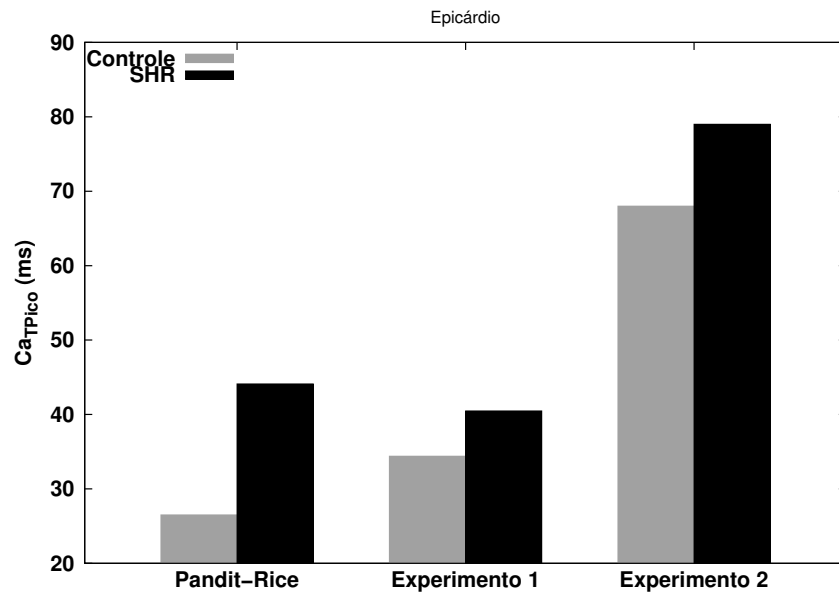


Figura 4.8: Valores da variável  $Ca_{TPico}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio.

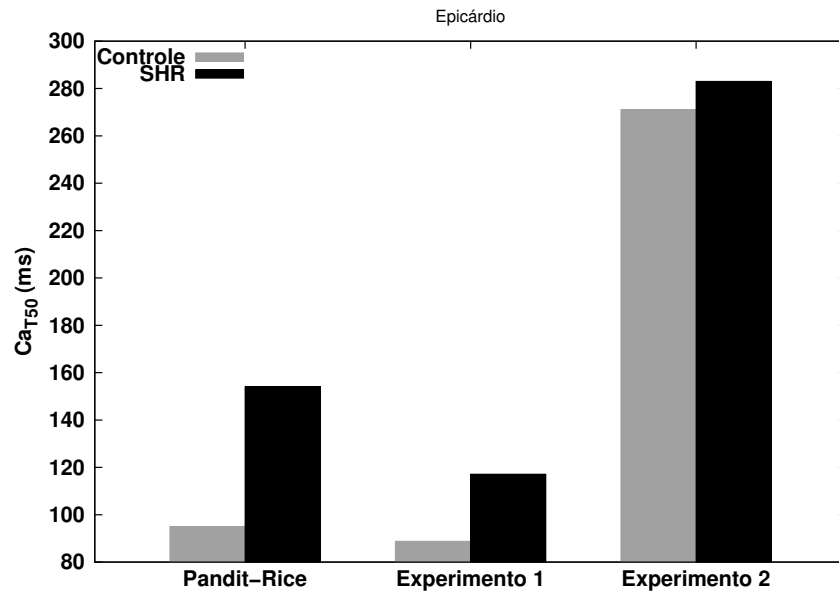


Figura 4.9: Valores da variável  $Ca_{T50}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio.

As Figuras 4.10, 4.11 e 4.12 mostram os valores destas mesmas variáveis obtidos na simulação dos modelos PR e PR-SHR para células do endocárdio junto com dados

experimentais obtidos na literatura.

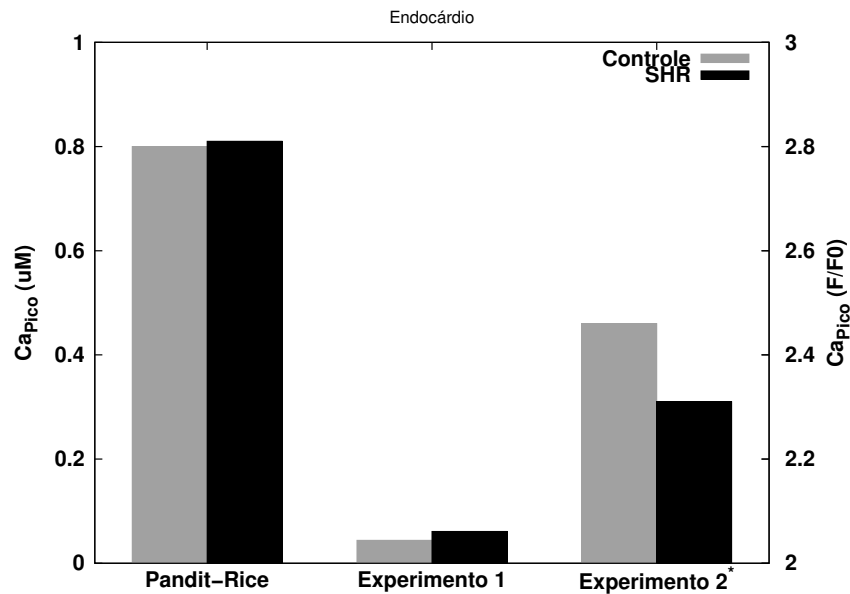


Figura 4.10: Valores da variável  $Ca_{pico}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2<sup>2</sup>, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do epicárdio.

<sup>2</sup>Os dados experimentais apresentados em Experimento 2 para a variável  $Ca_{pico}$  estão na unidade  $F/F_0$ , onde  $F$  é a fluorescência máxima observada no pico de cálcio e  $F_0$  é o menor valor da fluorescência observado na fase de relaxamento.

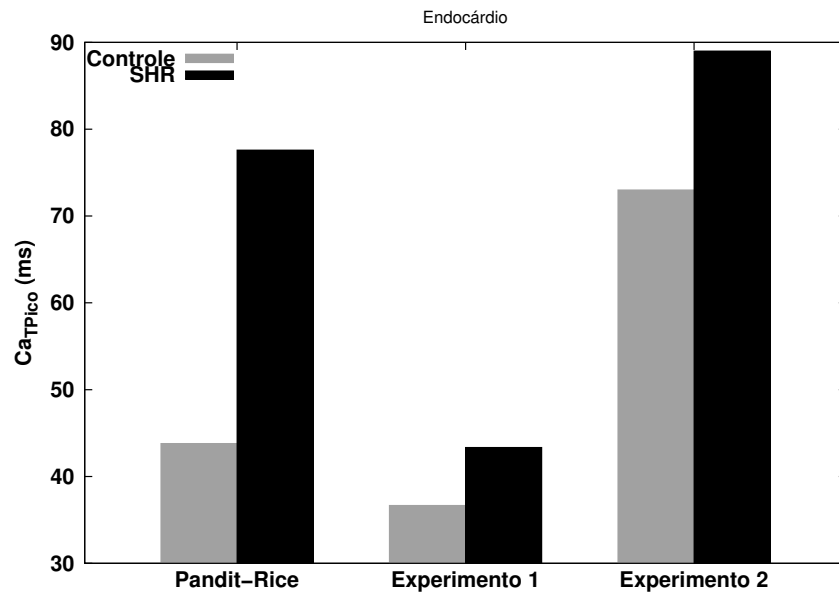


Figura 4.11: Valores da variável  $Ca_{TPico}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do endocárdio.

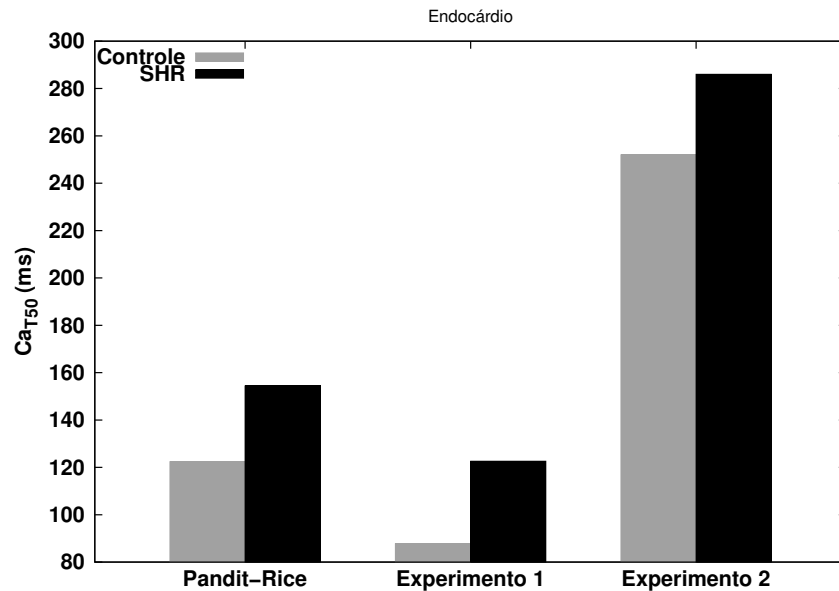


Figura 4.12: Valores da variável  $Ca_{T50}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR e de dados experimentais, Experimento 1 e Experimento 2, de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR) para células do endocárdio.

Comparando os resultados gerados pelo modelo PR-SHR com os dados experimentais, pode-se dizer que o modelo PR-SHR se mostrou capaz de reproduzir de maneira

satisfatória os efeitos da hipertensão observados no transiente intracelular de cálcio de células do epicárdio e do endocárdio.

### 4.2.3 Contração mecânica

As Figuras 4.13, 4.14 e 4.15 mostram, respectivamente, os valores das variáveis  $\%Enc$ ,  $Enc_{TPico}$  e  $Enc_{T50}$  resultados da simulação feita pelos modelos PR e PR-SHR para células do epicárdio junto com dados experimentais obtidos na literatura.

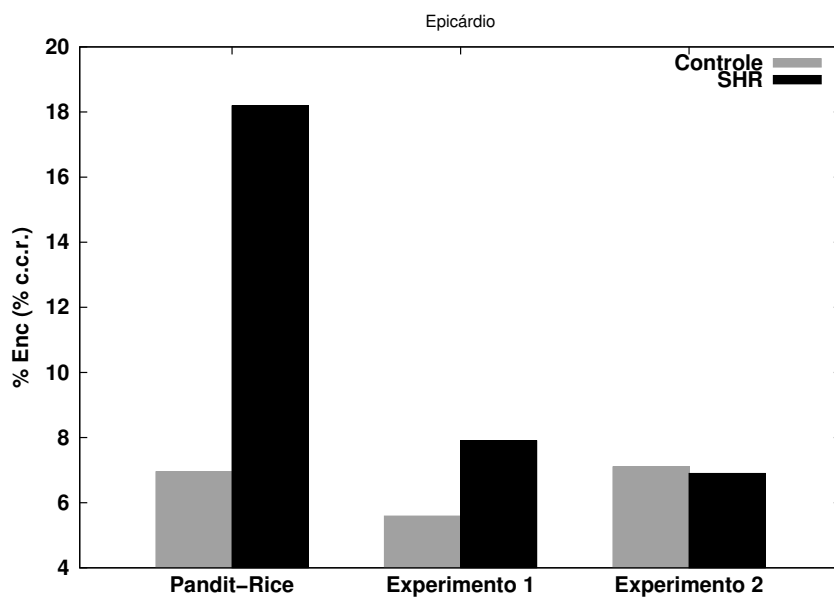


Figura 4.13: Valores da variável  $\%Enc$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do epicárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR).

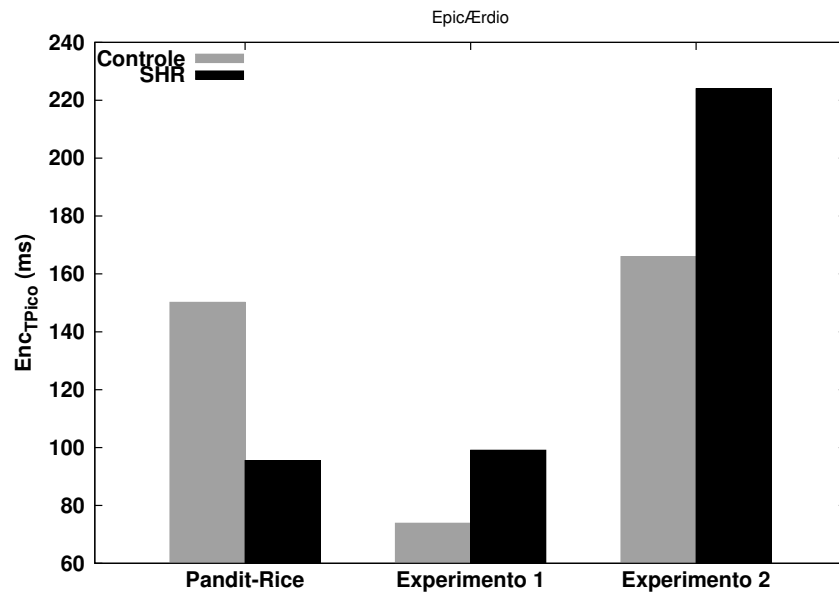


Figura 4.14: Valores da variável  $Enc_{TPico}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do epicárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR).

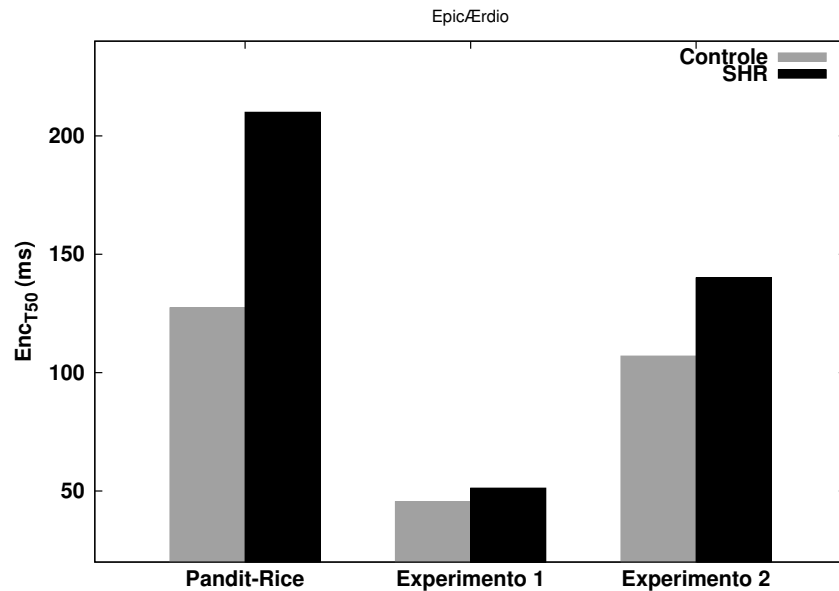


Figura 4.15: Valores da variável  $Enc_{T50}$  obtidos pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do epicárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR).

As Figuras 4.16, 4.17 e 4.18 mostram os valores das variáveis  $\%Enc$ ,  $Enc_{TPico}$  e  $Enc_{T50}$  resultados da simulação feita pelos modelos PR e PR-SHR para células do endocárdio



junto com dados experimentais obtidos na literatura.

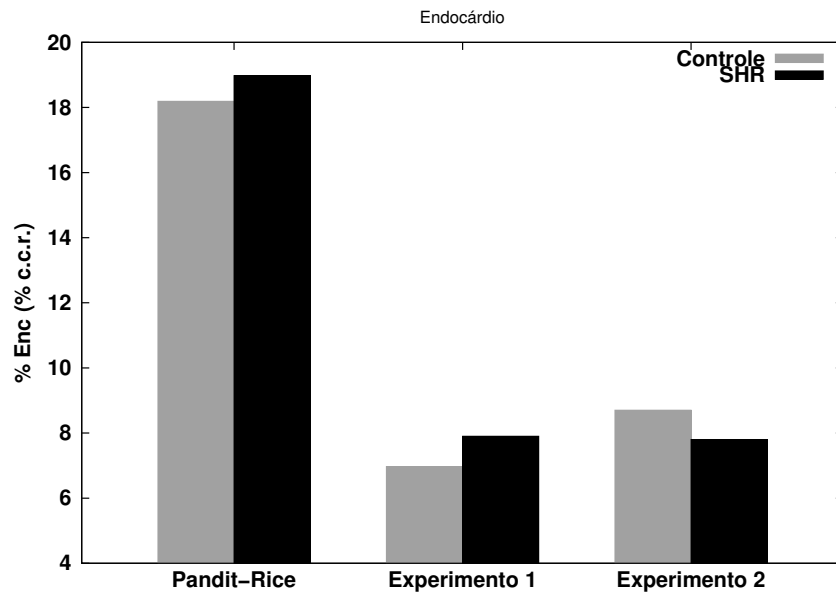


Figura 4.16: Valores da variável  $\% Enc$  obtida pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do endocárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR).

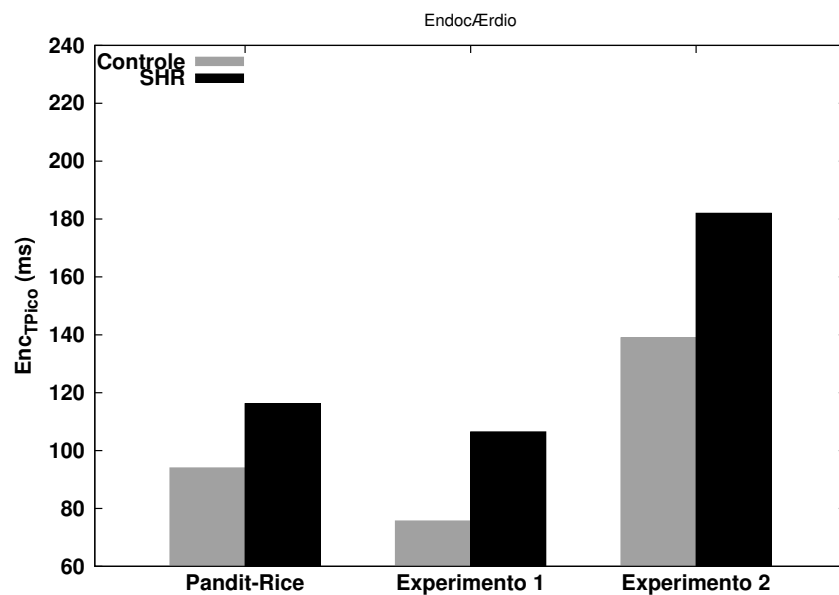


Figura 4.17: Valores da variável  $Enc_{TPico}$  obtida pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do endocárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR).

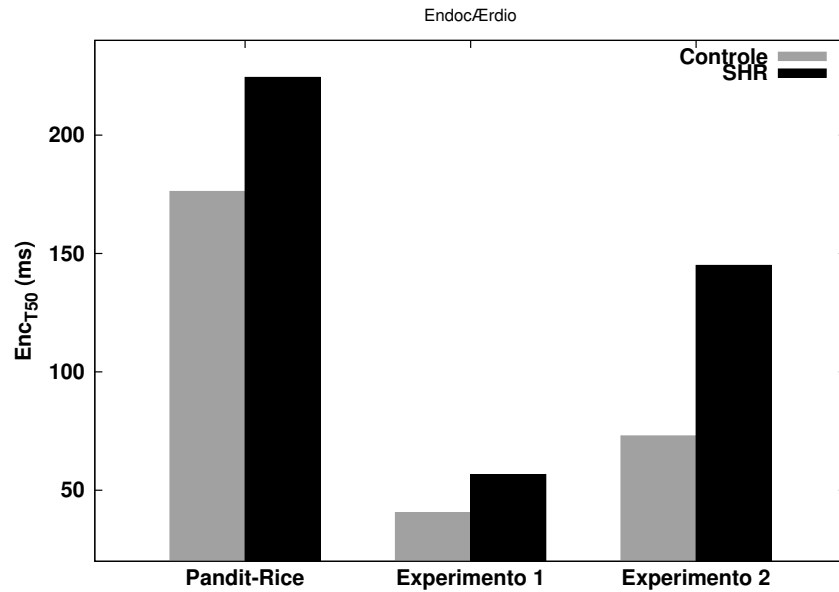


Figura 4.18: Valores da variável  $Enc_{T50}$  obtida pela simulação dos modelos PR e PR-SHR comparados à dados experimentais obtidos de Experimento 1 e Experimento 2 para células de origem do endocárdio de ratos normotensos (Controle) e hipertensos (SHR).

Em relação ao encurtamento celular simulado pelo modelo PR-SHR, pode-se afirmar que ele foi capaz de reproduzir todas as alterações fisiológicas ocorridas em células de origem do endocárdio de ratos hipertensos visto que seus resultados estiveram de acordo com os dados presentes na literatura. Já para células do epicárdio, a variável  $Enc_{TPico}$  obteve valores diferentes do esperado.

#### 4.2.4 Sensibilidade de $Ca_{Pico}$ e $\%Enc$ à condutividade $g_t$

Conforme mostrado na seção 3.4, os dados experimentais considerados neste trabalho apresentam algumas divergências nos valores de  $Ca_{Pico}$  e  $\%Enc$ . Baseado em estudos presentes na literatura (Brunet *et al.*, 2004; Weber dos Santos *et al.*, 2009), foi feita uma análise de sensibilidade no parâmetro  $g_t$  (condutividade máxima da corrente  $I_t$ ) dos modelos PR e PR-SHR propostos neste trabalho com o intuito de entender o motivo da divergência e verificar se estes são capazes de reproduzir, qualitativamente, ambos resultados. As Figuras 4.19 e 4.20 mostram, respectivamente, os resultados dos valores de  $Ca_{Pico}$  e  $\%Enc$  em função da variação percentual no valor da condutividade  $g_t$  simulados

pelos modelos PR e PR-SHR para células do endocárdio.

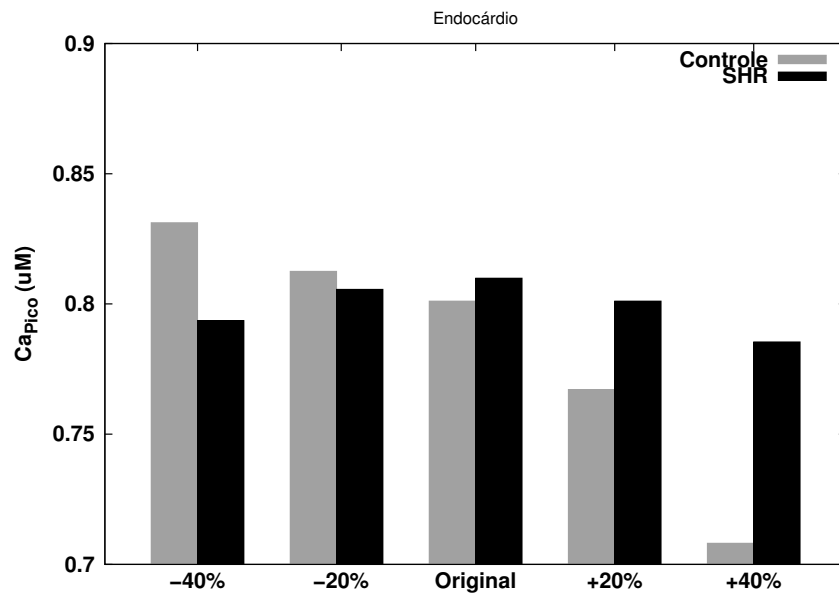


Figura 4.19: Relação dos valores de  $Ca_{Pico}$  simulados pelos modelos de PR (Controle) e PR-SHR (SHR) com diferentes valores de  $g_t$ .

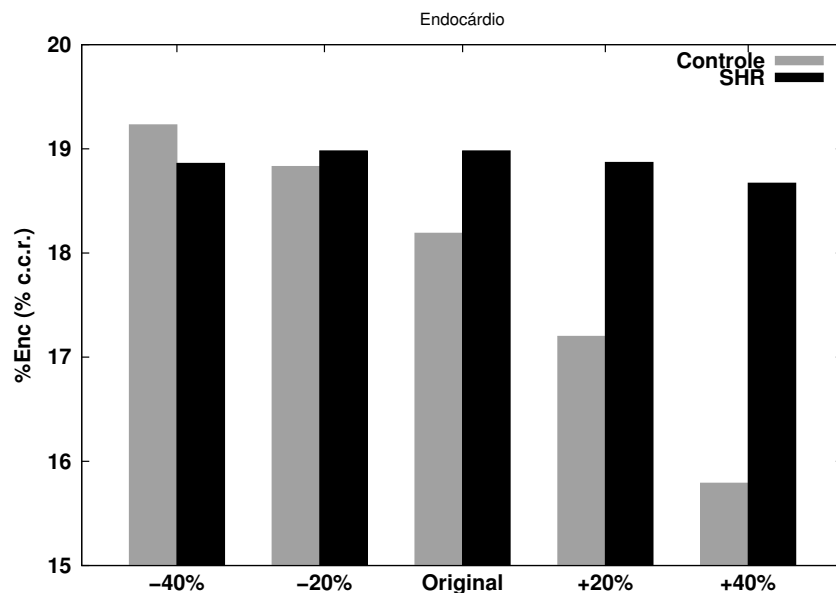


Figura 4.20: Relação dos valores de  $\%Enc$  simulados pelos modelos de PR (Controle) e PR-SHR (SHR) com diferentes valores de  $g_t$ .

Com a análise de sensibilidade é possível ver que os valores de  $Ca_{iPico}$  e  $\%Enc$  resultados da simulação do modelo PR, para células controle, se mostraram bastante

sensíveis ao parâmetro  $g_t$ . Diferente dos resultados mostrados pelo modelo PR-SHR, onde há pequenas variações.

### 4.3 Ajuste do modelo Pandit-Rice com Algoritmo Genético

Algoritmos Genéticos são procedimentos de busca especializados em resolver problemas de otimização. Assim, a fim de melhorar os resultados qualitativos do modelo PR-SHR, foi implementado um AG com o objetivo de encontrar o melhor ajuste de parâmetros que faça com que o modelo PR-SHR reproduza a relação SHR/Controle observada experimentalmente nas variáveis relacionadas ao transiente intracelular de cálcio e à contratilidade celular.

Como explicado anteriormente, o modelo de PR-SHR foi ajustado em seus parâmetros para melhorar a relação SHR/Controle do modelo. A Tabela 4.1 mostra as variações realizadas pelo AG nos parâmetros ajustados comparadas com as variações usadas no modelo PR-SHR sem o AG.

	Epicárdio		Endocárdio	
	Sem AG	Com AG	Sem AG	Com AG
$g_t$	-35%	-15%	-35%	-50%
$KSR$	-16.5%	-18%	-16.5%	-29%
$g_{Na}$	+21%	-28%	+22%	-6.5%
$g_{CaL}$	+21%	-18%	+22%	-28%
$g_{ss}$	+21%	-27%	+22%	-28%
$g_{K1}$	+21%	+29%	+22%	+25%
$g_f$	+21%	-10%	+22%	+19%
$kon$	0%	0%	0%	-37%
$koff_L$	0%	0%	0%	+338%
$koff_H$	0%	0%	0%	-80%

Tabela 4.1: Variações nos parâmetros do modelo PR-SHR sem o ajuste do AG (Sem AG) e com o ajuste do AG (Com AG).

Nesta seção são mostrados os resultados qualitativos (relação SHR/Controle) encontrados pelo AG comparados com os resultados sem o ajuste do AG e também aos dados experimentais. Todos os resultados presentes nesta seção representam a variação das características de células hipertensas em relação às normotensas.

A Tabela 4.2 mostra os valores encontrados para células da região do epicárdio.

Epicárdio				
	Experimento 1	Experimento 2	PR-SHR sem AG	PR-SHR com AG
$Ca_{TPico}$	+17.7%	+16.2%	+66.4%	+17%
$Ca_{T50}$	+31.9%	+4.4%	+62.1%	+28%
% $Enc$	+41.3%	-2.8%	+161.7%	17.1%
$Enc_{TPico}$	+34.2%	+34.9%	-36.4%	+2.8%
$Enc_{T50}$	+12.7%	+30.8%	+64.8%	10.9%

Tabela 4.2: Percentual de variação SHR/Controle dos resultados obtidos experimentalmente e pelo modelo PR-SHR sem o ajuste do AG e com o ajuste do AG para células do epicárdio.

Os resultados qualitativos encontrados pelo modelo PR-SHR com e sem o ajuste do AG para célula do endocárdio são mostrados na Tabela 4.3.

Endocárdio				
	Experimento 1	Experimento 2	PR-SHR sem AG	PR-SHR com AG
$Ca_{TPico}$	+18.2 %	+21.9 %	+87.6 %	+20.0 %
$Ca_{T50}$	+39.8 %	+13.5 %	+18.4 %	+5.1 %
% $Enc$	+13.3 %	-10.3 %	+1.9 %	-19.8 %
$Enc_{TPico}$	+40.7 %	+30.9 %	+27.8 %	+33.0 %
$Enc_{T50}$	+39.0 %	+98.6 %	+23.9 %	+94.2 %

Tabela 4.3: Percentual de variação SHR/Controle dos resultados obtidos experimentalmente e pelo modelo PR-SHR sem o ajuste do AG e com o ajuste do AG para células do endocárdio.

As Figuras 4.21 e 4.22 mostram as curvas de transiente intracelular de cálcio e contratilidade celular resultadas da simulação do modelo PR-SHR usando o ajuste do AG comparada com os mesmos resultados sem o uso do ajuste do AG e com dados experimentais para células do epicárdio e do endocárdio.

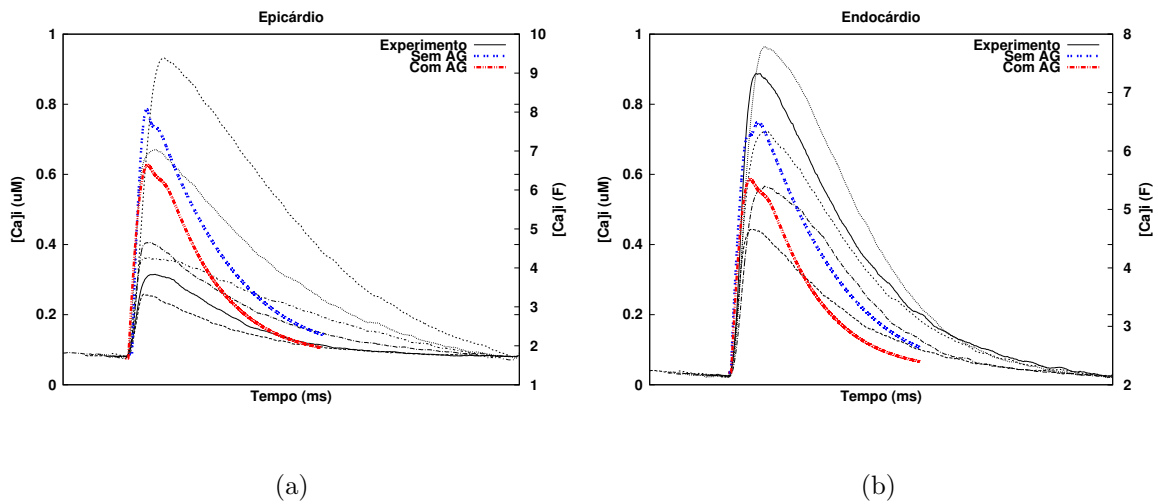


Figura 4.21: Traçados das curvas de transiente intracelular de cálcio de células (a) do epicárdio e (b) do endocárdio medidas experimentalmente comparadas com os resultados do modelo PR-SHR com e sem o ajuste do AG.

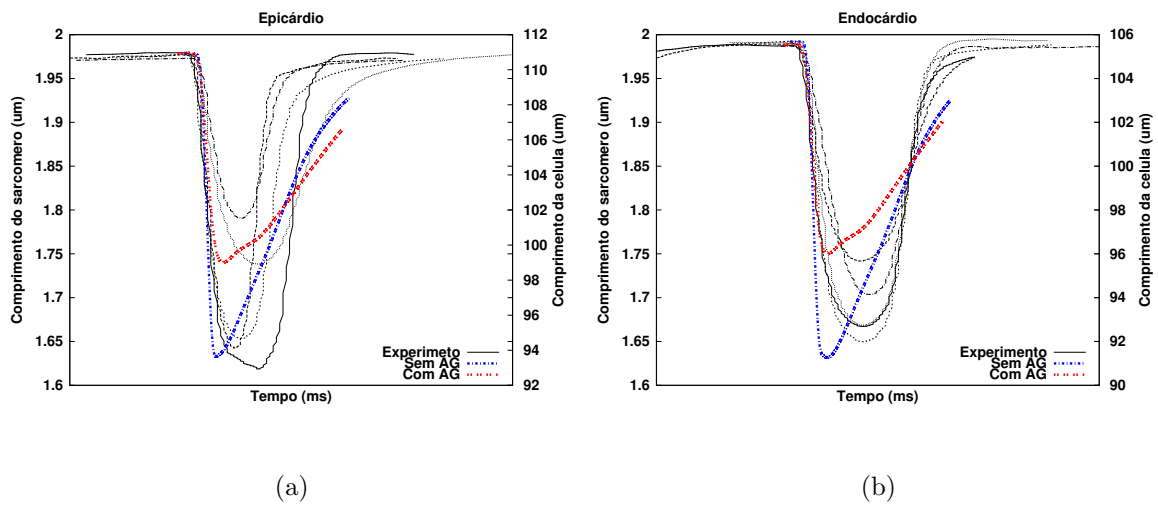


Figura 4.22: Traçados das curvas de comprimento de células obtidos experimentalmente comparados ao comprimento do sarcômero simulado pelo modelo PR-SHR para células de origem (a) do epicárdio e (b) do endocárdio com e sem o ajuste do AG.

Analisando os resultados, é possível observar que o AG conseguiu melhorar consideravelmente a relação SHR/Controle resultada da simulação do modelo PR-SHR em relação ao modelo PR-SHR sem o ajuste.

## 5 Discussão

Observando os resultados encontrados, é possível afirmar que o modelo PR-SHR proposto foi capaz de reproduzir, qualitativamente, todas as alterações fisiopatológicas que ocorrem no potencial de ação de um cardiomiócito de ratos hipertensos observadas em dados experimentais, tanto de células de origem do epicárdio quanto de células de origem do endocárdio. Quanto ao transiente intracelular de cálcio, o modelo PR-SHR foi capaz de reproduzir, qualitativamente, todas as alterações causadas pela hipertensão em miócitos de ratos.

Além disto, foi destacado neste trabalho uma divergência entre os estudos de McCrossan *et al.* (2004) e Carneiro-Júnior *et al.* (2013) nos valores das variáveis  $Ca_{Pico}$  e  $\%Enc$ . Em McCrossan *et al.* (2004) é mostrado que a hipertensão ocasiona um aumento no valor destas variáveis em relação à células normotensas. Já em Carneiro-Júnior *et al.* (2013) é mostrado que a hipertensão gera uma diminuição no valor destas mesmas variáveis.

Com o intuito de reproduzir ambos resultados da literatura e, baseado em estudos relacionados (Brunet *et al.*, 2004; Weber dos Santos *et al.*, 2009), neste trabalho foi feita uma análise de sensibilidade no parâmetro  $g_t$ , condutividade máxima da corrente  $I_t$ . Com esta análise, foi possível notar que o modelo PR apresenta uma alta sensibilidade à este parâmetro, visto que com pequenas variações em seu valor a simulação gerava consideráveis mudanças nas respostas do modelo. Como pode ser visto na seção 4.2.4, usando os valores originais dos modelos PR e PR-SHR, o modelo PR-SHR se mostrou capaz de reproduzir o aumento nos valores das variáveis  $Ca_{Pico}$  e  $\%Enc$ , conforme previsto em Carneiro-Júnior *et al.* (2013). Por outro lado, diminuindo a condutividade  $g_t$  em 40% de seu valor, o modelo PR-SHR se mostrou capaz de reproduzir a redução nos valores destas mesmas variáveis, como previsto em McCrossan *et al.* (2004).

Desta forma, uma hipótese que explicaria a divergência entre os dados da literatura é a origem dos miócitos usados nos respectivos experimentos. Assim, considerando esta

hipótese, foi possível observar que o modelo PR-SHR obteve êxito em reproduzir os efeitos causados pela hipertensão previsto nos dados experimentais do transiente intracelular de cálcio.

Os resultados do modelo PR-SHR para as variáveis de contratilidade do sarcômero estão, qualitativamente, em sua maioria de acordo com os dados experimentais. Porém, neste ponto observa-se uma limitação do modelo em reproduzir os efeitos da hipertensão na variável  $Enc_{TPico}$ . Além disto, apesar de reproduzir qualitativamente as alterações causadas pela hipertensão, alguns dos valores quantitativos das variáveis relacionadas à contratilidade celular estão significativamente diferentes dos apresentados nos experimentos. Uma possível explicação para estas diferenças pode ser o fato de que o modelo de Rice *et al.* (2008) simula a contração do sarcômero e os dados experimentais foram obtidos de experimentos de contração da célula como um todo. Portanto, a comparação quantitativa destes valores pode ser equivocada.

Há também a questão de que o modelo de Pandit *et al.* (2001) mostra uma grande preocupação em reproduzir a eletrofisiologia de um miócito de rato, não se atentando tanto para a curva do transiente de cálcio. Um exemplo disto é o uso adaptado de valores de parâmetros em sua formulação do transiente intracelular de cálcio com valores de modelos matemáticos para cão.

Além disto, modelos computacionais mais recentes, por exemplo o de Mullins e Bondarenko (2013), mostram um empenho em inserir em sua formulação a ideia de subcompartimentos, ou subdomínios, de íons cálcio no interior da célula e sabe-se que há uma importante relação entre estes subdomínios celular e a interação entre os íons cálcio e a troponina. Esta segmentação não está presente nas formulações do modelo de Pandit *et al.* (2001). Com isto e, com o fato de que a contração do sarcômero está altamente relacionada ao transiente de cálcio, os resultados do modelo PR-SHR para as variáveis relacionadas à contratilidade celular podem estar, em uma análise quantitativa, comprometidos.

O uso do algoritmo genético melhorou consideravelmente as relações SHR/Controle para algumas variáveis do transiente intracelular de cálcio e da contratilidade celular



para células de origem do epicárdio e do endocárdio. Entretanto, observou-se que o AG obteve seus resultados ajustando os parâmetros, em sua maioria, de maneira diferente ao previsto na literatura. Os parâmetros que foram ajustados pelo AG de acordo com o previsto foram os  $g_t$ ,  $K_{SR}$  e  $g_{K1}$ , o que indica que os demais parâmetros relacionados à eletrofisiologia ajustados apresentam uma menor influência na simulação da hipertensão pelo modelo PR-SHR.

Baseado na limitação do modelo PR-SHR discutida acima, um possível trabalho futuro surge com a necessidade de substituição da formulação do modelo de Pandit *et al.* (2001) que envolve a dinâmica intracelular de cálcio incluindo formulações que reproduzam os diferentes subdomínios de concentração de íons cálcio que compõem a célula. Outra opção de trabalho futuro também é, baseado na modelagem transmural do modelo PR-SHR, estender este modelo celular para um modelo 3D e simular as alterações causadas pela hipertensão ao longo da parede do coração. Isto possibilitaria um estudo ainda mais completo desta patologia envolvendo resultados como por exemplo de eletrocardiogramas (de Oliveira *et al.*, 2013).

## 6 Conclusão

Neste trabalho foi desenvolvido e implementado um modelo computacional de um miócito cardíaco de rato a fim de reproduzir as alterações fisiopatológicas ocasionadas em indivíduos hipertensos. Este modelo, resultado do acoplamento de dois outros presentes na literatura, foi ajustado para reproduzir estas alterações visto que, originalmente, simulam miócitos não patológicos.

Apesar de algumas limitações, o modelo PR-SHR proposto neste trabalho conseguiu reproduzir qualitativamente os efeitos causados pela hipertensão em ratos espontaneamente hipertensos apresentados na literatura se apresentando assim como uma boa ferramenta de auxílio em estudos envolvendo a doença.

# Bibliography

- AGOS, 2015. FISIOCOMP - AGOS. Disponível em: <http://www.fisiocomp.ufjf.br/index.html>
- Arata, Y., Geshi, E., Nomizo, A., Aoki, S., Katagiri, T., 1999. Alterations in sarcoplasmic reticulum and angiotensin II receptor type 1 gene expression in spontaneously hypertensive rat hearts. *Japanese circulation journal* 63 (5), 367–372.
- Bers, D. M., 2002. Cardiac excitation–contraction coupling. *Nature* 415 (6868), 198–205.
- Bishop, S. P., Oparil, S., Reynolds, R., Drummond, J., 1979. Regional myocyte size in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1 (4), 378–383.
- Brunet, S., Aimond, F., Li, H., Guo, W., Eldstrom, J., Fedida, D., Yamada, K. A., Nerbonne, J. M., 2004. Heterogeneous expression of repolarizing, voltage-gated K<sup>+</sup> currents in adult mouse ventricles. *The Journal of physiology* 559 (1), 103–120.
- Campbell, S. G., Flaim, S. N., Leem, C. H., McCulloch, A. D., 2008. Mechanisms of transmurally varying myocyte electromechanics in an integrated computational model. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 366 (1879), 3361–3380.
- Carneiro-Júnior, M. A., Quintão-Júnior, J. F., Drummond, L. R., Lavorato, V. N., Drummond, F. R., da Cunha, D. N. Q., Amadeu, M. A., Felix, L. B., de Oliveira, E. M., Cruz, J. S., *et al.*, 2013. The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. *Journal of molecular and cellular cardiology* 57, 119–128.

- CellML, I. P. P., 2015. [physiomeproject.org](https://models.physiomeproject.org/exposure/ea62c9c8a502afe364350d353ebf4dd5/pandit_clark_giles_demir_2001_epicardial_cell.cellml/view). Disponível em: [https://models.physiomeproject.org/exposure/ea62c9c8a502afe364350d353ebf4dd5/pandit\\_clark\\_giles\\_demir\\_2001\\_epicardial\\_cell.cellml/view](https://models.physiomeproject.org/exposure/ea62c9c8a502afe364350d353ebf4dd5/pandit_clark_giles_demir_2001_epicardial_cell.cellml/view)
- Cerbai, E., Barbieri, M., Li, Q., Mugelli, A., 1994a. Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats of different ages. *Cardiovascular research* 28 (8), 1180–1187.
- Cerbai, E., Barbieri, M., Mugelli, A., 1994b. Characterization of the hyperpolarization-activated current,  $I(f)$ , in ventricular myocytes isolated from hypertensive rats. *The Journal of physiology* 481 (3), 585–591.
- Constanzo, L., 2007. *Fisiologia*, terceira Edição. Elsevier.
- Cooper Geoffrey, M., 2000. *The cell a molecular approach*.
- de Oliveira, B., Rocha, B., Barra, L., Toledo, E., Sundnes, J., Weber, d. S. R., 2013. Effects of deformation on transmural dispersion of repolarization using in silico models of human left ventricular wedge. *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 29 (12), 1323–1337.
- Guyton, A., John E. Hall, A., 2006. *Tratado de fisiologia Medica*. Elsevier. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=QOYraNX67-AC>
- Herrera, F., Lonazo, M., Verdegay, J., 1998. Tackling Real-Coded Genetic Algorithms: Operators and Tools for Behavioural Analysis. *Artif. Intell. Rev.* 12 (4), 265–319.
- Hille, B., 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, terceira Edição. Sinauer Associates.
- Hodgkin, A., Huxley, A., 1952. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation. *The Journal of Physiology* 117, 500–557.
- Keener, J., Sneyd, J., 1998. *Mathematical Physiology*. Springer.

- Lemonge, A., 1999. Aplicação de Algoritmos Genéticos em Otimização Estrutural. Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE.
- Li, X., Jiang, W., 2000. Electrical remodeling of membrane ionic channels of hypertrophied ventricular myocytes from spontaneously hypertensive rats. Chinese medical journal 113 (7), 584-587.
- Linden, R., 2006. Algoritmos Genéticos - Uma Importante Ferramenta da Inteligência Computacional. Brasport.
- lookfordiagnosis.com, 2015. [www.lookfordiagnosis.com](http://www.lookfordiagnosis.com). Disponível em: [www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=cardiomiopatia+hipertrofica&lang=3](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=cardiomiopatia+hipertrofica&lang=3)
- Maier, L. S., Bers, D. M., 2007. Role of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) in excitation-contraction coupling in the heart. Cardiovascular research 73 (4), 631-640.
- McCrossan, Z. A., Billeter, R., White, E., 2004. Transmural changes in size, contractile and electrical properties of SHR left ventricular myocytes during compensated hypertrophy. Cardiovascular research 63 (2), 283-292.
- Mullins, P. D., Bondarenko, V. E., 2013. A mathematical model of the mouse ventricular myocyte contraction.
- Okamoto, K., Aoki, K., 1963. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Japanese circulation journal 27 (3), 282-293.
- Oliveira, R. S., Agosto 2008. Ajuste automático de modelos celulares apoiado por Algoritmos Genéticos. Tese, Universidade Federal de Juiz de Fora.
- OMS, 2014. Organização Mundial da Saúde. Publicação Eletrônica - <http://www.who.int/>. Último acesso em 6 de Junho de 2014.

- Pandit, S. V., Clark, R. B., Giles, W. R., Demir, S. S., 2001. A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes. *Biophysical journal* 81 (6), 3029–3051.
- Resende, R. R., 2014. Músculos de homens e mulheres são geneticamente diferentes, determinando maior força para eles e mais rapidez para elas. *Nanocell News* 2 (2).
- Resende, R. R., 2015. auladeanatomia.com. Disponível em: <http://www.auladeanatomia.com/cardiovascular/angiologia.htm>
- Rice, J. J., Wang, F., Bers, D. M., De Tombe, P. P., 2008. Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations. *Biophysical Journal* 95 (5), 2368–2390.
- Roman-Campos, D., Carneiro-Júnior, M. A., Prímola-Gomes, T. N., Silva, K. A., Quintão-Júnior, J. F., Gondim, A. N., Duarte, H. L., Cruz, J. S., Natali, A. J., 2012. Chronic exercise partially restores the transmural heterogeneity of action potential duration in left ventricular myocytes of spontaneous hypertensive rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 39 (2), 155–157.
- Sachse, F., 2004. *Computational Cardiology: Modeling of Anatomy, Electrophysiology and Mechanics*. Springer.
- Tomassini, M., 1999. Parallel and distributed evolutionary algorithms: a review. *Evolutionary Algorithms in Engineering and Computer Science*, 113–133.
- Weber dos Santos, R., Nygren, A., Otaviano Campos, F., Koch, H., Giles, W. R., 2009. Experimental and theoretical ventricular electrograms and their relation to electrophysiological gradients in the adult rat heart. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 66 (4).

# APPENDIX A - Dados experimentais

Neste capítulo são apresentados os dados experimentais obtidos da literatura. Todos estes foram extraídos de maneira aproximada usando o software de processamento gráfico *g3data*.

## A.1 Dados experimentais de Experimento 1

Os dados experimentais de ratos normotensos e hipertensos retirados de Experimento 1 são apresentados na tabela A.1.

	Normotenso			Hipertenso		
	Potencial de Ação			Potencial de Ação		
	DPA25	DPA50	DPA75	DPA25	DPA50	DPA75
Epicárdio	2.89	8.05	75.42	4.79	16.59	107.84
Endocárdio	7.75	25.12	107.84	11.18	45.61	131.81
	Transiente intracelular de Cálcio			Transiente intracelular de Cálcio		
	$Ca_{Pico}$	$Ca_{TPico}$	$Ca_{T50}$	$Ca_{Pico}$	$Ca_{TPico}$	$Ca_{T50}$
	Epicárdio	0.035	34.39	88.79	0.054	40.48
Endocárdio	0.044	36.67	87.70	0.061	43.34	122.57
	Encurtamento do sarcômero			Encurtamento do sarcômero		
	$\%Enc$	$Enc_{TPico}$	$Enc_{T50}$	$\%Enc$	$Enc_{TPico}$	$Enc_{T50}$
	Epicárdio	5.59	73.85	45.46	7.90	99.08
Epicárdio	6.97	75.69	40.77	7.90	106.46	56.65

Tabela A.1: Dados experimentais da duração do potencial de ação, transiente intracelular de cálcio e encurtamento do sarcômero de rato normotensos extraídos de Experimento 1.

## A.2 Dados experimentais de Experimento 2

Os dados experimentais de ratos normotensos e hipertensos retirados de Experimento 2 são apresentados na tabela A.2.

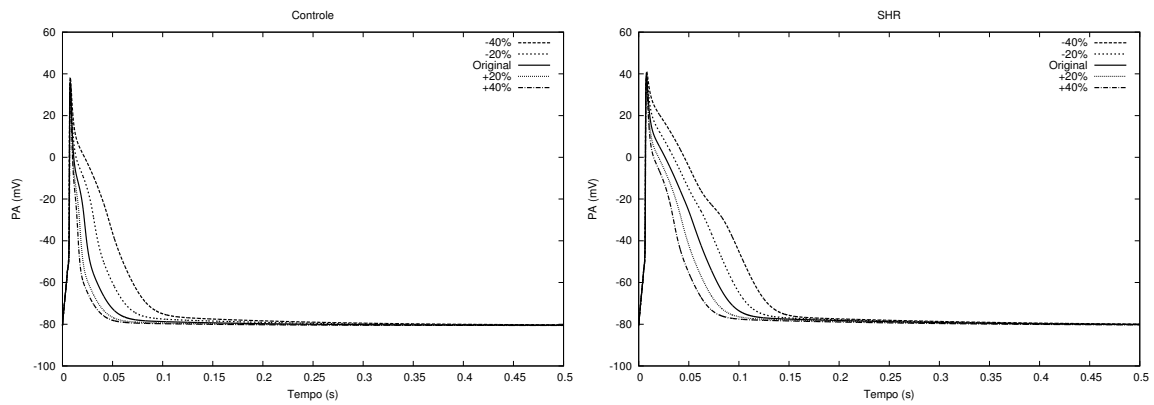
	Normotenso			Hipertenso		
	Potencial de Ação			Potencial de Ação		
	DPA10	DPA50	DPA90	DPA10	DPA50	DPA90
Epicárdio	1.02	10.13	21.91	3.17	28.75	59.75
Endocárdio	3.28	28.28	45.60	4.14	27.84	59.57
	Transiente intracelular de Cálcio			Transiente intracelular de Cálcio		
	$Ca_{Pico}$	$Ca_{TPico}$	$Ca_{T50}$	$Ca_{Pico}$	$Ca_{TPico}$	$Ca_{T50}$
Epicárdio	2.34	68.00	271.00	2.24	79.00	283.00
Endocárdio	2.46	73.00	252.00	2.31	89.00	286.00
	Encurtamento do sarcômero			Encurtamento do sarcômero		
	$\%Enc$	$Enc_{TPico}$	$Enc_{T50}$	$\%Enc$	$Enc_{TPico}$	$Enc_{T50}$
Epicárdio	7.10	166.00	107.00	6.9	224.00	140.00
Epicárdio	8.70	139.00	73.00	7.8	182.00	145.00

Tabela A.2: Dados experimentais da duração do potencial de ação, transiente intracelular de cálcio e encurtamento do sarcômero de rato normotensos extraídos de Experimento 2.

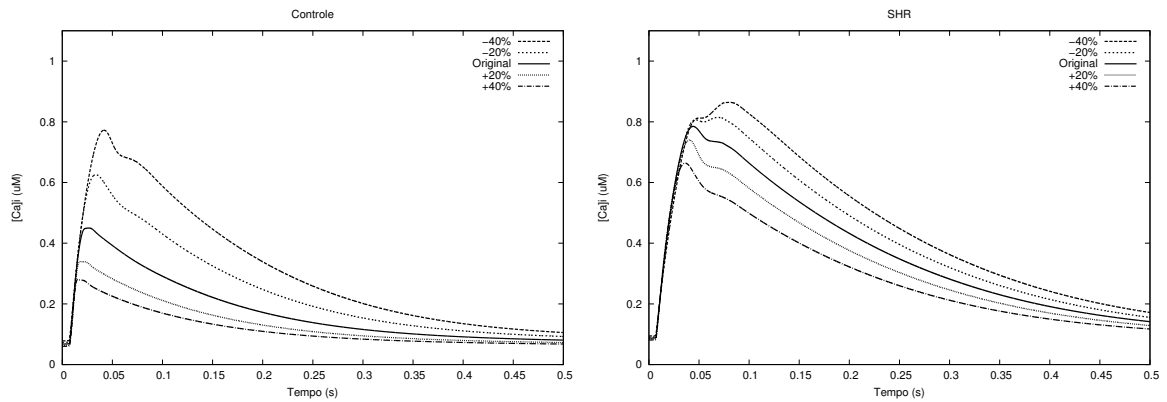


# APPENDIX B - Análise de Sensibilidade

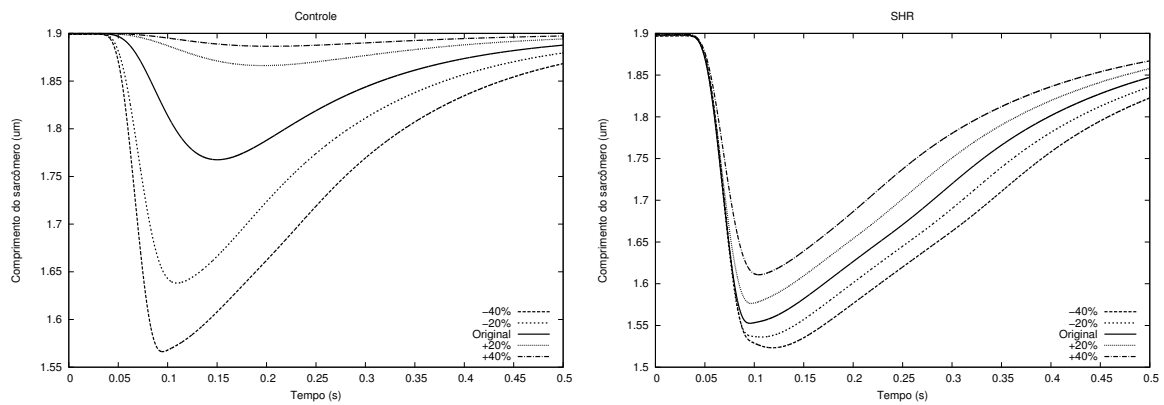
Em Weber dos Santos *et al.* (2009) e em Brunet *et al.* (2004) são apresentados resultados que mostram existir uma considerável diferença fisiológicas entre miócitos obtidos de regiões da base ou do apex do ventrículo esquerdo. Segundo este estudo, esta diferença está diretamente associada à condutividade máxima da corrente  $I_t$  ( $g_t$ ). Assim, foi realizado uma análise de sensibilidade no modelo Pandit-Rice proposto a fim de observar a sensibilidade do modelo à este parâmetro. As Figuras B.1 e B.2 mostram os resultados da análise de sensibilidade feita no parâmetro  $g_t$  do modelo Pandit-Rice de células do epicárdio e endocárdio, respectivamente. São apresentadas as saídas do potencial de ação, do transiente intracelular de cálcio e o encurtamento do sarcômero.



(a) Potencial de Ação

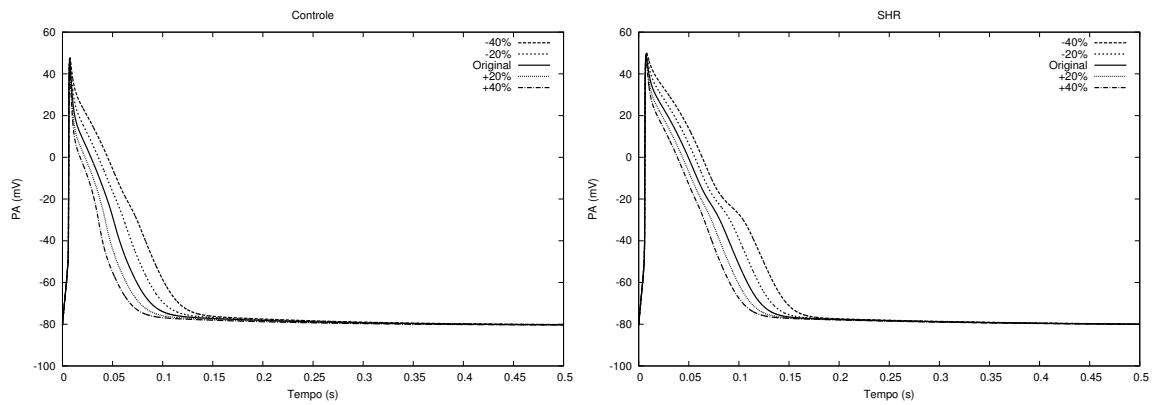


(b) Transiente intracelular de cálcio

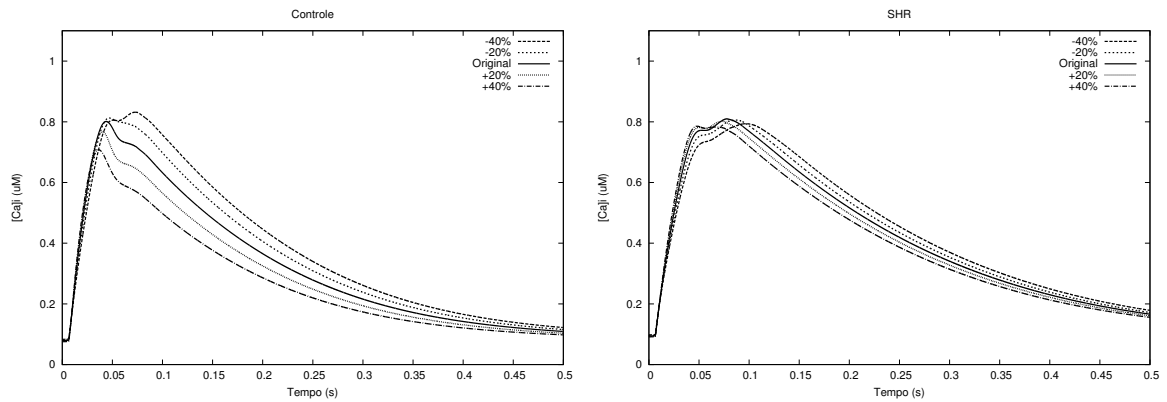


(c) Comprimento do sarcômero

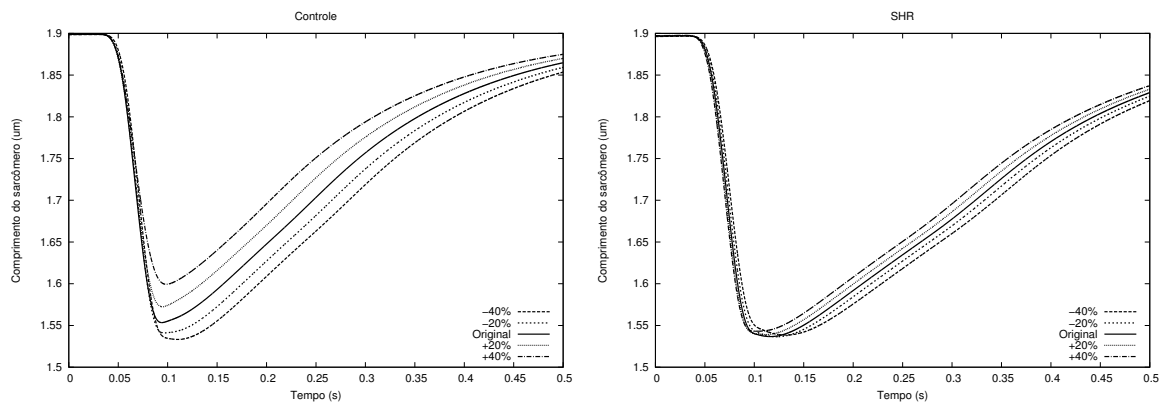
Figura B.1: Análise de sensibilidade do modelo PR e PR-SHR à condutividade  $g_t$  para ratos normotensos e hipertensos em células de origem do epicárdio.



(a) Potencial de Ação



(b) Transiente intracelular de cálcio



(c) Comprimento do sarcômero

Figura B.2: Análise de sensibilidade do modelo PR e PR-SHR à condutividade  $g_t$  para ratos normotensos e hipertensos em células de origem do endocárdio.

# APPENDIX C - Algoritmos

## Genéticos

Neste capítulo é apresentada uma breve introdução sobre algoritmos genéticos e também como o mesmo foi implementado para uso neste trabalho.

### C.1 Introdução

Desenvolvido, em sua forma original, nos anos 60 por John Holland, o Algoritmo Genético (AG) é baseado na teoria da evolução natural das espécies proposta por Charles Darwin. Devido a isto, o AG é classificado como, entre outros, um algoritmo bioinspirado. Assim como na evolução darwiniana, o algoritmo genético cria e evolui um conjunto de indivíduos, que formam uma população, a fim de que apenas os indivíduos mais adaptados a resolver determinados problemas sobrevivam e então prossigam com sua informação genética gerando filhos.

Em Ciência da Computação, o AG é uma heurística de busca muito utilizada em problemas de otimização. Além disto, os AGs pertencem à classe de algoritmos denominada Algoritmos Evolucionistas, as quais geram soluções otimizadas fazendo uso de técnicas baseadas na evolução, como herança genética, mutação, seleção e *crossover*.

O AG proposto por Holland usa uma cadeia de bits, denominada cromossomo, para representar um indivíduo. Cada posição da cadeia, denominada gene, representa a ausência ou presença (0 ou 1) de determinada característica no indivíduo. Assim, à medida em que o algoritmo evolui, passando de uma geração para outra, operadores genéticos são aplicados aos indivíduos da população para que estes gerem filhos com material genético herdado dos pais. Os operadores genéticos são os de *crossover*, que promove a troca de informações genéticas entre os pais, tentando imitar a recombinação biológica entre dois organismos; e a mutação, operador que possibilita o surgimento aleatório de novas características nos herdeiros. A seleção dos indivíduos para a reprodução é feita baseada

na aptidão dos mesmos, o que induz ao AG escolher indivíduos bons. Assim, indivíduos mais aptos tem maior probabilidade de gerar mais descendentes e estes serem mais aptos.

Ao longo destes anos, novas variações foram geradas a partir do AG. Atualmente é comum na literatura encontrar trabalhos que fazem implementações onde representam os indivíduos como uma cadeia de valores inteiros, ou reais, e, conseqüentemente, fazendo uso de novos operadores genéticos específicos para cada tipo de representação.

Basicamente, um algoritmo genético apresenta cinco aspectos fundamentais quando usado para resolver um problema (Lemonge, 1999):

1. uma codificação genética de soluções para o problema
2. um procedimento para criar uma população inicial de soluções
3. uma função de avaliação que retorna a aptidão de cada indivíduo
4. operadores genéticos que manipulam a codificação dos indivíduos durante o processo de reprodução dando origem a novos indivíduos
5. parâmetros a serem utilizados no algoritmo durante os processos de reprodução e mutação.

Os AGs partem de uma população inicial, gerada de forma aleatória ou não. Em seguida, os indivíduos são avaliados por uma função de aptidão que determina a qualidade, ou aptidão, de cada indivíduo da população frente ao problema a ser resolvido. Com todos os indivíduos devidamente avaliados, para cada filho a ser gerado, são selecionados os pais e então aplica-se os operadores de *crossover* e mutação gerando o material genético do indivíduo filho. Assim feito, os indivíduos passam por uma seleção onde os mais aptos prosseguem para a nova geração. Este processo é repetido até que uma solução satisfatória seja encontrada. O algoritmo 1 apresenta um ciclo de um AG.

No restante deste capítulo são apresentados as características específicas do AG usado neste trabalho.

---

**Pseudocódigo 1:** Algoritmo genético genérico
 

---

```

1 início
2   Inicialize a população;
3   Avalie os indivíduos da população;
4   while Critério de parada não satisfeito do
5     Seleccione indivíduos para reprodução;
6     Aplique os operadores de recombinação e mutação;
7     Avalie os indivíduos da nova população;
8     Seleccione os indivíduos para sobreviver;
9   end while
10 fim

```

---

## C.2 Codificação real dos indivíduos

A codificação por números reais é comum em problemas com variáveis contínuas. Nela, cada cromossomo é representado por um conjunto de número reais. Com esta representação, cada variável representa valores diretamente associados ao problema, ou seja, não há a necessidade de se fazer uma decodificação. Desta forma, os limites de valor que cada variável pode assumir está altamente associado ao problema. Segue um exemplo desta representação em um problema com 5 variáveis:

$$\{0.9, 9.2, 5.7, 8.1, 0.01\} \quad (\text{C.1})$$

## C.3 População inicial

A população inicial, na maioria dos casos, é gerada de forma aleatória. Cada indivíduo gerado representa um ponto no espaço de busca do algoritmo e, com sua geração aleatória, possibilita uma vasta procura neste espaço. O número de indivíduos deve ser determinado previamente levando em consideração o problema.

## C.4 Função de aptidão

A função de aptidão é, dentre as outras presentes no AG, a que mais possui relação com o problema proposto. O cálculo de aptidão de um indivíduo é determinado pelo cálculo da

função objetivo. Nesta etapa, cada indivíduo tem suas características confrontada com o problema e então é atribuída ao indivíduo avaliado sua qualidade de resolver tal problema. Esta aptidão representa sua capacidade de sobreviver ao passar das gerações.

A função de aptidão usada neste trabalho é mostrada na Equação C.2.

$$\begin{aligned}
 F(v) = & \frac{1}{Ca_{TPico}x} |Ca_{TPico}m - Ca_{TPico}s(v)| + \\
 & \frac{1}{Ca_{T50}x} |Ca_{T50}m - Ca_{T50}s(v)| + \\
 & \frac{1}{\%Encx} |\%Encm - \%Encs(v)| + \\
 & \frac{1}{\%Enc_{TPico}x} |\%Enc_{TPico}m - \%Enc_{TPico}s(v)| + \\
 & \frac{1}{\%Enc_{T50}x} |\%Enc_{T50}m - \%Enc_{T50}s(v)| +
 \end{aligned} \tag{C.2}$$

onde  $v$  é o vetor de condutividades,  $*_m$  é a média da relação SHR/Controle das característica extraídas da literatura,  $*_s$  é o valor da relação SHR/Controle da característica  $*$  simulada usando o vetor de condutividades  $v$  e  $*x$  é o desvio padrão da característica  $*$ .

## C.5 Seleção baseada em *rank*

Esta seleção ocorre no momento em que são selecionados os pais para a reprodução. Basicamente, todos os indivíduos são ordenados levando-se em consideração sua aptidão, do menos apto, posição 1, para o mais apto, posição  $N$ , onde  $N$  corresponde ao número de indivíduos. Esta lista ordenada recebe o nome de *rank*.

Feito isto, a posição de cada indivíduo representa a parcela de chance de ser selecionado. Fazendo uma analogia com uma roleta, teríamos que o espaço total da roleta seria igual à soma de todas as posições da lista, ou *rank*, e a parcela de área ocupada por cada indivíduo estaria diretamente relacionada à sua posição no *rank*. Abaixo é apresentado o algoritmo para atribuição das probabilidades para cada indivíduo.

Diversos exemplos de distribuições podem ser encontrados na literatura. Este trabalho utilizou a distribuição linear. Segundo Linden (2006), esta probabilidade de um indivíduo

---

**Pseudocódigo 2:** Atribuição de probabilidade aos indivíduos
 

---

- 1 **início**
  - 2   | Ordenar todos os indivíduos em ordem crescente de aptidão;
  - 3   | Atribuir a cada indivíduo, a partir de uma distribuição de probabilidade  
    | escolhida, uma probabilidade  $p_i$  de ser escolhido;
  - 4 **fim**
- 

ser selecionado, levando em consideração sua posição, pode ser dada por:

$$p_i = p_{min} + \left[ (p_{max} - p_{min}) \frac{i - 1}{N - 1} \right]; \quad i \in \{1, \dots, N\}$$

onde,  $p_{max}$  é a probabilidade do melhor indivíduo ser selecionado e  $p_{min}$  é a probabilidade do pior deles ser selecionado. É importante ressaltar que  $p_{min}$  e  $p_{max}$  devem ser escolhidos de forma que  $\sum_{i=1}^N p_i = 1$ , sendo assim:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^N \left( p_{min} + \left[ (p_{max} - p_{min}) \frac{i - 1}{N - 1} \right] \right) &= 1 \\ Np_{min} + \frac{p_{max} - p_{min}}{N - 1} \sum_{i=1}^N (i - 1) &= 1 \\ Np_{min} + \frac{p_{max} - p_{min}}{N - 1} \frac{N(N - 1)}{2} &= 1 \\ Np_{min} + (p_{max} - p_{min}) \frac{N}{2} &= 1 \\ N \left( p_{min} + \frac{1}{2} (p_{max} - p_{min}) \right) &= 1 \\ N \left( \frac{p_{min} + p_{max}}{2} \right) &= 1 \\ p_{min} + p_{max} &= \frac{2}{N} \end{aligned}$$

## C.6 Esquema de reprodução geracional

Esta etapa está relacionada com a substituição da população de uma geração para a outra. O esquema de reprodução geracional substitui a população inteira a cada geração. Uma desvantagem que aparece neste caso está associada à perda de indivíduos bons. O que pode ser usado para contornar este problema é a implementação de elitismo, que



corresponde à preservar um número de melhores indivíduos por todas as gerações.

## C.7 Operadores genéticos

Os operadores genéticos são os responsáveis pela ampla exploração do espaço de busca que ocorre no algoritmo genético. Sua escolha reflete de maneira direta na qualidade da resposta do algoritmo. Nesta seção são apresentadas as duas funções implementadas neste trabalho, BLX- $\alpha$  *crossover* e mutação não-uniforme.

### C.7.1 BLX- $\alpha$ *crossover*

Os operadores de *crossover* são responsáveis por passar material genético dos pais para os filhos. O operador BLX- $\alpha$  *crossover*, para cada gene do indivíduo filho, define um intervalo limitado por valores que levam em consideração o respectivo gene dos pais e um parâmetro  $\alpha$ . Então, é escolhido, de forma aleatória, um valor neste intervalo. Ou seja, dado um filho  $F = (f_1, \dots, f_i, \dots, f_n)$ , cada gene  $f_i$  é um número escolhido aleatoriamente no intervalo  $I$  definido por:

$$I = [c_{min} - H \cdot \alpha, c_{max} + H \cdot \alpha] \quad (C.3)$$

com

$$c_{max} = \max\{c_i^1, c_i^2\}$$

$$c_{min} = \min\{c_i^1, c_i^2\}$$

$$H = c_{max} - c_{min}$$

onde  $c_i^1$  e  $c_i^2$  são, respectivamente, o  $i$ -ésimo gene do pai 1 e 2. O parâmetro  $\alpha$  é uma constante geralmente escolhida no intervalo  $0 \leq \alpha \leq 0.5$  (Herrera *et al.*, 1998).

### C.7.2 Mutação não-uniforme

Este operador de mutação possui uma propriedade que faz com que sua influência varie ao longo da evolução do algoritmo, daí o nome não-uniforme. Esta influência é maior

na fase inicial do algoritmo, o que permite uma busca uniforme em espaços maiores. À medida em que sua execução se aproxime do número máximo de gerações, a influência da mutação diminui, priorizando assim ajustes locais.

Seja uma geração  $t$  onde pretende-se aplicar o operador,  $g_{max}$  o número máximo de gerações e  $C = (c_1, \dots, c_i, \dots, c_n)$  o indivíduo sujeito à mutação. Então, para cada gene  $i$ , é aplicada uma mutação em seu valor de acordo com a seguinte equação:

$$c_i^* = \begin{cases} c_i + \Delta(t, maxlim_i - c_i) & se \tau = 0 \\ c_i + \Delta(t, c_i - minlim_i) & se \tau = 1 \end{cases}$$

onde  $\tau$  é um número aleatório que pode ser 0 ou 1 e,  $minlim_i$  e  $maxlim_i$  são os valores mínimo e máximo dos limites do parâmetro  $c_i$ , respectivamente. A função  $\Delta(t,y)$  retorna um valor no intervalo  $[0,y]$  e é dada pela seguinte equação:

$$\Delta(t, y) = y \left( 1 - r \left( 1 - \frac{t}{g_{max}} \right)^b \right),$$

sendo que  $r$  é um número aleatório no intervalo  $[0, 1]$  e  $b$  um parâmetro escolhido que determina a dependência com o número de iterações. Esta função gera um valor que tende a 0 com o aumento das gerações.

### ***C.7.3 AG Paralelo***

A implementação do AG paralelo foi necessária pois a execução do modelo Pandit-Rice demanda um alto tempo de processamento para simular 10 segundos de atividade na célula. A implementação paralela foi feita usando o modelo mestre-escravo e a distribuição dos indivíduos foi feita de maneira assíncrona. A paralelização ocorre na etapa de avaliação da função objetivo devido ao fato da avaliação de cada indivíduo ser independente das demais. Além disso, em muitos problemas do mundo real, o cálculo da aptidão do indivíduo é de longe o passo mais custoso do algoritmo (Tomassini, 1999).

A abordagem mais comum deste método é avaliar cada indivíduo simultaneamente

em diferentes processadores. Um processo chamado de mestre gerencia a população e envia um conjunto de tamanho fixo de indivíduos para ser avaliado nos processadores escravos. Depois da avaliação, o mestre coleta os resultados das avaliações e aplica os operadores genéticos para produzir as próximas gerações. Se existirem mais indivíduos que processadores, o que é muito comum, os indivíduos a serem avaliados são distribuídos da melhor maneira possível entre os processadores. A figura C.1 mostra uma descrição gráfica desta arquitetura.

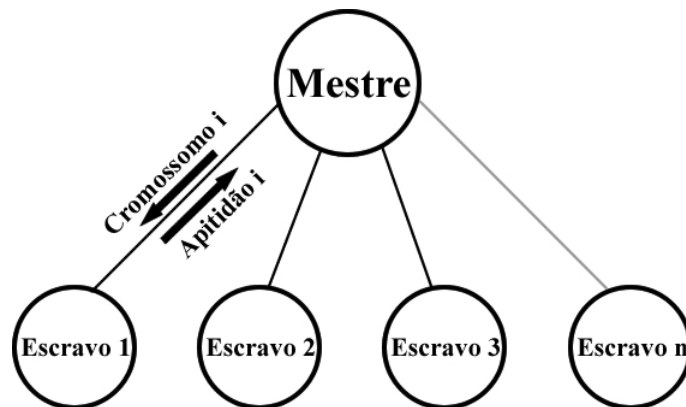


Figura C.1: Visão esquemática do modelo mestre-escravo

Os algoritmos 3 e 4 mostram uma descrição do modelo mestre-escravo.

---

**Pseudocódigo 3:** Algoritmo executado no mestre usando o modelo mestre-escravo

---

```

1 início
2   Inicialize a população  $P$  aleatoriamente;
3   Envie os indivíduos de  $P$  para os processos escravos;
4   Receba os indivíduos avaliados pelos escravos;
5   while Critério de parada não satisfeito do
6     while  $P'$  estiver incompleta do
7       Selecione 2 pais em  $P$ ;
8       Aplique recombinação com probabilidade  $p_c$ ;
9       Aplique mutação com probabilidade  $p_m$ ;
10      Insira os novos indivíduos em  $P'$ ;
11    end while
12    Envie os indivíduos de  $P'$  para os processos escravos;
13    Receba os indivíduos avaliados pelos escravos;
14    Aplique elitismo (opcional);
15     $P \leftarrow P'$ ;
16  end while
17 fim

```

---

---

**Pseudocódigo 4:** Algoritmo executado no escravo no modelo mestre-escravo

---

```
1 início
2   while Critério de parada não satisfeito do
3     Receba os indivíduos do mestre;
4     Avalie os indivíduos;
5     Envie os indivíduos para o mestre;
6   end while
7 fim
```

---

A comunicação entre o mestre e os escravos foi implementada utilizando o padrão MPI ( *Message Passing Interface*) por meio da biblioteca *MPICH*. O AG implementado foi executado em um *cluster* localizado no laboratório de Fisiologia Computacional (FISIOCOMP), na Universidade Federal de Juiz de Fora. As máquinas que constituíam o *cluster* são equipadas com 8 processadores Intel® Xeon® E5420 com 2.50 GHz de *clock* e 8 GB de memória RAM. O sistema operacional instalado nas máquinas foi o Linux versão 2.6.18 e o compilador utilizado foi o gcc versão 4.1.2.