Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Tecnologia e Ciências
Instituto de Matemática e Estatística

Vanessa Henriques Borges

Modelagem da dinâmica de armazenamento hormonal em uma célula endócrina

Rio de Janeiro
2018

Vanessa Henriques Borges

Modelagem da dinâmica de armazenamento hormonal em uma célula endócrina

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Computacionais da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Profª . Dra. Célia Martins Cortez

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antonio de Moura

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC-A

B732 Borges, Vanessa Henriques.
Tese Modelagem da dinâmica de armazenamento hormonal em uma célula endócrina / Vanessa Henriques Borges. – 2018.
56 f.
Orientadora: Célia Martins Cortez.
Coorientador: Carlos Antônio de Moura.
Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Matemática e Estatística.

1. Modelagem de dados – Teses. 2. Células - Teses. I. Cortez, Célia Martins. II. Moura, Carlos Antônio de. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Matemática e Estatística. IV. Título.

CDU 004.652

Rinaldo C. Magallon CRB/7 - 5016 - Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica.

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____
Assinatura Data

Vanessa Henriques Borges

Modelagem da dinâmica de armazenamento hormonal em uma célula endócrina

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Computacionais, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovado em 10 de agosto de 2018

Banca Examinadora:

_____

Profª . Dra. Célia Martins Cortez (Orientador)
Instituto de Matemática e Estatística - UERJ

_____

Prof. Dr. Carlos Antonio de Moura (Coorientador)
Instituto de Matemática e Estatística - UERJ

_____

Profª . Dra. Carla Patrícia de Morais e Coura
Hospital Federal Cardoso Fontes

_____

Prof. Dr. Dilson Silva
Fiocruz

_____

Profa . Dra. Maria Clicia Stelling de Castro
Instituto de Matemática e Estatística - UERJ

Rio de Janeiro
2018

RESUMO

BORGES, Vanessa Henriques. *Modelagem da dinâmica de armazenamento hormonal em uma célula endócrina.* 2018. 56f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

O trabalho apresenta uma possível modelagem do funcionamento hormonal de uma célula endócrina no processo de estocagem e degradação. A modelagem é baseada num sistema de equações diferenciais. Essas equações representam a dinâmica interna da célula. Dentre as etapas dessa dinâmica, analisamos as etapas de armazenamento e degradação, que ocorrem dentro de algumas células endócrinas como a catecolamina. A simulação é realizada utilizando a construção de um algoritmo, no qual temos as equações diferenciais, representando o armazenamento e a degradação, e regidas pela função de controle de Lyapuanov. O algoritmo desenvolvido foi implementado em linguagem C. São observados os diversos comportamentos de acordo com os dados numéricos obtidos, ressaltamos as contribuições científicas e sugerimos pesquisas futuras.

Palavras-chave: Modelagem Funcional do Hormônio, Célula endócrina, Linguagem de Programação C.

ABSTRACT

BORGES, Vanessa Henriques. *Modeling the dynamics of hormone storage in an endocrine cell.* 2018. 56f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

The present work presents a possible modeling of the hormonal functioning of an endocrine cell in the process of storage and degradation. The modeling is based in a system of differential equations. These equations represent the internal dynamics of the cell. Among the stages of this dynamics, we analyze the storage and degradation, which occur within some endocrine cells such as catecholamine. The simulation is performed using the construction of an algorithm, in which we have the differential equations, representing storage and degradation, and governed by the Lyapuanov control function. The developed algorithm was implemented in C language. The different behaviors are observed according to the obtained numerical data, we emphasize the scientific contributions and suggest future research.

Keywords: Mathematical and Computational Modeling, Endocrine Cell, Hormone, C programming language.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Principais glândulas endócrinas do corpo humano. 16
Figura 2 – Exemplo de catecolamina, a dopamina. 17
Figura 3 – Sequências de reações enzimáticas envolvidas na síntese de catecolamina na medula adrenal. 17
Figura 4 – Efeitos da concetração da enzima na N-metilação da normetaepinefrina. Uma unidade é 1 mμmol de metaepinefrina formada em 60 minutos. . . 20
Figura 5 – Taxa de N-metilação da normetaepinefrina. Uma unidade é 1 mμmol de metaepinefrina formada. 21
Figura 6 – Modelo representativo da dinâmica da síntese-estocagem e liberação hormonal 24
Figura 7 – Quantidade de EPI armazenada e degradada na adrenal variando com o tempo. 32
Figura 8 – Esquema simplificado do algoritmo utilizado. 33
Figura 9 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M. 34
Figura 10 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M. 35
Figura 11 – Tempo versus valores da quantidade hormonal inicial nos pontos de interseção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 9 e 10), para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M. 36
Figura 12 – Relação da intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 9 e 10) com a quantidade hormonal inicial, para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M. 37
Figura 13 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$. 38

Figura 14 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$ 39
Figura 15 – Tempo versus valores da quantidade hormonal inicial nos pontos de interseção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 14 e 14), para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$. 40
Figura 16 – Relação da intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 13 e 14), para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$. 41
Figura 17 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$. 42
Figura 18 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$. 43
Figura 19 – Tempo versus quantidade atividade enzimática inicial correspondente aos pontos de intersecção das Velocidades de Degradação e Estocagem (Figuras 17 e 18), para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$. 44
Figura 20 – Relação entre os pontos de intersecção das Velocidades de Degradação e Estocagem (Figuras 17 e 18) em função da quantidade atividade enzimática inicial, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$. 45
Figura 21 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para m_1= 0.09, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, sendo $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$ 45
Figura 22 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para m_1= 0.09, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, sendo $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$ 46
Figura 23 – Tempo versus valores de m1 correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 21 e 22), oara $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 46
Figura 24 – Valores de velocidade correspondentes às interseções entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 21 e 22), oara $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 47

Figura 25 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $r = 0.95$, 1.5, 2.1, 2.2, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 47
Figura 26 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $r = 0.95$, 1.5, 2.1, 2.2, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 48
Figura 27 – Tempo versus valores de r correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 25 e 26), para $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 48
Figura 28 – Relação entre r e os valores de intersecção entre a Estocagem e Degradação (Figuras 25 e 26), para $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 49
Figura 29 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $s = 0.05$, 0.051, 0.052, 0.053, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 49
Figura 30 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $s = 0.05$, 0.051, 0.052, 0.053, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 50
Figura 31 – Tempo versus valores de s correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 29 e 30), sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 50
Figura 32 – Valores de velocidade correspondentes às interseções entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 29 e 30), sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 51
Figura 33 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $b = 0.0001$, 0.009, 0.9, 9.0, 99.0, 9999.0, sendo $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 51
Figura 34 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $b = 0.0001$, 0.009, 0.9, 9.0, 99.0, 9999.0, sendo $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 52
Figura 35 – Tempo versus valores de b correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 33 e 34), para $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 52
Figura 36 – Valores de velocidade correspondentes às interseções entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 33 e 34) versus b, para $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. 53

Figura 37 – Síntese dos Resultados Obtidos. 53

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 12

1 GLÂNDULAS ENDÓCRINAS E HORMÔNIOS 14

2 REVISÃO DA LITERATURA 20

3 MODELO ADOTADO 23

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 33

CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS 54

REFERÊNCIAS 55

INTRODUÇÃO

As depressões são doenças frequentes, caracterizadas muitas vezes por intenso sofrimento, incapacidade e graves riscos. Os antidepressivos são medicamentos com ação no sistema nervoso central que podem normalizar o estado do humor. Em (CORTEZ; SILVA, 2008) encontramos que a monoamina oxidase pode ter sua característica desativadora inibida através do uso de antidepressivos, o que acarreta aumentos do efeito pós-sináptico nas sinapses noradrenérgicas. Diante disso, é importante simular situações que na realidade seriam inviáveis de serem testadas em humanos e que ajudam a entender melhor o funcionamento de determinadas partes do corpo humano.

As células são estruturas microscópicas e realizam a síntese, a degradação, o estoque e a liberação hormonal junto a todo sistema nervoso. O entendimento completo desses sistemas pode ser observado através da solução das equações diferenciais computacionalmente. Por isso, modelagens matemáticas auxiliam no entendimento do funcionamento do corpo humano, bem como na busca de novas características do sistema observado. Através da modelagem desenvolvida, neste trabalho, esperamos encontrar padrões ou valores que nos forneçam alguma informação sobre o sistema observado.

Ao nos deperarmos com situações naturais, nos questionamos como e porque determinados comportamentos ocorrem. Na pesquisa, através de observações e experiências, buscamos encontrar a resposta para estas indagações. Nesse contexto, muitas situações demandam do auxílio da modelagem matemática.

Dentre muitas indagações temos a pergunta de como funcionaria o controle, o equilíbrio e comportamento de uma célula internamente. Estamos interessados em representar como ocorre a síntese, a estocagem, a degradação e a liberação hormonal. Nessa dissertação, nos baseamos na literatura e procuramos desenvolver um modelo matemático e computacional que comportasse, em especial, a estocagem e a degradação. Na literatura encontrarmos diversas modelos propostos para simular dinâmicas em contextos diferentes (CORTEZ et al., 2012), (RAFIKOV; BALTHAZAR, 2005) e (AXELROD, 1962). Os resultados apresentados auxiliaram na comparação do comportamento análogo que foram obtidos nesta dissertacão.

O trabalho de (CORTEZ et al., 2012) simula o funcinamento da célula endócrina através do uso de um sistema de equações não lineares conhecidas como Lokta-Voltera.

Nossa proposta é observar se o mesmo modelo seria viável se utilizássemos um sistema de equações diferenciais com uma complexidade maior, porém mais preciso. Neste trabalho nos baseamos na teoria de Lyapuanov, que discute a estabilidade de soluções de equações diferenciais descrevendo sistemas dinâmicos. Esses sistemas possuem uma interdependência e atingem o equilíbrio em determinado valor. O ponto de equilíbrio atingido

entre a fase de estocagem e degradação é regido pela função de Lyapuanov.

Além disso, pretendemos comparar os resultados obtidos com outros já existentes na literatura, para que sirva de modelo de situações reais, de forma a permitir um melhor entendimento dessa fisiologia e do alcance do equilíbrio.

O problema que modelamos, então, trata do funcionamento de uma célula endócrina. Uma glândula endócrina produz hormônios que são secretados no organismo. Existem hormônios que são liberados diretamente no sangue logo após terem sido produzidos. Outras glândulas possuem um tempo de armazenamento na célula para posteriormente poder secretar o hormônio. Quando o total de hormônio estocado ultrapassa o limite de armazenamento da célula, ele segue para a degradação, a fim de ser reutilizado numa nova fase de síntese. Nessa situação, a fase de síntese significa o momento de formação hormonal. Além dessas etapas, há a secreção hormonal de tempos em tempos e a descarga hormonal total aleatória de todo hormônio que está armazenado.

O modelo matemático desenvolvido, neste trabalho, busca reproduzir o funcionamento de uma célula endócrina, em particular, com as catecolaminas. As células endócrinas foram escolhidas porque possuem a característica de armazenar hormônio antes de ocorrer a secreção no organismo.

A metodologia empregada neste trabalho foi desenvolver a modelagem realizada através de equações diferenciais, que tiveram seu equilíbrio controlado pela função de Lyapuanov. O modelo foi implementado em linguagem C. Variamos os parâmetros de entrada para simular diferentes situações e observar o comportamento dos resultados encontrados.

Este trabalho está organizado da seguinte forma. O Capítulo 1 aborda uma revisão de conceitos de biologia necessários para a compreensão do trabalho. No Capítulo 2 é realizada uma revisão da literatura, seguido do Capítulo 3 com a descrição da modelagem matemática adotada. O Capítulo 4 apresenta e discute os resultados computacionais obtidos. Finalizamos, no Capítulo 5, com nossas conclusões e sugestão de trabalho futuros.

1 GLÂNDULAS ENDÓCRINAS E HORMÔNIOS

Neste capítulo apresentamos brevemente os conceitos necessários para o entedimento do funcionamento de células endócrinas.

Sistema Endócrino

O sistema endócrino, junto ao sistema nervoso, controla e coordena várias funções do organismo, como por exemplo a reprodução, o metabolismo orgânico e o balanço energético (CORTEZ; SILVA, 2008). Essa coordenação é mediada pelos hormônios.

A palavra **hormônio** vem do grego *hormao* e significa aquilo que excita ou desperta (NUSSEY; WHITEHEAD, 2013). O efeito do hormônio só ocorre a partir da comunicação com os receptores da célula. Nas células secretoras, temos na sua estrutura, a membrana que é responsável pela entrada e saída de substâncias da célula. Nela há duas vias: a membrana basal e a membrana apical. Na **membrana basal** entram os substratos que são usados na síntese do produto de secreção da célula. A **membrana apical** é por onde o produto é liberado (CORTEZ; SILVA, 2008).

Os **hormônios** são os mensageiros químicos que mediam a coordenação feita por diferentes sistemas. O sistema endócrino é o nome dado à reunião de órgãos com função de secretar hormônios. E glândulas endócrinas são os órgãos responsáveis pela secreção dos hormônios. A palavra endócrina quer dizer secreção para dentro. As células secretoras possuem vários grânulos citoplasmáticos, ou vesículas secretoras, que possuem o produto a ser secretado. Possuem, em sua maioria, células cúbicas e com duas faces com função bipolar: basal e apical. Esta polaridade rege o fluxo secretório (CORTEZ; SILVA, 2008).

Através da **membrana basal** há a entrada dos substratos que são usados na síntese do produto de secreção da glândula. É sintezido ao longo do trajeto até a **membrana apical** onde é liberado o produto. A palavra **hormônio** é usada tanto para indicar substâncias que são sintetizadas por glândulas endócrinas e liberadas no sangue, quanto para designar qualquer molécula capaz de criar respostas para uma célula (CORTEZ; SILVA, 2008).

Os hormônios podem ser classificados em: hormônios peptídicos, esteróides ou derivados de aminoácidos ou fenólicos. Os **hormônios peptídicos** podem ser polipeptídios, pequenas proteínas ou aminas polipeptídicas. Os **hormônios esteróides** possuem como estrutura básica a molécula de colesterol. Temos como exemplo deste os hormônios produzidos pelo córtex supra-renal. E os **hormônios de aminoácidos ou fenólicos** que são sintetizados a partir da tirosina, a classe que possui, por exemplo, os hormônios tireoidianos e a noradrenalina (CORTEZ; SILVA, 2008).

Glândulas Endócrinas

As glândulas endócrinas estão localizadas em diferentes partes do corpo: hipófise, tireoide e paratireoides, timo, suprarrenais, pâncreas e as glândulas sexuais. A Figura 1 mostra a localização das células endócrinas mais importantes do corpo humano.

A **hipófise** está situada abaixo do hipotálamo e se aloja numa cavidade da face superior do osso esfenóide, na base do crânio. A **pineal** é uma glândula pequena e localizada na superfície posterior do diencéfalo. A **tireóide** está na parte anterior do pescoço, abaixo da laringe e sobre a traquéia. As **paratireóides** são quatro glândulas muito pequenas e estão atrás da glândula tireóide. O **timo** é uma massa irregular localizada na porção ântero-superior da cavidade torácica, posterior ao esterno. É limitado superiormente pela traquéia, artéria carótida comum e veia jugular, lateralmente pelos pulmões e pelo coração. As **supre-renais** estão situadas, cada uma, sobre o pólo superior de cada um dos rins. As **glândulas renais** são aglomerados de células especializadas que revestem as arteríolas renais, sintetiza e libera os hormônios renina e eritropoetina no corpo. O **pâncreas** é endócrina e exócrina e está situada atrás e abaixo do estômago. Os **ovários** são as gônadas femininas e se alojam na cavidade pélvica, um de cada lado do útero. Os **testículos** são as gônadas masculinas e se encontram na bolsa escrotal. As **glândulas do trato gastrointestinal** produzem diversos hormônios que irão atuar em vários pontos do aparelho disgetivo e estão relacionadas com o processo digestivo e de absorção de nutrientes (CORTEZ; SILVA, 2008).

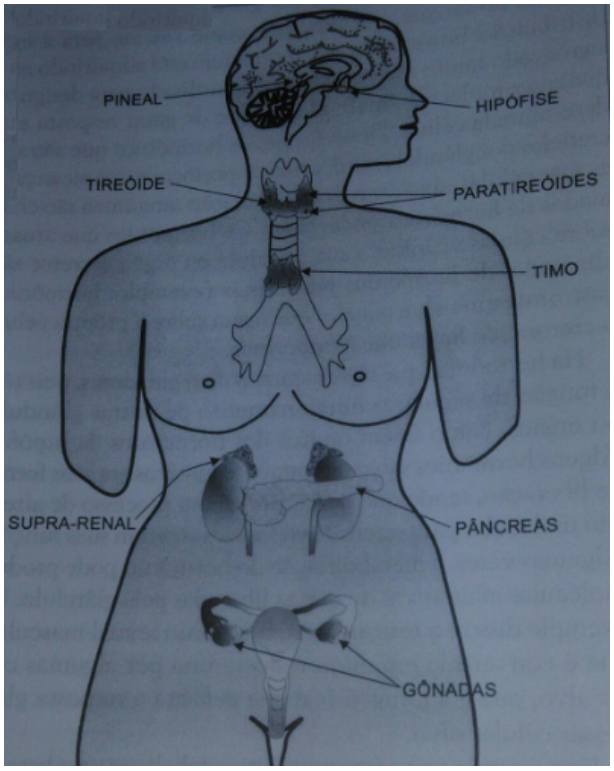
Catecolaminas

A catecolamina foi o hormônio utilizado como referência em nosso modelo. A catecolamina foi escolhida por ser tratar de um hormônio capaz de ser estocado e degradado pelas células endócrinas. Essa característica não é compartilhada por todos hormônios.

As **catecolaminas** são monoaminas constituídas pelo radical catecol, que é um anel fenólico ligado a duas hidroxilas, e por uma cadeia lateral de etilamina. Dentre as catecolaminas, destacamos a dopamina, adrenalina (ou epinefrina) e noradrenalina (ou norepinefrina), também chamada de norepinefrina. Elas repartem uma via comum para biosíntese enzimática. A Figura 2 mostra um exemplo de catecolamina, a dopamina.

Vale ressaltar que biosíntese enzimática é o fenômeno em que ocorre a produção de compostos químicos mais complexos, advindo de reagentes mais simples. Para que essa produção ocorra é necessário a catalização através de enzimas. A **síntese das catecolaminas** (Figura 3) ocorre a partir do **aminoácido tirosina**. Ela é transportada pela corrente sanguínea até ser captada pelas células, onde acontecem várias reações. Essas reações começam com a reação de **transformação** da **tirosina** em **dopa**, através da catalização feita pela enzima **tirosina-hidroxilada**. Posteriormente, há a **conversão** do

Figura 1 – Principais glândulas endócrinas do corpo humano.



Fonte: (CORTEZ; SILVA, 2008).

dopa em **dopamina**, com a enzima **dopa-descarboxilase**. Subsequentemente, a **dopamina** é **captada** através de um processo ativo, para dentro das vesículas (MARIEB; HOEHN, 2000).

O fator que limita a produção das catecolaminas está na fase de conversão da tirosina em dopa, devido à sujeição que a tirosina-hidroxilase possuir um processo de retroalimentação negativo. Ou ainda por um processo inibitório como pela dopamina ou noradrenalina. O processo de retroalimentação consiste no controle de síntese, em que o próprio produto tem controle sob a sua síntese. Quando a síntese do produto diminui com o aumento da concentração do próprio produto, dizemos que a **retroalimentação** é **negativa**. E quando o aumento da taxa do produto aumenta a síntese e a diminuição inibe, dizemos que se trata de **retroalimentação positiva**.

A sequência de reações enzimáticas envolvidas na síntese de catecolaminas na medula adrenal começa com o aminoácido tirosina e está descrita a seguir (GOODALL; JR, 1960).

Os dois primeiros passos da síntese ocorrem no citoplasma e o terceiro dentro dos grânulos de cromafina, em que NEPI é formada. Cerca de 15% de NEPI formada nos grânulos permanecem nessa forma, mas 85% passa para o citoplasma e são metilados pela enzima N-metiltransferase feniletanolamina formando EPI. Então catecolamina N-metilada é capturada e armazenada nos grânulos das células cromafinas (AXELROD, 1962).

Figura 2 – Exemplo de catecolamina, a dopamina.

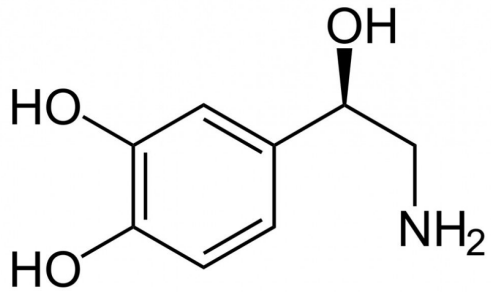
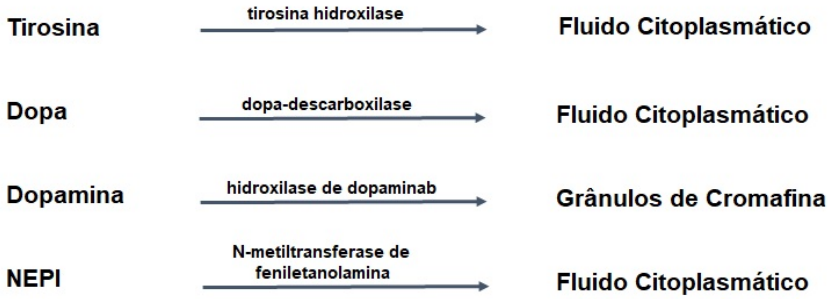


Figura 3 – Sequências de reações enzimáticas envolvidas na síntese de catecolamina na medula adrenal.



Fonte: (CORTEZ; SILVA, 2008).

A regulação da síntese da catecolamina adrenal é complexa. A estimulação simpática ativa a enzima tirosina hidroxilase, ativando a síntese da catecolamina (SPASOJEVIC; JOVANOVIC; DRONJAK, 2015). Porém, a NEPI no plasma inibe, através de um mecanismo negativo de *feedback*, a conversão de tirosina para dopa, que é o primeiro passo da síntese. Quando a síntese excede a capacidade de estocagem, a EPI é metabolizada em suas próprias células cromafinas. No sangue, catecolaminas são hormônios de meia-vida (1-3 minutos), uma vez que eles são rapidamente removidos do plasma e metabolizados (WESTFALL; TODOROV; MIHAYLOVA-TODOROVA, 2002), (RANG et al., 2003).

A descarga de EPI estabelece um estado de alarme em emergência, que é conhecida como *luta-ou-fuga*(GOLDSTEIN et al., 2003). Em estados de estresse, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) atua diretamente na medula adrenal e estimula o lançamento de catecolaminas. Os glucocorticoides liberados pelo córtex adrenal caem na circulação sinusoidal adrenal e ativa seletivamente a enzima N-metiltransferase. Uma vez na circulação sanguínea, catecolaminas atingem diferentes órgãos alvo, e induzem suas ações biológicas através da ativação de diferentes receptores para EPI. As células das glândulas adrenais podem também ser ativadas pela catecolamina, através da sinalização paracrina e autocrina (CORTEZ et al., 2012).

Através de um processo que requer energia, catecolaminas são armazenadas em grâ-

nulos secretórios em associação com ATP, quatro moléculas de catecolaminas para um ATP, e um número de proteínas, incluindo adrenomedullin, que é um hormopeptídio vasodilatador. Muitas funções dessas proteínas permanecem elucidados, embora algumas desempenhem função no mecanismo de armazenamento, uma vez que a concentração intragranular da catecolamina é tal que eles poderiam causar danos osmóticos se existissem livremente na solução. A saída da glândula adrenal é controlada a partir de células nervosas dentro do hipotálamo posterior, que pode estimular, em última , o lançamento de acetilcolina a partir de nervos pré-ganglionais terminais. Isso induz à despolarização das células de cromafina e a exocitose da catecolamina contando grânulos seguindo um crescimento transiente da concentração de cálcio intracelular. Uma vez secretado, sua meia vida na circulação é muito curta, aproximadamente 1-2 minutos.

A medula adrenal recebe muitas intervenções simpáticas (MARIEB; HOEHN,),(SPASOJEVIC; JOVANOVIC; DRONJAK, 2015). De fato, células adrenais que secretam catecolamina são neurônios modificados derivados do sistema nervoso simpático. (MCCORRY, 2007). A ação das fibras pré-ganglionares simpáticas no adrenal é despolarizar células cromafinas, mudando a permeabilidade para Na^+ e Ca^{+2}. O crescimento intracelular de Ca^{+2} dá gatilho para o processo de exocitose de grânulos de catecolamina, e as células descarregam todo seu conteúdo no sangue (ALBILLOS; NEHER; MOSER, 2000).

As catecolaminas agem nos tecidos alvo através de receptores típicos de membrana de proteínas G interligadas. Esses receptores são classificados como α ou β na base dos efeitos fisiológicos e farmacológicos induzidos pelo hormônio obrigatório. Além da subclassificação em α_{1A}, α_{1B}, α_{2A}, α_{2B}, β_1, β_2, β_3 é também feita de acordo com a ativação ou inibição de diferentes caminhos de transdução de sinal.

Os múltiplos efeitos fisiológicos da catecolamina são **cardiovascular**, **visceral**, **metabólico**, **água e metabolismo eletrólito** e **secreção hormonal**. Os efeitos fisiológicos estão descritos a seguir.

Os efeitos cardiovasculares são aumento da frequência cardíaca e força através de receptores β, aumento do retorno venoso através de receptores α e aumento da resistência periférica através de receptores α, especialmente no subcutâneo, mucoso, esplâncnico e camas vasculares renais. Os efeitos viscerais são relaxamento suave do músculo através de ações e contrações através β_2 e através de ações mediadas α, modulação do transporte de fluidos e eletrólitos no intestino, nos rins e na vesícula através de receptores α. Os efeitos metabólicos são a glicogenólise mediada pelo receptor β, lipólise e o aumento na dieta induzida e termogênese sem tremores através de receptores β. Para água e metabolismo eletrólito, as influências são na diminuição da excreção de sódio e filtração glomerular devido a efeitos diretos no rim, os efeitos mediados pelo receptor β sobre a secreção de renina levam ao aumento da produção de aldosterona com efeitos sobre a manipulação do sódio distal e o potássio sérico pode aumentar como resultado de efeitos mediados por α no fígado, mas diminuir como resultado dos efeitos mediados pelo receptor β_2

no músculo. E na secreção hormonal, a parte do simpático-adrenal do sistema nervoso autônomo modula as respostas de um número de sistemas endócrinos tais como: o sistema renina-angiotensina-aldosterona.(MARIEB; HOEHN, 2000).

Ações como aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, dilatação dos brônquios, dentre outros são ações mediadas pelos receptores β adrenérgico. O sangue que flui para cama visceral é reduzido pela vasoconstrição das arteriolas. Esse efeito é mediado por receptores α adrenérgicos e ajuda a fazer o fluxo sanguíneo fluir para os músculos esqueléticos.

Enquanto a maioria das catecolaminas liberadas dos nervos simpáticos são levados de volta para o terminal pré-sináptico, catecolaminas lançadas na circulação são levadas para tecidos não neurais e rapidamente convertidas para produtos desaminados pela monoamina oxidase ou pelo produto O-metilados pela catecol O-metiltransferase. A enzima seguinte também catalisa a O-metametilação do produtos de monoamina oxidase - metaepinefrina, normetaepinefrina, epinefrina e ácido vanilmandlico (MARIEB; HOEHN, 2000).

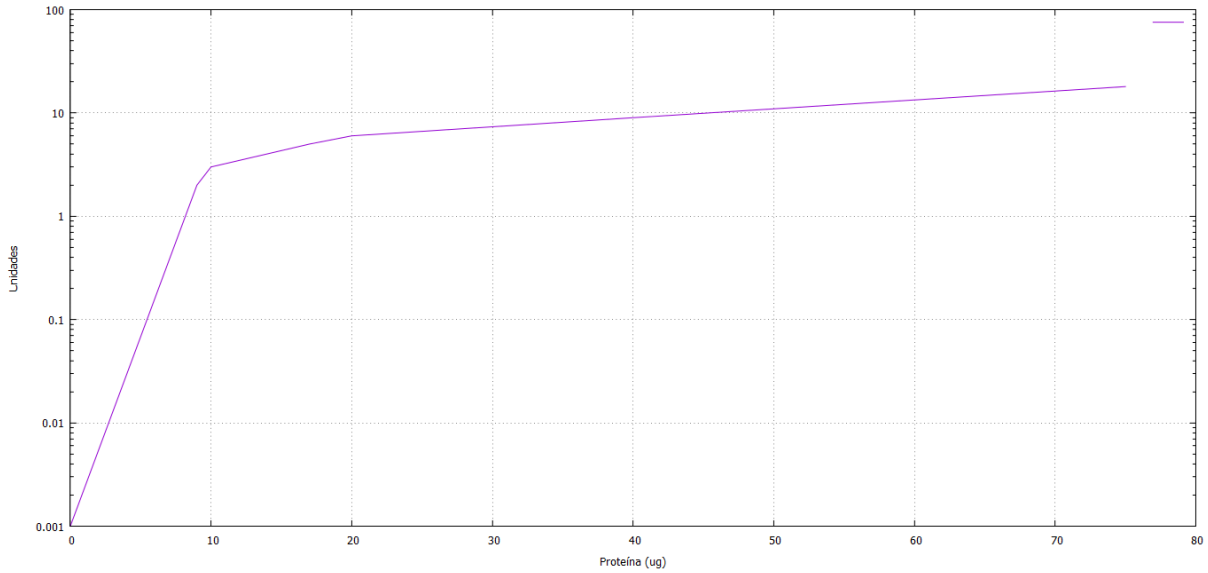
2 REVISÃO DA LITERATURA

O esquema da Figura 3 mostra que na síntese da catecolamina diversas reações acontecem até que obtenhamos a catecolamina. Por isso, a seguir, descrevemos detalhadamente o trabalho de (AXELROD, 1962). Além disso, os gráficos das Figuras 4 e 5 demonstram o comportamento esperado em nossa modelagem matemática.

No seu artigo de 1962, AXELROD cita que a metilação da norepinefrina para epinefrina foi demonstrada pela primeira vez por Bullring, com o uso da glândula adrenal de ratos e adenosina trifosfato. Posteriormente Keller, Boissonnas e Du Bigneaud mostraram que o grupo metil de metionina é incorporado na epinefrina da glândula adrenal em animais intactos.

Para estimativa da atividade da enzima, a feniletanolamina-N-metiltranaferase foi determinada pela incumbação da enzima com a normetaepinefrina e S-adenosilmetionina-$C^{14}H_3$. Ao longo desse processo (AXELROD, 1962), verifica-se que os catecol N-metilados foram extraídos em n-butanol a partir de uma solução saturada de NaCl que foi acidificada com 0.2 ml de 1 NHCl. A incubação da enzima obtida a partir da glândula adrenal com S-adenosilmetionina-$C^{14}H_3$ e normetaepinefrina resultou na formação de um composto radioativo. A solução ótima da ação da enzima foi com pH entre 8.0 e 9.0.

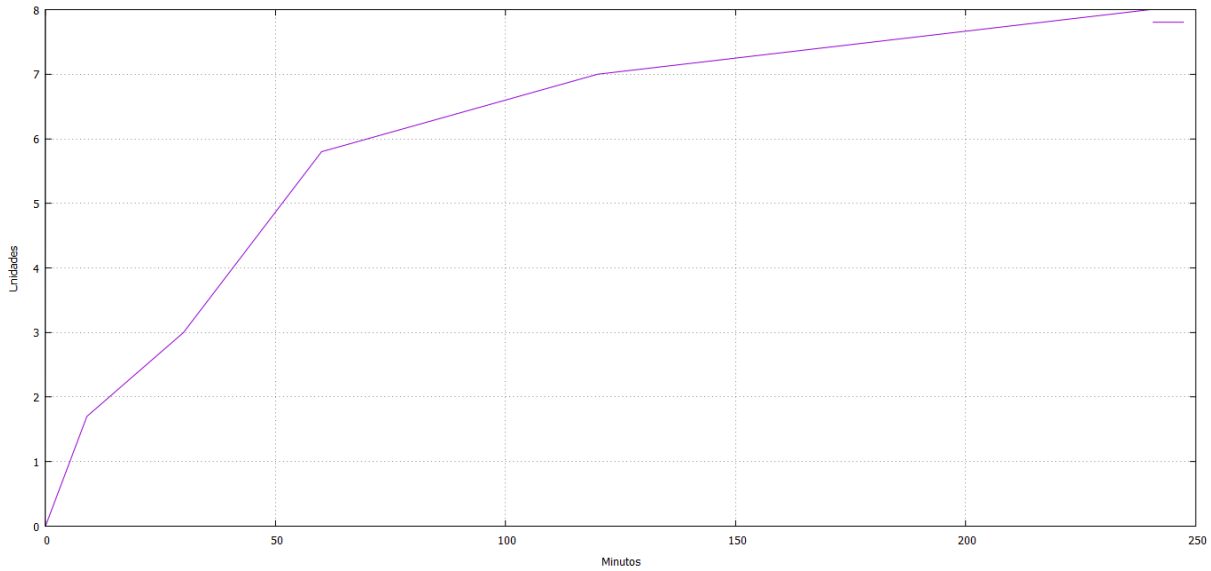
Figura 4 – Efeitos da concetração da enzima na N-metilação da normetaepinefrina. Uma unidade é 1 mμmol de metaepinefrina formada em 60 minutos.



Fonte: (AXELROD, 1962).

Os gráficos das Figuras 4 e 5 mostram o efeito da concentração da enzima e do

Figura 5 – Taxa de N-metilação da normetaepinefrina. Uma unidade é 1 mμmol de metaepinefrina formada.



Fonte: (AXELROD, 1962).

tempo na formação da metaepinefrina. Espécies e a distribuição de tecidos: a porção solúvel flutuante obtida a partir da glândula adrenal de um número de espécie de mamíferos foi analisado a partir da atividade da feniletanolamina-N-metiltransferase. Todas as glândulas adrenais examinadas tinham atividade enzimática. A melhor atividade da feniletanolamina-N-metiltransferase foi em coelhos e a pior em gatos. Houve uma pequena diferença na atividade em recém nascidos e ratos adultos. A medula adrenal teve consideravalmente mais atividade do que o córtex dessa glândula. Nenhuma atividade enzimática foi detectada na parte solúvel flutuante no pequeno instestino, rim, fígado, glândulas salivares, pâncreas e cérebro inteiro de coelhos e macacos. Em poucas instâncias soma de atividades enzimáticas foram detectadas na área do mesencéfalo de coelhos, 2 em cada 5 casos.

A feniletanolamina-N-metiltransferase está localizada na medula adrenal, e indica que a epinefrina é formada a partir da norepinefrina nesse tecido. A epinefrina exerce seus efeitos em órgãos nos tecidos depois de sua descarga na circulação a partir da medula adrenal.

Dentro da medula adrenal, a 3,4-di-hidroxifenilalanina é descarboxilado para dopamina no líquido citoplasmático, e a dopamina resultante entra nos grânulos de cromafina onde é convertida para norepinefrina através da dopamina-β-oxidase. A norepinefrina que é formada passa pelo citoplasma onde é N-metilada em epinefrina. A catecolamina N-metilada retorna aos grânulos de cromafina em que é armazenada até a liberação.

A capacidade da feniletanolamina-N-metiltransferase para N-metilado que ocorre normalmente com feniletanolaminas (como normetanefrina, octopamina, metanefrina e epi-

nefrina) sugerem que essa enzima talvez esteja relacionada com N-metilação de compostos assim como norepinefrina.

Para feniletanolamina-N-metiltransferase, vários outros O- e N-metil transferases, que estão envolvidos na formação e metabolismo de aminas ativas fisiologicamente, foram encontradas em mamíferos. O-metil-catecol transferase inativa os hormônios de catecolaminas, dentre outros.

Ao pesquisarmos encontramos mais informações sobre o funcionamento e importância da catecolamina em nosso organismo, assim como de sua síntese e secreção no sangue através de (COSTA et al., 2012). Para destacarmos a importância de estudarmos o comportamento do funcionamento da célula endócrina, em particular direcionada para a catecolamina, destacamos (SANCHEZ; MENEZES; PEREIRA, 2002).

Além da modelagem de (AXELROD, 1962) feita em ratos, percebemos que na referência (FELTRIN; RAFIKOV, 2002) é trabalhada uma aplicação da função de Lyapunov para controle ótimo de pragas. Em (RAFIKOV; BALTHAZAR, 2005) os autores aplicam o modelo para dinâmica de populações. Esses são trabalhos de comparação para nosso modelo matemático construídp.

Nosso trabalho é uma ampliação de (CORTEZ; NETO; MOTTA, 2016). Ou seja, utilizamos um sistema de equações não lineares, em que introduzimos uma variável C a mais de controle no sistema, o que caracteriza um sistema de equações de Lyapunov e que pode ser estudado em (SCHWARTZ; GAINER, 1977).

3 MODELO ADOTADO

Neste trabalho apresentamos um modelo matemático para simular o controle dinâmico da síntese, estocagem e secreção de uma glândula endócrina. Sabemos que o hormônio normalmente é sintetizado a partir de material selecionado e removido do sangue. No ambiente intracelular, o material é processado e o produto final, o hormônio, tem uma pequena parte liberada imediatamente deixando a célula. Outra parte é estocada até que a célula receba um comando para que então ocorra a sua secreção para o sangue.

Numa célula pode-se considerar a síntese de hormônio ininterrupta, devida a disponibilidade plasmática frequente de seus precursores. Dessa forma, o hormônio é acumulado na célula e, caso não seja liberado, o seu excesso segue para a degradação. Nesta fase, a molécula do hormônio é dissociada e as partes resultantes dessa dissociação podem ser reaproveitadas em nova síntese. Consideramos que, independente de qualquer descarga massiva que possa acontecer em resposta de alguma necessidade maior, há sempre uma pequena porção do hormônio sintetizado que é secretada pela célula para o plasma, a fim de cumprir sua função no organismo. Modelamos essa situação e observamos o comportamento da velocidade de estocagem e degradação em função do tempo.

O modelo associa a teoria clássica da cinética enzimática com as equações de Lotka-Volterra e Lyapunov para representar essa dinâmica de síntese-estocagem-secreção intracelular. Para validar o modelo proposto usamos, como exemplo, a regulação da síntese-estocagem-secreção da catecolamina na medula adrenal.

Para o equilíbrio funcional da célula endócrina, assim como para o corpo, é essencial um balanço ótimo entre a soma de hormônio sintetizado e estocado, o que envolve um complexo controle de mecanismos, desde síntese para secreção do hormônio. Anomalias no equilíbrio estocagem-secreção-armazenamento contribuem para o desenvolvimento e progresso de doenças. Portanto, para encontrar mecanismos por trás de várias doenças, é essencial entender como os hormônios são sintetizados e processados, e como mecanismos intracelulares interagem para regular sua síntese e estocagem (TSANEVA-ATANASOVA et al., 2010).

A figura 6 mostra o esquema adotado para representar uma célula endócrina hipotética e seu controle dinâmico para a síntese e estocagem do hormônio.

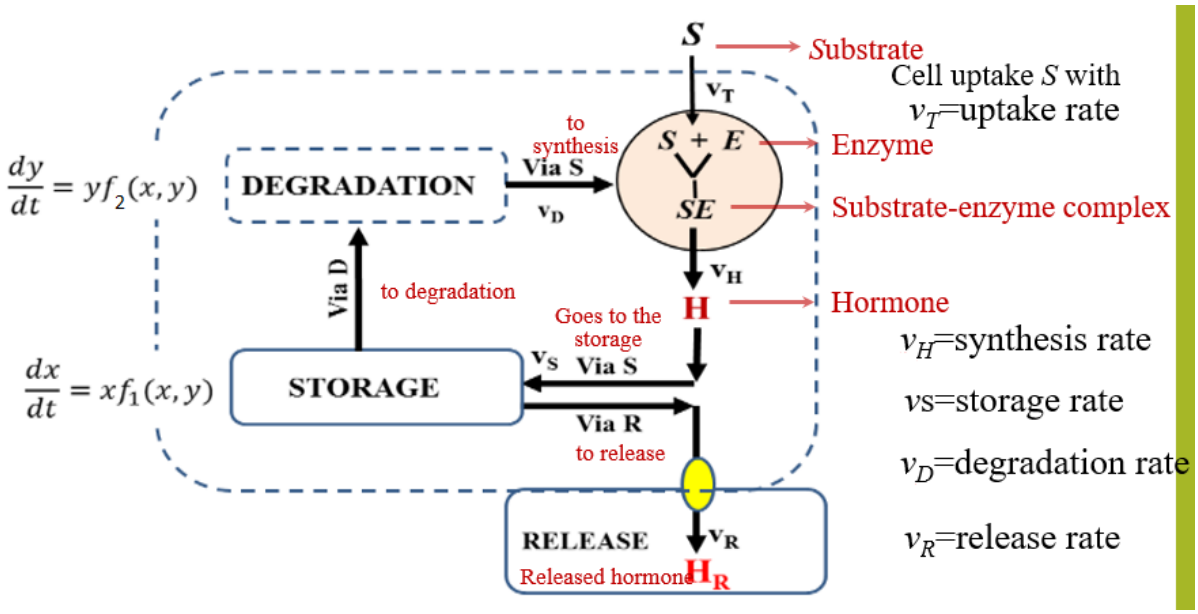
Nesse esquema, observamos que primeiramente é formada a síntese da catecolamina, através das reações químicas necessárias e observadas as etapas que estão representadas em 1. Após a síntese da catecolamina, caso o organismo necessite deste, o hormônio será liberado através da membrana apical.

Além disso, quando necessário nosso organismo libera aleatoriamente uma descarga total de hormônio presente no sistema da célula endócrina, a fim de suprir uma necessidade

do corpo. Tanto a liberação aleatória, como a contínua se dá após o hormônio sintetizado passar para estocagem, através da via S e ser liberado através da vida R.

Como nem sempre há necessidade da utilização desse hormônio sintetizado na corrente sanguínea, ele passa para uma fase de estocagem na célula. Essa passagem da síntese hormonal para a estocagem ocorre com uma certa velocidade de estocagem em função do tempo e é representada no esquema da Figura 6, pela via S. Ademais, a estocagem possui um limite de armazenamento, que deve e é obedecido pelo sistema endócrino. Ou seja, precisamos observar a velocidade de estocagem em função do tempo e quantidade hormonal armazenada a fim de observar se esta ultrapassa a capacidade do sistema. Caso a quantidade hormonal no sistema ultrapasse o limite de estocagem, esta diferença do limite é direcionada para a fase de degradação, via D. Na fase de degradação, a enzima e o substrato são dissociados para retornarem ao início do sistema, via S da degradação para síntese, a fim de participar de um novo processo de síntese hormonal, caracterizando um comportamento de retroalimentação do sistema.

Figura 6 – Modelo representativo da dinâmica da síntese-estocagem e liberação hormonal



Fonte: (CORTEZ et al., 2012).

Posterior a essa análise do esquema de funcionamento da célula endócrina, modelamos essas fases matematicamente. Para a dinâmica da síntese, trabalhamos com a quantidade de hormônio H, a concentração enzimática E, concentração de substrato S para síntese e a constante k_1 da reação da primeira etapa.

A síntese do hormônio H é descrita pela seguinte sequência de reações.

$$E + S \rightleftharpoons^{k}_{k_1} ES \longrightarrow^{k} E + H; \tag{3.1}$$

Na primeira etapa há formação de um complexo substrato-enzima a partir de S e E.

Ou seja, $E + S$ reagem, em função de k_1 e formam ES.

Assim, como houve a formação do complexo ES, mas pode haver o retorno à reação $E + S$. Nesse caso usamos a constante k_{-1} e é chamada de dissociação reversa de ES em E e S.

Na segunda etapa ocorre a dissociação de ES dando formação a H. E ES reagem em função de k, em que k representa o coeficiente de afinidade entre enzima e substrato para reagirem entre si, e formam $E + H$.

O mais comum acontecer é $k > k_{-1}$, chamada de cinética de Briggs-Haldane.

A velocidade de formação de ES, representada por v_{ES}, depende das etapas anteriores então:

$$v_{ES} = k_1[E]S - k[ES] - k_{-1}[ES], \tag{3.2}$$

em que $[E]$ representação a concentração da taxa enzimática, $[ES]$ representa a concentração de ES presente no sistema.

No início a v_{ES} é relativamente constante $v_{ES} \approx v_{dissocia}$, em que $v_{dissocia}$ representa a velocidade de dissociação reversa e $ES = k_{-1}[ES]$ e portanto $[ES] \approx v_{ES}$. Logo derivando:

$$\frac{d}{dt}[ES] = k1[S][S] - k[ES] - k_{-1}[ES] \approx 0. \tag{3.3}$$

Ao aplicarmos a aproximação do estado estacionário:

$$k_1[E][S] = k[ES] + k_{-1}[ES]. \tag{3.4}$$

Devido a 3.4, adotamos o modelo da cinética Michaelis-Menten de uma reação mono-substrato. Há nela uma *reação bimolecular inicial* entre enzima E e substrato S para formação do complexo ES expressa por:

$$[ES] \approx \frac{[E]_T[S]}{k_m + [S]}, \tag{3.5}$$

em que k_m simboliza a constante de Michaelis é definida por:

$$k_m = \frac{k + k_{-1}}{k1} \approx \frac{[E][S]}{ES}. \tag{3.6}$$

A variável k_m é a concentração para a qual a *velocidade da reação enzimática* é metade da velocidade máxima, v_{max}.

Ou seja:

$$k_m = \frac{1}{v_{max}}. \tag{3.7}$$

A expressão para a velocidade da reação enzimática, definida por v, pode ser derivada da equação de Michaelis-Mentem e chegamos em:

$$v = k[EA] = \frac{k[E]_T + [S]}{[S] + k_m} = \frac{v_{max}[S]}{[S] + k_m}, \tag{3.8}$$

em que $[EA]$ é associação entre enzima e o meio no qual se encontra o substrato S e k_m é uma constante. Dizemos que k é a constante de especificidade.

Ao usarmos a definição da constante de Michaelis, k_m, chegamos ao seguinte:

$$v = k[ES] = \frac{k}{k_m}[E][S], \tag{3.9}$$

em que [E] é a concentração de enzima livre.

Ao termos medidas experimentais podemos construir o gráfico da cinética enzimática, através da linearização por inversão da equação 3.9 pelo método de Lineweaver-Burke(PHILLIPS, 1974). Sabendo de 3.7, chegamos que:

$$\begin{gathered} v = k[ES] = \frac{k}{k_m}[E][S] \\ \frac{1}{v} = \frac{1}{k[ES]} = \frac{k_m}{k[E][S]} \\ v_{max} = k[E][S] \\ \frac{1}{v} = \frac{k_m}{v_{max}[S]} + \frac{1}{v_{max}}. \end{gathered}$$

Através desse método chegamos a uma linearização e consequentemente uma função de primeiro grau do tipo $y = ax + b$, em que a é o coeficiente angular e b o linear. Nesse caso, $a = \frac{-1}{k_m}$ e $b = \frac{1}{v_{max}}$. Portanto, $y = \frac{-1}{k_m}x + \frac{1}{v_{max}}$ (TSENG; HSU, 1990) .

O limitante da constante de especificidade k é dado pela *frequência* em que o substrato e enzima se encontram na solução. Esse limite pode atingir $10^{10}M^{-1}.s^{-1}$ (STROPPOLO et al., 2001).

$$k \leq 10^{10}M^{-1}.s^{-1}. \tag{3.10}$$

Vamos chamar esse limitante de taxa. Esta independe da dimensão do substrato ou da enzima (DAVIS et al., 1991)

A razão entre as constantes de especificidade para dois substratos é uma comparação quantitativa da eficiência da enzima na conversão dos substratos.

A partir das equações e observações acerca da fase de síntese, descrevemos a fase de estocagem. A **estocagem** é a disponibilidade do hormônio dentro da célula desde a sua síntese, até a liberação da célula, sendo o intervalo de tempo chamado de estoque.

O tempo de estocagem, t_e, é o intervalo de tempo entre esses dois eventos momento e quantidade de estoque, sendo Q_e a quantidade de hormônio em estoque.

Assumimos que a velocidade de síntese de H seja v_s (em mols/min), ou seja, a veloci-

dade com que o hormônio sai da área de síntese para a estocagem. O tempo t_e depende da ativaçã do receptor específico que aciona o transporte de H através da membrana, para a liberação na corrente sanguínea. A quantidade Q_e depende de v_s, ou seja, da síntese de H e do tempo de estocagem, sendo limitada por um sistema de controle interno.

No modelo que propomos, o mecanismo controlador é a ativação de degradação do hormônio em estoque. O substrato liberado pela degradação fica disponível para nova síntese ou retornar ao plasma. O sistema de controle inclui as variáveis implicadas na estocagem e no sistema de degradação.

Chamamos o processo de estocagem de X e o de degradação de Y, representamos a dinâmica de ativação desses processos por um sistema de duas equações diferenciais, uma referente ao processo de estocagem, envolvido pela função $f_1(x,y)$ e a outra ao de degradação, que envolve uma função $f_2(x,y)$, dessa maneira temos:

$$\frac{dx}{dt} = xf_1(x,y) \tag{3.11}$$

$$\frac{dy}{dt} = yf_2(x,y) \tag{3.12}$$

as variáveis x e y representam, respectivamente, a quantidade de hormônio estocado Q_e e a quantidade de enzima de degradação E_d. As funções $f_1(x,y)$ e $f_2(x,y)$ devem conter, cada uma delas, um termo intrínseco do sistema X e Y, respectivamente, e termos que incluam a influência extrínseca na dinâmica dos sistemas de referência.

A dinâmica de estoque-degradação do nossso modelo pode ser descrita pelo seguinte sistema de equações (FELTRIN; RAFIKOV, 2002).

$$\frac{dx}{dt} = x(a - ry - px) = ax - rxy - px^2 \tag{3.13}$$

$$\frac{dy}{dt} = y(-b + sx) = -by + sxy \tag{3.14}$$

Nas equações 3.13 e 3.14, as constantes a, b, r, s, e p são positivas. Na equação 3.13 o termo ax refere-se à taxa de aumento do conteúdo de Q_e no estoque; $-rxy$ define a interdependência de X e Y que influencia no estoque, ou seja, é o termo que associa parâmetros da degradação a parâmetros favoráveis a degradação; e o termo px^2 diz respeito a taxa de diminuição do conteúdo de H devido ao processo de secreção, que é um processo íntrínseco do sistema de estoque. Na equação 3.14, o termo $-by$ se refere à taxa de degradação, que é responsável pelo equilíbrio do conteúdo do estoque, e o tempo sxy representa a interdependência de X e Y que é favorável à degradação.

Para garantir a manutenção de um controle ótimo, uma vez que se trata de um sistema de funções celulares, introduzimos no modelo um termo que contenha uma função de controle C, que caracterize o número de condições antagônicas presentes na célula no

instante t. Dessa forma, temos que:

$$\frac{dx}{dt} = ax - rxy - px^2 \tag{3.15}$$

$$\frac{dy}{dt} = -by + sxy + C \tag{3.16}$$

em que a função C é representada por

$$C = \varepsilon y + V \tag{3.17}$$

Na equação 3.17 εy representa qualquer processo compensatório que em qualquer fase do sistema conduz este ao ponto de equilíbrio ótimo, e V é o termo de estabilidade.

As condições de contorno devem ser consideradas pois existem limites de velocidades de síntese/estoque e degradação, e quantidades Q_e, que determinam a normofunção da glândula. Acima de valores máximo e mínimo, temos respectivamente, hiper e hipofunções. Da mesma forma, há limites para o nível de degradação, para os quais são determinados pela quantidade E_d ativa.

Diante disso, definimos o equilíbrio com critérios de Lyapunov. No modelo adotado, consideramos a fase de degradação determinante para a normofunção do sistema, que é hiperfuncionante para E_d menor que uma quantidade $E_d \leq y_{min}$ e hipofuncionante para $E_d \geq y_{max}$.

Precisamos de uma função de controle V que estabilize o sistema e que para ser uma função de Lypuanov deve ser positiva e garantir estabilidade assintótica, em outras palavras, $\frac{dV}{dt} < 0$.

Temos as seguintes condições de contorno:

- Existe um valor y_d de modo que $ymin \leq y_d \leq y_{max}$ para o qual a glândula está normofuncional;
- Para que haja equilíbrio, o termo C nas equações 3.16 e 3.17 deve ser positivo, $C > 0$, e quando $t \longrightarrow \infty$, $V \longrightarrow 0$ e $C = my$;
- V é uma função positiva;
- Temos$\frac{dV}{dt} < 0$ para pontos fora do equilíbrio e $\frac{dV}{dt} = 0$.

Suponhamos que exista o ponto de equilíbrio (x^*, y^*) ótimo para a dinâmica produção-degradação, de modo que $\frac{df(x^*,y^*)}{dt} = 0$. Em outras palavras, nesse ponto, as equações 3.16 e 3.17 se anulam. Assim, da equação 3.16 podemos reescrever:

$$a - px^* - rx^* = 0; \tag{3.18}$$

$$y^* = \frac{a - px^*}{r} > 0. \tag{3.19}$$

Assim, $a - px^* > 0$. Para a equação 3.14 e considerando a condição 3.1 de contorno, obtemos que:

$$-b + sx' + \varepsilon y_0 - 0; \tag{3.20}$$

$$\varepsilon = \frac{b - sx^*}{y}. \tag{3.21}$$

Para que a condição 3.1 seja cumprida, é necessário que $\varepsilon > 0$ e x_0 deve ser de modo que $x < \frac{b}{s}$, assim $\frac{b}{s}$ é o limite do equilíbrio-desequilíbrio. Para um controle determinísco ótimo em um período de tempo (0,T), a função de controle pode ser determinada a partir de

$$V(y(0),0) = min_V \left\{ \int_0^T C(y(t)), V(t))dt + D(y(T)) \right\}, \tag{3.22}$$

em que $D(y(T))$ é a função que define o desempenho do sistema.

Para que tenhamos uma dinâmica estocática linear e um desempenho descrito por uma função quadrática, o problema do controle ótimo pode ser reduzido à equação diferencial parcial de Hamilton-Jacobi-Bellman (FELTRIN; RAFIKOV, 2002) (BELLMAN, 2013).

$$min_V \left\{ \frac{dV(y(t),t)}{dt} + \omega \right\} = 0, \tag{3.23}$$

em que

$$\omega = [m_1(x - x^*) + m_2(y - y^*)^2 + V^2], \tag{3.24}$$

e a função V é por definição:

$$V(y(t),t) = min_V \left\{ \int_0^T [m_1(x - x^*)^2 + m_2(y - y^*)^2 + V^2]dt \right\}, \tag{3.25}$$

e m_1 e m_2 são constantes positivas.

A solução da equação 3.23 foi investigada entre as funções de Lyapunov, segundo os modelos do tipo Lotka-Volterra (FELTRIN; RAFIKOV, 2002).

Para a dinâmica estocástica não linear, para determinar a solução $V(x,y)$ da equação 3.24 usamos a função de Lyapunov na seguinte forma (FELTRIN; RAFIKOV, 2002) (SCHWARTZ; GAINER, 1977) :

$$V(x,y) = v_1 \left(x - x^* - x^* ln \left(\frac{x}{x^*} \right) \right) + v_2 \left(y - x^* - y^* ln \left(\frac{y}{y^*} \right) \right), \tag{3.26}$$

onde v_1 e v_2 são constantes positivas a determinar, cujos valores podem ser determinados pela equação de Hamilton-Jacobi-Bellman(BELLMAN, 2013). A derivada da equação

3.26 considerando a equação 3.2 resulta em:

$$\frac{dV(x,y)}{dt} = v_1(x - x^*)(a - px - ry) + v_2(y - y^*)(-b + sx + \varepsilon y + V). \tag{3.27}$$

Ao substituirmos os resultados para w, da equação 3.24 e $\frac{dV(x,y)}{dt}$, equação 3.20, na equação de Hamilton-Jacobi-Bellman, equação 3.24, obtemos:

$$min_V\{v_1(x-x^*)(a-px-ry)+v_2(y-y^*)(-b+sx+\varepsilon y+V)+m_1(x-x^*)^2+m_2(y-y^*)^2+V^2\} = 0. \tag{3.28}$$

A função $V(t)$ não é limitada e pode ser encontrada da equação:

$$\frac{\delta}{\delta V}\{v_1(x-x^*)(a-px-ry)+v_2(y-y^*)(-b+sx+\varepsilon y+V)+m_1(x-x^*)^2+m_2(y-y^*)^2+V^2\} = 0, \tag{3.29}$$

sendo

$$V^* = \frac{-v_2}{2}(y - y^*), \tag{3.30}$$

onde V^* é o valor ótimo da função de controle; o valor de $V * y$ representa a atividade enzimática que deve estar presente no sistema a cada instante t. Substituindo $V = V^*$ na equação 3.13, obtemos:

$$[v_1p(x-x^*)^2-rv_1(x-x^*)(y-y^*)+sv_2(y-y^*)(x-x^*)+(sv_2-\left(\frac{v_2^2}{2}\right))(y-y^*)^2+m_1(x-x^*)^2+m_2(y-y^*)^2+\left(\frac{v_2^2}{4}\right)(y-y^*)^2]=0; \tag{3.31}$$

$$(x-x^*)^2(v_1p+m_1)+(-rv_1+sv_2)(x-x^*)(y-y^*)+(sv_2+m_2-\left(\frac{-v_2^2}{4}\right))(y-y^*)^2+(sv_2+m_2(\frac{-v_2^2}{4}\right))(y-y^*)^2=0. \tag{3.32}$$

E podemos assumir que:

$$v_1p + m_1 = 0 \longrightarrow v_1 = \frac{m_1}{p} \tag{3.33}$$

$$-rv_1 + sv_2 = 0 \longrightarrow v_1 = -\frac{sv_2}{r} \tag{3.34}$$

$$v_2 + m_2 - \left(\frac{v_2^2}{4}\right) = 0 \longrightarrow v_2 > 0, v_2 = 2(\delta + \sqrt{(\delta^2 + m_2)}; \tag{3.35}$$

$$\frac{dV}{dt} = -m_1(x - x^*)^2 - (\sqrt{\delta^2 + m_2})(y - y^*) < 0. \tag{3.36}$$

Após observamos essa etapa, vemos como implementamos computacionalmente a simulação.

Para simular o modelo proposto, escolhemos como exemplo a regulação de síntese-estocagem-degradação de catecolaminas, epinefrinas(EPI), Norepinefrinas(NEPI), pela medula da glândula supra-renal ou adrenal. EPI e NEPI também são conhecidas como adrenalina e noradrenalina, respectivamente.

Na medula adrenal, células de cromafina são os tipos celulares mais importantes, os quais são assim chamados por ter alta afinidade com corantes de cromo (MARIEB; HOEHN,)(SPASOJEVIC; JOVANOVIC; DRONJAK, 2015)(PERRY; CAPALDO, 2011). Nessas células, existem pequenos grânulos com aproximadamente 0,3 micrômetros de diâmetro, os quais são vesículas secretórias. Uma simples célula cromafina pode conter cerca de 30000 grânulos de cromafina (PHILLIPS, 1974). Além de EPI e NEPI, os grânulos de cromafina contêm ATP, dopamina $\beta-$hidroxilase, lipídios, lipídios $\beta-$endorfina, cromogranina e péptidos pró-opiomelanocortina (SPASOJEVIC; JOVANOVIC; DRONJAK, 2015)(PHILLIPS, 1974).

Catecolaminas são armazenadas em grandes concentrações nos grânulos, cerca de 0,5μM (DEUPREE; WEAVER; DOWNS, 1982). O Adrenal humano normal contém de 412 a 633μg de epinefrinas e de 37 até 123 μg de norepinefrina (GOODALL; JR, 1960). É ainda conhecido que a glândula adrenal normalmente sintetiza EPI com tal rapidez (BYGDEMAN; EULER, 1958) que somente sob circunstâncias não usuais a medula adrenal pode ser esgotada de seu suprimento de adrenalina (GOODALL; JR, 1960)(COMLINE; SILVER, 1966). Esler e KayeKaye (ESLER et al., 1995) descobriram que, em repouso, a secreção de epinefrina nas pessoas mais velhas era de aproximadamente 0,86 nmol/min, enquanto que em joven, ela era aproximadamente de 0,17 nmol/min.

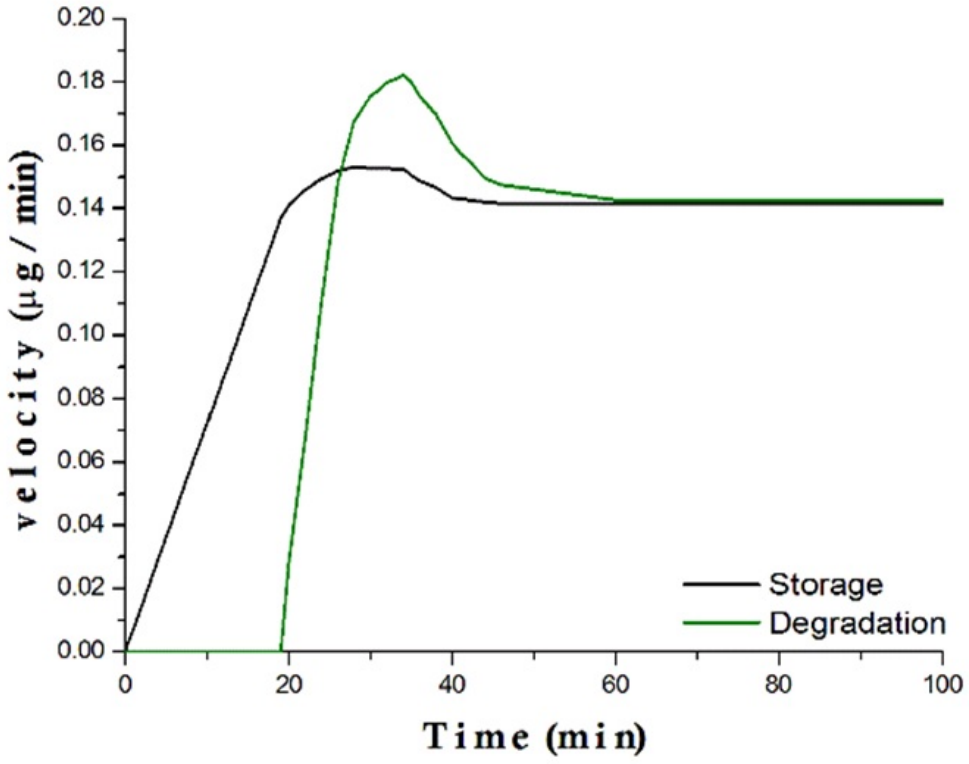
De acordo com CORTEZ et al. (2017), em condições de equilíbrio dinâmico entre as atividades de armazenamento e degradação, os seguintes valores do parâmetro das equações de Lotka-Volterra podem ser encontrados (EQ3): a = 0,28; r = 0,047; b = 3,4; s = 1,1. A capacidade maximal de estocagem adotada foi $x_0 = H_{Smax} = 500\mu g$(2,7 μg moles) (PHILLIPS, 1974)(ESLER et al., 1995) e degradação ativada para $x > x_0$.

A Figura 7, representa a velocidade de estocagem em função do tempo e a velocidade de degradação do tempo. Notamos que ambas possuem o commportamento de crescimento e posterior estabilidade. Esse tipo de comportamento que buscamos em nosso modelo.

Além disso, o estoque leva em média de 20 minutos para atingir seu limite e a partir desse instante, a concentração que ultrapassa esse limite segue para a degradação. Isso explica o porquê do gráfico da velocidade de degradação começar seu crescimento aos 20 minutos. Observamos também duas intersecções entre esses gráficos e que também foi buscada e encontrada em nossas simulações computacionais. Após essas duas intersecções o sistema atinge o equilíbrio esperado.

Portanto a velocidade de estocagem e degradação chegaram ao equilíbrio para $v_S = v_D \approx 1{,}53\mu g/min$(aproximadamente 0.008 μgmoles/min). Esse valor é a ordem de magnitude encontrada nos estudos do experimento (COMLINE; SILVER, 1966). O processo

Figura 7 – Quantidade de EPI armazenada e degradada na adrenal variando com o tempo.



Fonte: (CORTEZ et al., 2012).

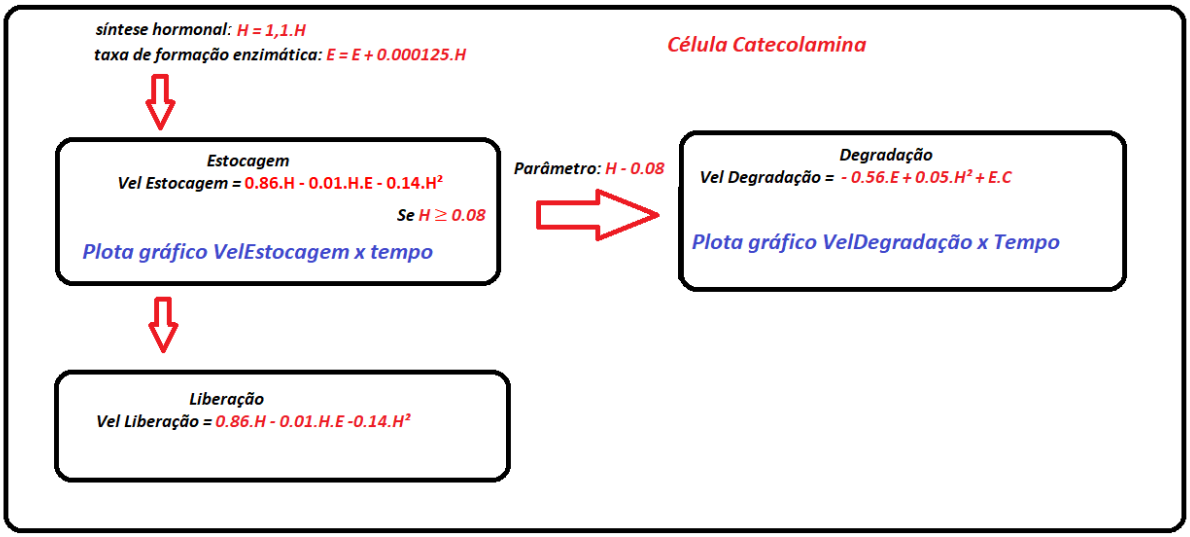
de degradação começou a responder cerca de 20 minutos depois da estocagem atingir sua capacidade máxima (5mg), e a atividade de degradação cresceu até $y = 0{,}103$mg em $t = 35$ min, e então estabilizou em $y = 0{,}0873$. Para perspectivas futuras pretendemos associar ao modelo das equações de Lyapunov e modelo de otimização de Bellman para encontrar um controle de funcionamento ótimo. Esse trabalho foi realizado utilzando a modelagem de Lotka-Voltera e nosso objetivo é observar se a modelagem com funções de Lyapunov são válidas para simular o funcionamento de uma célula endócrina no que tange à estoque e degradação.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na modelagem computacional do funcionamento da célula endócrina, utilizamos a linguagem C, o sistema Operacional Windows 10, um processador Core i5 intel; e o programa Gnuplot foi usado na criação dos gráficos. Para alguns parâmetros presentes nas equações do modelo matemático conseguimos obter valores numéricos na literatura (AXELROD, 1962), mas para outros, não. E justamente nestes focamos nossas simulações, procurando verificar como eles podiam influenciar no comportamento do modelo adotado; e, assim, testar a capacidade deste para simular a dinâmica de controle do sistema biológico em estudo.

A Figura 8 mostra um esquema simplificado do algoritmo, tendo o programa como dados de entrada valores da taxa entra na estoque por tempo a, da taxa de degradação por tempo b, da taxa que vai para degradação por tempo r, da taxa de degradação possível por tempo s, da taxa que é secretada por tempo p, da constante presente na equação da velocidade de degradação m_1, da quantidade hormonal no início do sistema H e da quantidade enzimática presente no sistema no início do sistema E. Os parâmetros a, b, r, s, p, m_1, são constantes envolvidas no processo de estocagem e degradação.

Figura 8 – Esquema simplificado do algoritmo utilizado.

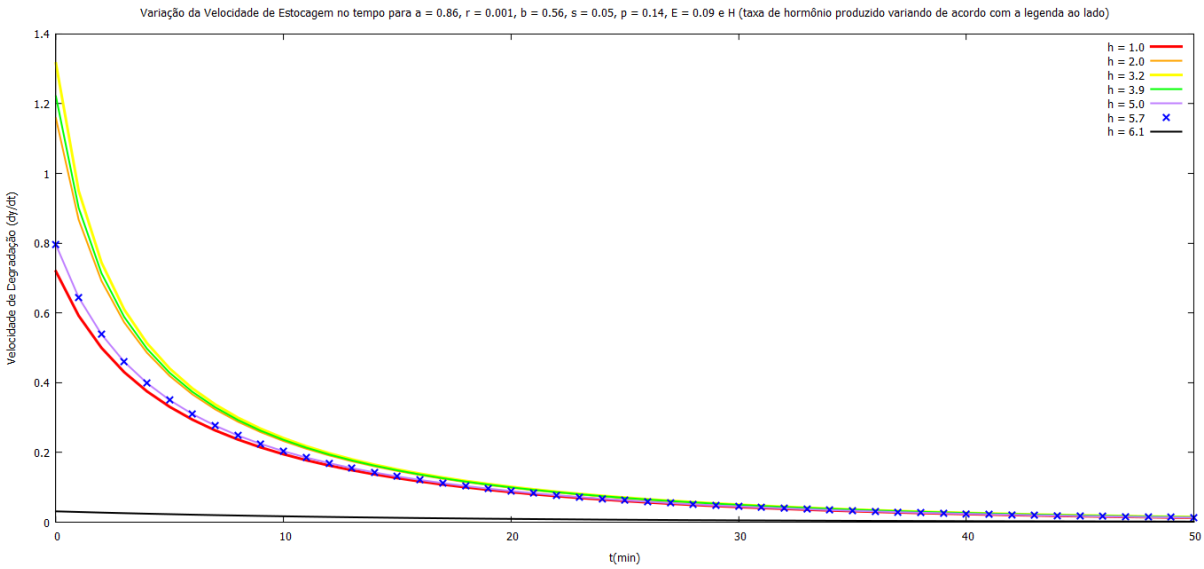


Fonte: A Autora, 2018.

A Figura 9 mostra a variação da Velocidade de Estocagem em função do tempo, considerando os parâmetros de entrada: $a = 0.86$, $r = 0.001$, $b = 0.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.09\mu M$, $m_1 = 0.03$, e $H = 1.0, 2.0, 3.2, 3.9, 5.0, 5.7, 6.1\mu M$. Nesta figura, podemos observar que a velocidade de estocagem diminui com o tempo, na medida em que a quantidade de hormônio estocado vai aumentando, até que tende a zero para t $>$ 50 min. Os

valores adotados como iniciais foram escolhidos de modo a encontrar um limite superior e inferior. Ainda que as simulações sejam discretas, colocamos valores que representassem o limite para que a validação desse o comportamento esperado. Podemos perceber que para $H = 6.1$ ele foge do comportamento suave que as outras funções apresentam na velocidade de estocagem em função do tempo. Ele apresenta um crescimento linear tendendo a zero. O mesmo comportamento se repete na Figura 10, para esse valor de entrada, o crescimento da velocidade de degradação em função do tempo varia muito em relação aos outros. Se colocásemos $H = 6.2\mu M$ já não teriamos o comportamento esperado. Ou para valores menores do que $H = 1.0\mu M$

Figura 9 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M.



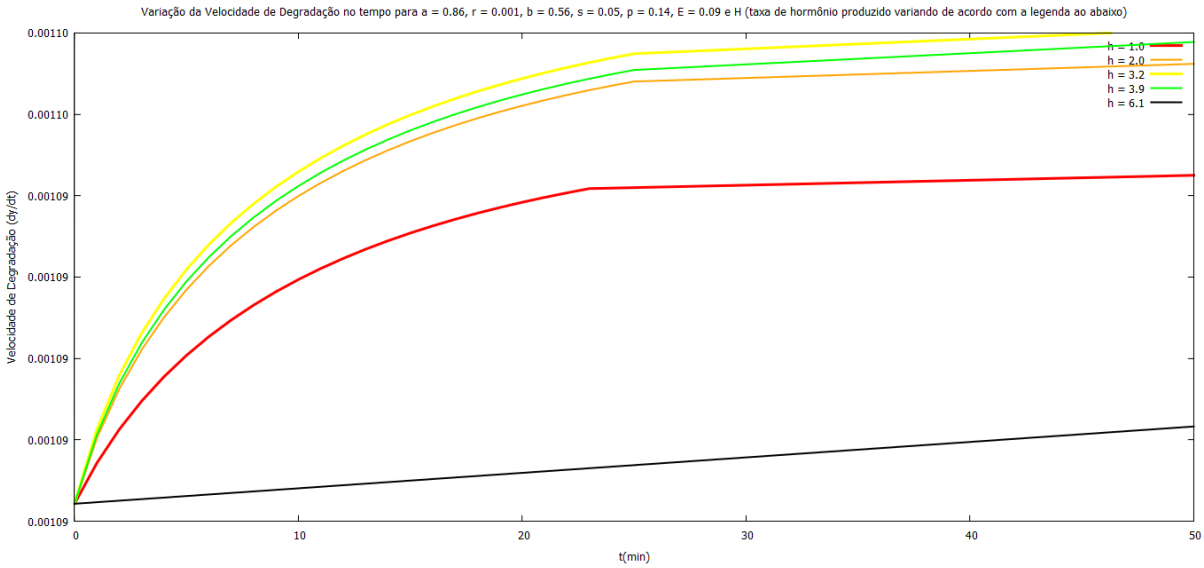
Fonte: A Autora, 2018.

A Figura 10 apresenta a variação da Velocidade de Degradação, enquanto as Figuras 11 e 12 mostram os pontos de interseção encontrados nos gráficos das velocidades de estocagem e degradação, Figuras 9 e 10, em função do tempo e da quantidade de hormônio. Ao contrário da estocagem, a velocidade de degradação (Figura 10) aumenta com o tempo, com o aumento do excesso no estoque e tende a um platô, correspondendo à fase de degradação máxima, para t $>$ 10 min para os valores testado de $h = 1.0$ a $h = 3.9$. Mas, para $h = 6.1$, o gráfico é linear crescente neste intervalo de tempo visto no gráfico, mostrando que, neste caso, o equilíbrio pode ocorrer para um intervalo tempo muito extenso.

Observando as Figuras 11 e 12, verificamos que cerca de 9 min após o início da estocagem ocorre uma condição de equilíbrio entre essa função e a degradação, sendo $h = 5{,}7\mu M$ e a velocidade igual $0{,}24\mu M/min$.

Apesar de se ter encontrado pontos de intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação com os valores paramétricos usados, mostrando, dessa forma, a existência

Figura 10 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M.



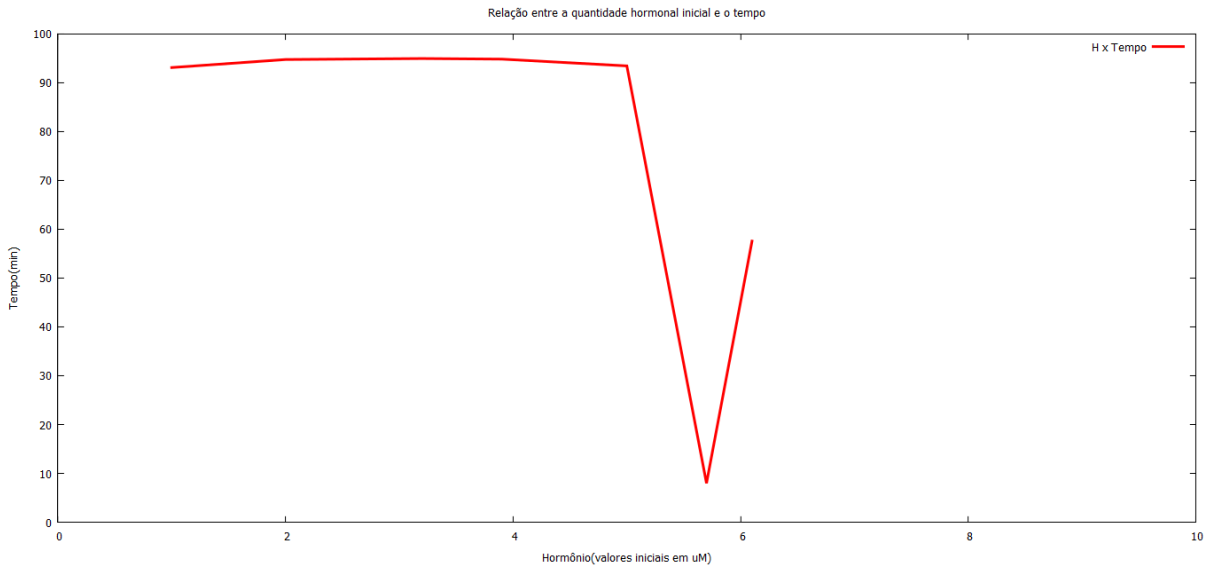
Fonte: A Autora, 2018.

de equilíbrio na velocidade nessas duas fases do processo celular estudado, os valores da maioria dos parâmetros usados da simulação acima (Figuras 9- 12) eram aleatórios. Podemos perceber que o gráfico da Figura 11 e 12 possuem um caráter complementar e um ao outro. Enquanto um cresce, outro decresce e eles um é a reflexão do outro, apesar de estarem em grandezas diferentes.

Esse teste foi importante para observarmos que com a taxa de crescimento enzimática linear, ainda que as equações diferenciais façam o equilíbrio do sistema, pois observamos que a velocidade de degradação em função do tempo seja conforme esperado, a velocidade de estocagem em função do tempo não há crescimento. Isso significa que o crescimento enzimático com a utilização desse tipo de função não era suficiente para que o sistema atingisse um equilíbrio dentro de um intervalo de tempo que foi simulado.

Seguindo na validação do modelo, investigamos os possíveis fatores que influenciariam no comportamento dos gráficos. Verificamos que a variação aleatória dos parâmetros de entrada (a, b, r, s, p, m_1, H e E) não produzia resultados válidos. Um dos valores paramétricos não encontrado na literatura foi a variação da ação enzimática ao longo do tempo. Pesquisamos, através de simulações, que função poderia representar a taxa de crescimento da ação enzimática que nos levasse a um resultado mais realístico, e adotamos uma função linear de crescimento muito pequeno. Em contrapartida, o comportamento do gráfico da velocidade de estocagem em função do tempo não crescia e se estabilizava após certo tempo. Procuramos outras funções que pudessem representar a variação enzimática, como a exponencial, quadrática ou logarítmica. Porém essas não se mostraram adequadas. Ao final, adotamos a função $E = EH - \frac{H}{100000}$, ou ainda podemos representar como $y = xy - \frac{x}{100000}$, com a qual conseguimos modelar de modo que o comportamento da função da

Figura 11 – Tempo versus valores da quantidade hormonal inicial nos pontos de interseção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 9 e 10), para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M.



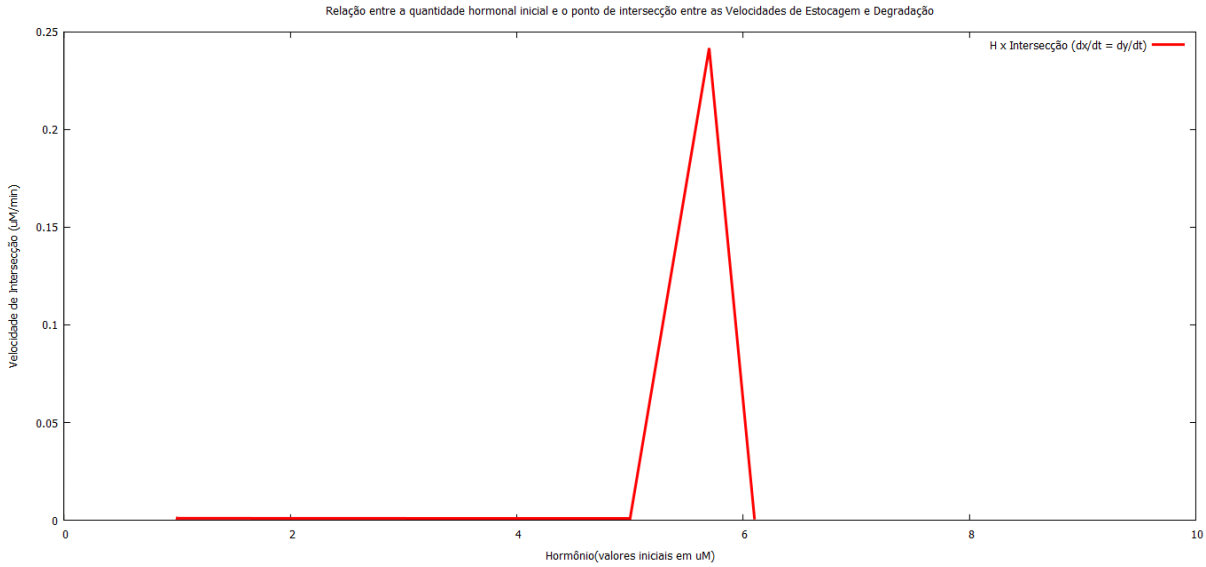
Fonte: A Autora, 2018.

velocidade de estocagem em função do tempo se comportasse como esperado.

As Figuras 13 e 14 mostram os resultados para a variação da estocagem e da degradação no tempo para esses valores paramétricos, considerando a equação da variação de E regida por $E = EH - \frac{H}{100000}$, e valores dos parâmetros de entrada: $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$. Tentamos encontrar o limite superior e inferior para a quantidade hormonal de entrada possível. Como limite superior encontramos $H = 1.5\mu M$ e limite inferior $H = 0.4$. Percebemos nitidamente na Figura 13 que $H = 1.5$ é um limite limitante devido a seu comportamento. A capacidade máxima de estocagem é de 0.08 μM e esse parâmetro já começa com uma concentração superior ao possível e por isso ele começa decaindo, isso significa que a diferença $1.5 - 0.08$ segue diretamente para a degradação. Isso pode ser comprovado através do gráfico da Figura 14, pois é a função que se destaca com o início da degradação anterior às outras funções. Ou seja, percebemos o comportamento biológico no sistema, o que é mais uma evidência de que a modelagem é viável. Se observarmos os dois gráficos das Figuras 13 e 14 notamos que o sistema entre em equilíbrio aproximadamente 35 minutos e com na velocidade de estocagem em função do tempo o equilíbrio é atingido aproximadamente em $0.65\mu M/min$ e para a velocidade de degradação em 0.45 $\mu M/min$.

Posteriormente, tomamos os pontos de intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação e o instante em que isso acontecia. Relacionamos esses valores com a quantidade hormonal inicial para construir o gráfico da relação entre a quantidade hormonal inicial e o tempo, que pode ser visto na Figura 15.

Figura 12 – Relação da intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 9 e 10) com a quantidade hormonal inicial, para $a = 0.86$; $r = 0.001$; $b = 0.56$; $s = 0.05$; $p = 0.14$; $E = 0.09$; $m_1 = 0.03$; e $H = 1.0; 2.0; 3.2; 3.9; 5.0; 5.7; 6.1\mu$M.



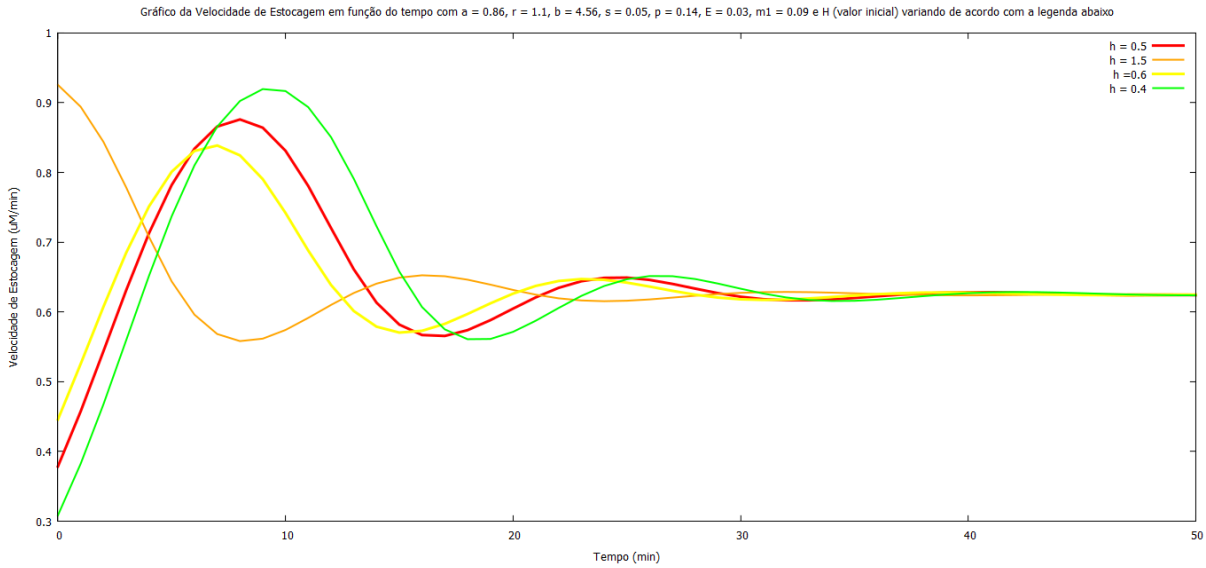
Fonte: A Autora, 2018.

A Figura 16 apresenta a relação entre a quantidade inicial de hormônio e os pontos de intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação.

Notamos que os gráficos das Figuras 15 e 16 possuem um comportamento mais de picos e vales do que em relação à primeira simulação em que utilizamos o crescimento de uma função linear para a taxa enzimática no sistema. Vemos também que um é complemento do outro no sentido em que enquanto um cresce o outro decresce e vice versa e que um é o reflexo do outro apesar de estarem em grandezas diferentes. Observamos em 15 que seu máximo global é de 18 minutos, ou seja, para uma concentração inicial de $H0.4\mu M$ é necessário esse tempo para completar a capacidade de estoque, enquanto que para a concentração maior posssíve de $H = 1.5$ é necessário o menor tempo de 8 minutos para atingir a capacidade, o que faz sentido biológico, uma vez que se a concentração é maior do que a capacidade, consequentemente essa diferença vai para a degradação mais rápido. Em relação aos valores encontrados em que a velocidade de estocagem é a mesma de degradação, percebemos em 16 a maior velocidade acontece com a maior concentração possível($H = 1.5\mu M$ e $0.62\ \mu M/min$, enquanto que a menor velocidade ocorre com a menor concentração inicial de hormônio ($H = 0.4\mu M$ e $0.56\mu M/min$. Ou seja através desse gráfico notamos que a concentração inicial de hormônio no sistema é diretamente proporcional à velocidade de encontro de estocagem e degradação no sistema.

Após variarmos a quantidade hormonal inicial no sistema, simulamos a variação da taxa enzimática E no sistema. Mantivemos os parâmetros de entrada fixos e variamos apenas E. A Figura 17 apresenta a Velocidade de estocagem em função do tempo e a Figura 18, a Velocidade de Degradação em função do tempo. Os parâmetros de

Figura 13 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$.



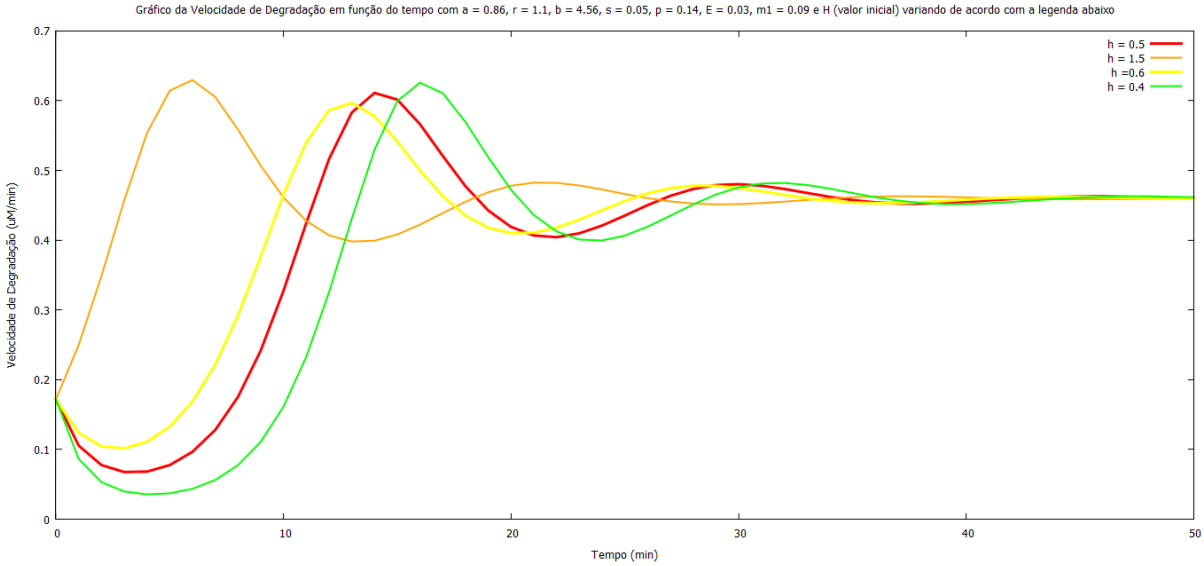
Fonte: A Autora, 2018.

entrada foram $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$.

Ao observarmos o gráfico da Figura 17, observamos que para o valor enzimático inicial de $E = 0.0009\mu M$ a função possui comportamento de limite superior e para $E = 0.09\mu M$ ou $E = 0.1$ apresentam comportamentos de limite inferior e praticamente coincidem as funções. Ou seja estes são valores limitantes do intervalo no qual podemos variar a quantidade enzimática inicial no sistema. Outro fator é que quanto menor for, dentro deste intervalo, a quantidade de E, maior será a velocidade de estocagem em função do tempo do hormônio e quanto menor for a quantidade enzimática inicial no sistema, menor será a velocidade de estocagem. Isso é um comportamento esperado e vivenciado nas simulações anteriores até chegarmos no esperado. Ao iniciarmos a simulação dessa modelagem matemática, quando colocávamos uma quantidade enzimática inicial muito alta ou uma função linear para representar esse crescimento, cujo coefificente angular era maior, o gráfico da velocidade de estocagem em função do tempo atingia o equilíbrio muito rápido e não acontecia a degradação. O sistema atinge o equilíbrio aproximadamente em 36 minutos e com uma velocidade aproximada de $0.62\mu M/min$. Já em relação ao gráfico da Figura 18, notamos que para valores de maior concentração enzimática inicial $E = 0.1\mu M$, o gráfico da velocidade de degradação atinge seu máximo mais rápido do que para concentrações menores. As funções levaram em torno de 40 minutos para atingirem o equilíbrio, tempo maior do que na estocagem, e o alcança com uma velocidade de degradação aproximada de $0.45\mu M/min$.

O gráfico da Figura 19 mostra o comportamento da relação entre a quantidade enzimática inicial em função do tempo.

Figura 14 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$.



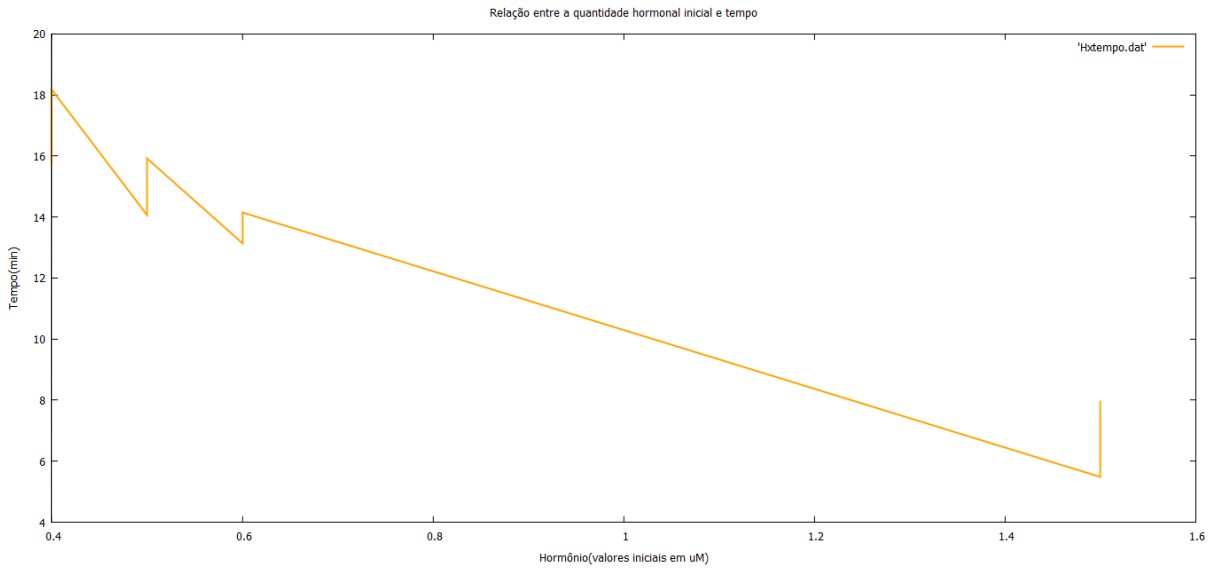
Fonte: A Autora, 2018.

Já em Figura 20 observamos a relação entre a velocidade de intersecção entre a de Degradação e Estocagem e a quantidade enzimática inicial no sistema.

No gráfico 19 há o comportamento, assim como no 11, de que quanto maior a quantidade enzimática inicial no sistema, menor é o tempo necessário, enquanto que quanto menor a quantidade enzimática maior é o tempo para que o sistema entre na dinâmica de degradação. O máximo global encontrado é em 22 minutos para uma quantidade enzimática de $E = 0.0009\mu M$ e o menor tempo necessário é de praticamente zero minutos para concentrações $E = 0.1$. Isso significa que para taxas enzimáticas altas a degradação não acontece praticamente. Os dois gráficos possuem o comportamento de serem complementares e um ser o reflexo do outro, mas com grandezas distintas. Esses gráficos possuem menos picos e vales do quem em relação aos das Figuras 15 e 16. Ainda em 20, a maior velocidade de encontro em estoque e degradação acontece para concentrações enzimáticas muito baixas $E = 0.0009\mu M$ e $E = 0.003\mu M$ e a velocidade máxima encontrada nessas concentrações foi de aproximadamente $0.64\mu M/min$.

Na quarta simulação, deixamos todos os parâmetros fixos e variamos o valor da constante presente na equação de velocidade de degradação em função de tempo e que é parte integrante da variável de controle do sistema não linear m_1. Para esse parâmetro, o intervalo de variação foi bem menor do que os testes anteriores. Na Figura 4.14 notamos que a variável m_1 , dentro dos limites testados (m_1= 0.09, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9), não influencia na função do gráfico da velocidade de estocagem hormonal em função do tempo, uma vez os gráficos se sobrepõem para todos os valores testados. Os parâmetros de entrada foram: $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03\mu M$, $H = 0.5\mu M$. O valor máximo da velocidade estocagem em função do tempo foi em aproximandamente $0.85\mu M$

Figura 15 – Tempo versus valores da quantidade hormonal inicial nos pontos de interseção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 14 e 14), para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$.



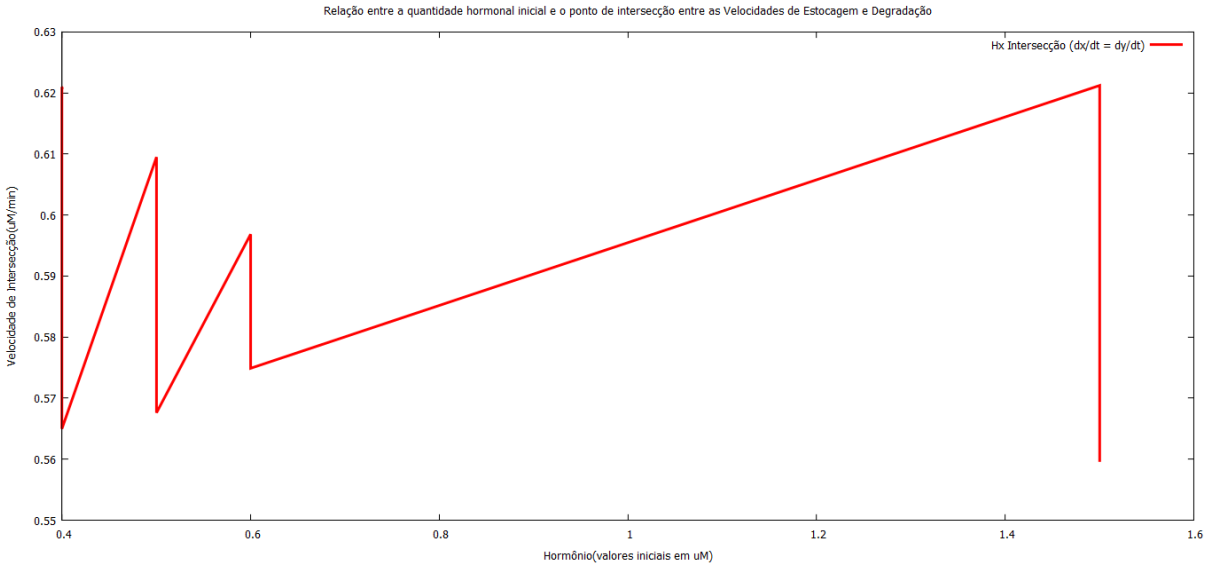
Fonte: A Autora, 2018.

e atingido em 8 minutos. O equilíbrio é atingido em 30 minutos com uma velocidade aproximada de $0.63\mu M/min$.

Já os gráficos da Figura 22 representam a Velocidade de Degradação em função do tempo para os diversos valores de m_1 ($m_1 = 0.09$, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9). Quando comparamos essa Figura com a Figura 21, é notável que, se por um lado m_1 não influencia na velocidade de estocagem hormonal, ele mostra-se bem influente a velocidade de degradação. A maior velocidade atingida para velocidade de degradação em função do tempo foi atingida na funçã em que $m_1 = 0.9$ e no tempo de 15 minutos. E a menor velocidade de degradação em função do tempo alcançada foi em $m_1 = 0.09$ e em 5 minutos. Percebemos que quanto maior o valor de m_1, no intervalo viável para a simulação, maior é a velocidade de degradação e quanto menor o seu valor, menor a sua velocidade. Logo a variação de m_1 é diretamente proporcional à velocidad de degradação em função do tempoo.

Na Figura 23 os momentos (min) relativos aos valores de m_1 correspondentes aos pontos de interseção nos gráficos de velocidade de estocagem e de degradação (Figuras 21 e 22). Já a Figura 24 mostra mesma variação de m_1 em dos pontos de intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação. Interessante observar nos gráficos das Figuras 23 e 24 é que eles possuem o mesmo comportamento, mostrando um perfil denteado, com máximos que decrescem e mínimos que ascendem, ainda que em ordem de grandeza distintas. Este perfil mostra uma tendência a um encontro entre o máximo e o mínimo. Esta é a primeira simulação em que os gráficos não possuem o comportamento de serem complementares e tampouco serem um reflexo do outro. Eles seguem o

Figura 16 – Relação da intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação (Figuras 13 e 14), para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $m_1 = 0.09$ e $H = 0.5, 1.5, 0.6, 0.4\mu M$.



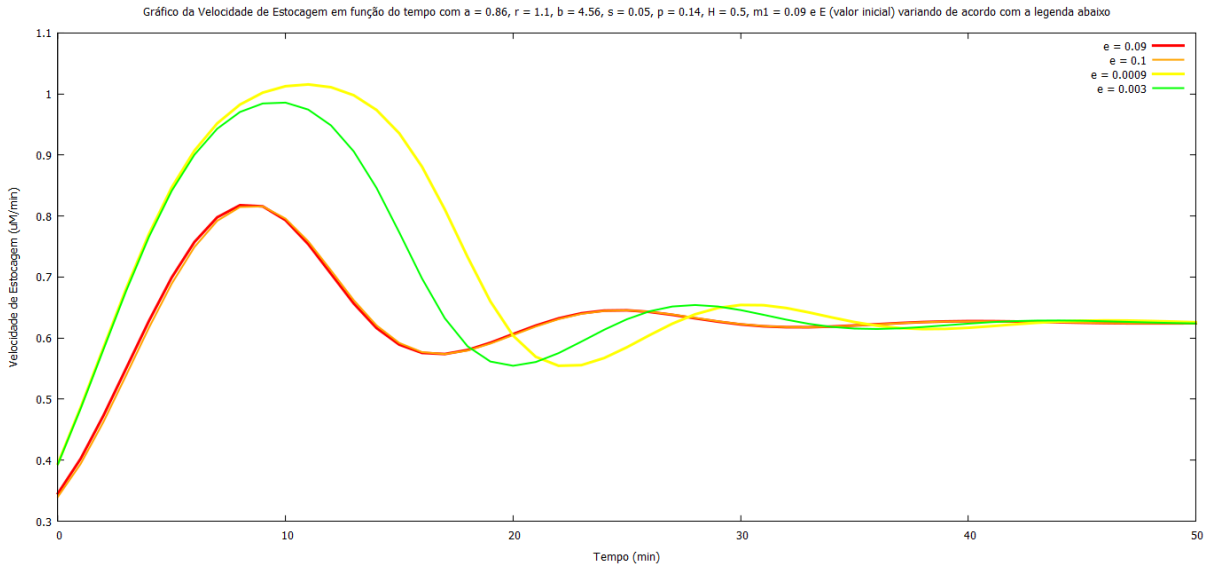
Fonte: A Autora, 2018.

mesmo comportamento de crescimento e decrescimento em ambos gráficos, ainda que em grandezas diferentes.

Na simulação seguinte foi com os parâmetros iniciais fixados e variamos o valor da taxa que vai para a degradação por tempo r. Na Figura 25 representa a velocidade de estocagem em função do tempo. Os parâmetros de entrada foram os mesmos das figuras anteriores (21- 24) e $r = 0.95$, 1.5, 2.1, 2.2. Na Figura 26 podemos ver o gráfico da Velocidade de Degradação em função do tempo. E nesses observa-se que a taxa qie vai para degradação por tempo r também influencia tanto a velocidade de estocagem como a da degradação. No gráfico 25 vemos que a maior velocidade de estocagem atingida em função do tempo foi de $0.85/min$ e em 8 minutos. O sistema atinge o equilíbrio em 30 minutos com uma velocidade de estocagem de aproximadamente $0.63\mu M/min$. Quanto maior é a taxa que vai para degradação, dentro do intervalo simulado e viável, menpr é a velocidade de estocagem e quanto é menor a taxa r que vai para degradação, maior é a velocidade de estocagem. Ou seja, r e a velocidade de estocagem em função do tempo são inversamente proporcionais. Já no gráfico da Figura 26, quanto maior é a taxa r que vai para degradação, maior é a velocidade de degradação e quanto menor é a taxa r, menor é a velocidade de degradação em função do tempo. Ou seja, r e a velocidade de degradação são diretamente proporcionais. E a maior velocidade de degradação pelo tempo atingida foi de $0.65\mu M/min$ em 15 minutos e o equilíbrio é atingido aproximadamente em 30 minutos e oscilando a velocidade de equilíbrio entre $0.45\mu M/min$ e $0.5\mu M/min$.

Na relação tempo com os valores da taxa que vai para degradação r correspondentes aos pontos de interseção dos gráficos das duas Figuras anteriores (25 e 26) pode ser vista

Figura 17 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$.

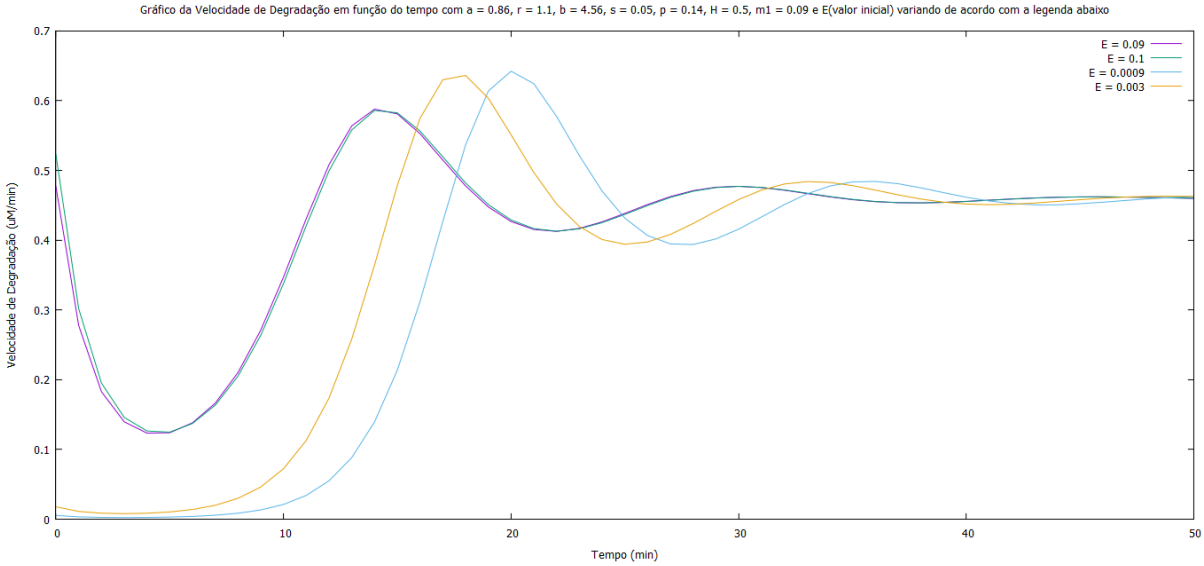


Fonte: A Autora, 2018.

na Figura 27. Já a Figura 28 apresenta as velocidades correspondentes aos pontos de interseção dos mesmos gráficos em função de r. Observe que o gráfico da segunda figura é o inverso do gráfico da primeira. Os gráficos das Figuras 27 e 28 voltam a ter um comportamento complementar de um em relação ao outro e também um ser o reflexo do outro, mas em grandezas distintas. Os valores de pico em 27 acontecem em 16 minutos e de vale em 13,5 minutos. Já em 28, as maiores velocidade de intersecção ocorrem em $0.63\mu M/min$.

Na sexta simulação, fixamos todos os parâmetros de entrada, exceto o valor da taxa de degradação possível por tempo s. A Figura 29 apresenta a relação da velocidade de estocagem em função do tempo para essa condição, onde podemos observar semelhante ao parâmetro m_1 (Figura 21), a taxa de degradação possível por tempo s não influencia a velocidade de estocagem hormonal em função do tempo dentro do intervalo valores testados, $s = 0.05, 0.051, 0.052, 0.053$. Os parâmetros de entrada foram: $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$. Já a Figura 30 mostra que a variação da velocidade de degradação hormonal em função do tempo é influenciada por s dentro deste mesmo intervalo valores testados. Em 29 o velocidade de armazenamento máxima em função do tempo acontece 8 minutos e aproximadamente a $0.84\mu M/min$ e o sistema atinge o equilíbrio em 30 minutos com uma velocidade aproximada de $0.63\mu M/min$. Já em 30 a influência da variação de s começa a ser mais percebida após 13 minutos em que a velocidade de degradação atinge sua velocidade máxima em $0.65\mu M/min$ com $s = 0.05$. Nesse gráfico notamos que quanto menor o valor da taxa s, maior é a velocidade de degradação, logo são diretamente proporcionais. O sistema atinge o equilíbrio aproximadamente em 30 minutos e sua velocidade de equilíbrio oscila aproximandamente entre

Figura 18 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$.



Fonte: A Autora, 2018.

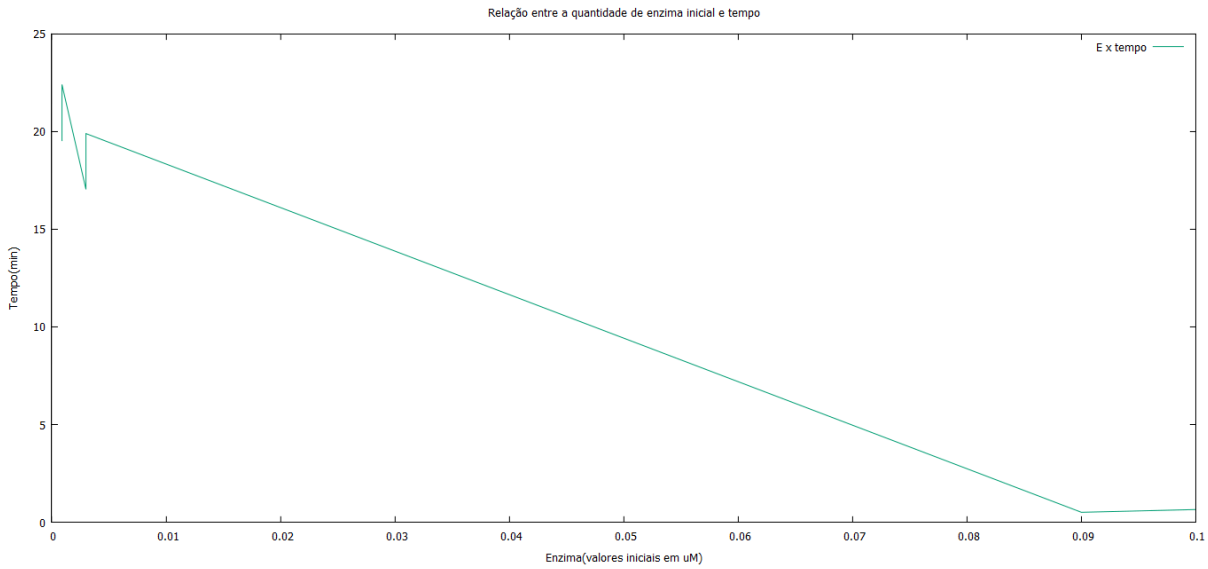
$0.45\mu M/min$ e $0.5\mu M/min$, analogamente como em 25 e 26.

As variações do tempo e dos valores de intersecção entre a velocidade Estocagem e Degradação (Figuras 29 e 30) em função de s podem ser observadas nas Figuras 31 e 32, respectivamente. O perfil de um desses gráficos parece o resultado do reflexo do outro. Ou seja, eles são complementares, ou seja, quando um cresce outro decresce e vice vers. Notamos em 31 que menores valores de s, leva-se mais tempo para que ocorra a intersecção entre as velocidades de estocagem e degradação, pois o valor de máximo desse gráfico ocorre em 16 minutos quando $s = 0.05$. Em 32 a mairo velocidade de intersecção ocorre em $0.063\mu M/min$ quando $s = 0.05$.

Na última simulação, variamos a taxa de degradação por tempo b. Na Figura 33 vemos a velocidade de estocagem variar em função do tempo. É nítido que a variação de b ($b = 0.0001$, 0.009, 0.9, 9.0, 99.0, 9999.0) não influenciou em nada o gráfico, pois os gráficos se sobrepõem, logo são coincidentes. Os parâmetros de entrada foram: $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03\mu M$, $H = 0.5\mu M$. De maneira análoga, vemos na Figura 34 a variação da velocidade de degradação em função do tempo. Nestas figuras observamos que o parâmetro b não influencia nesse comportamento da dinâmica estudada, dentro do intervalo em que foi testado. Em relação a 33, a velocidade máxima de estocagem em função do tempo atingida na simulação foi de $0.84\mu M/min$ em 8 minutos e o equilíbrio do sistema é alcançado, como já visto em algumas das simulações anteriores, com 30 minutos e a uma velocidade de $0.63\mu M/min$. Já em 34 a velocidade máxima atingida para degradação em função do tempo foi de $0.65\mu M/min$ e em 15 minutos. O equilíbrio do sistema é atingido em em 30 minutos e a uma velocidade de $0.5\mu M/min$.

As Figuras 35 e 36 mostram as variações do tempo e os valores de intersecção entre

Figura 19 – Tempo versus quantidade atividade enzimática inicial correspondente aos pontos de intersecção das Velocidades de Degradação e Estocagem (Figuras 17 e 18), para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$.

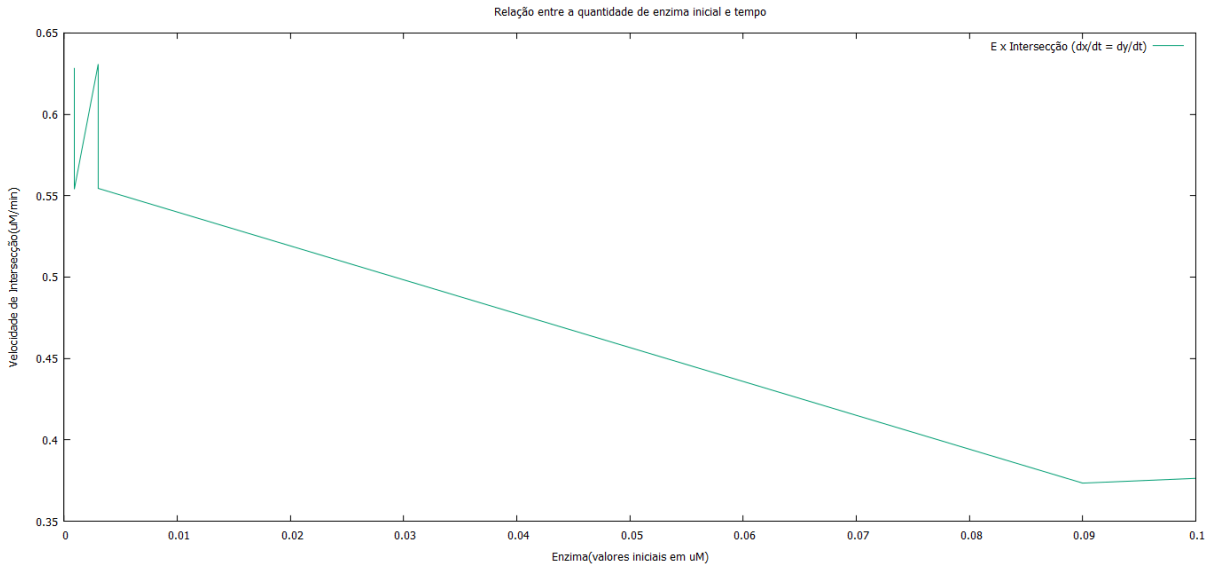


Fonte: A Autora, 2018.

a velocidade Estocagem e Degradação (Figuras 33 e 34) em função do parâmetro b em função do tempo. É interessante observar esses dois gráficos exibem perfis semelhantes, porém invertidos. Ou seja, são complementares e um é o reflexo do outro, mas em uma grandeza diferente. Notamos em 35 que o maior tempo necessário para que ocorra o encontro entre as velocidades de estocagem e degradação é de 16.3 minutos e que a velocidade é de $0.63\mu M/min$.

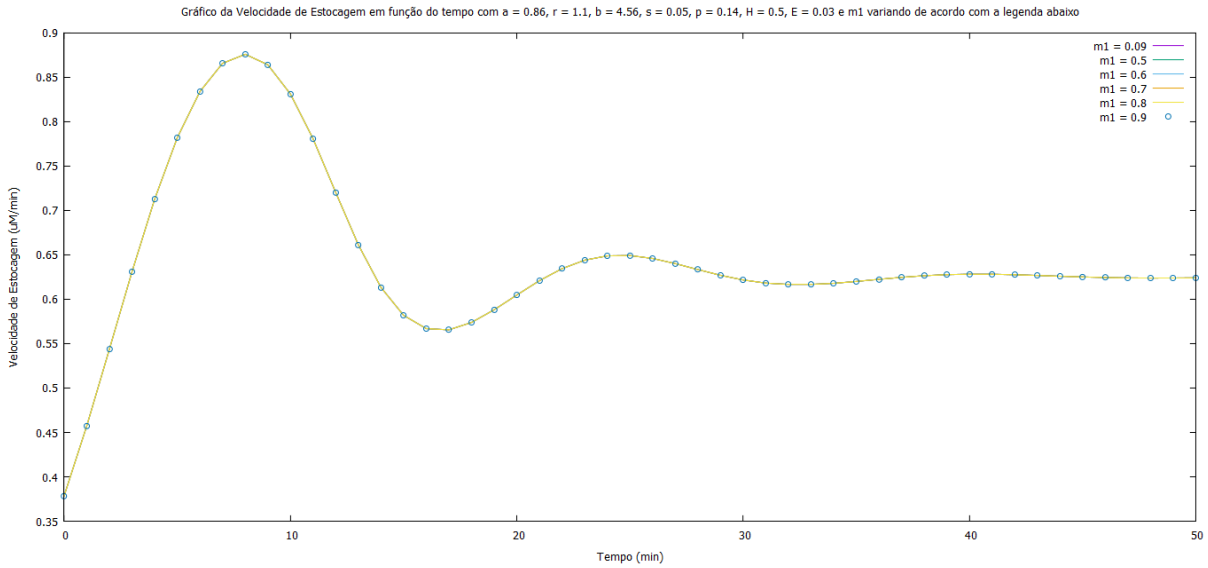
O Quadro da Figura 37 sintetiza os intervalos dos resultados gráficos, permitindo que tenhamos uma noção melhor destes. Nesta vemos que os intervalos não variam muito, sendo o de maior diferença é aquele em que o programa ainda estava modelado, usando uma função linear para representar o crescimento da atividade enzimática. Para a variação da velocidade de estocagem em função do tempo temos que $0.35 \leq \frac{dx}{dt} \leq 0.85\mu M/min$. Para a velocidade de degradação em função do tempo notamos uma variação de $0.1 \leq \frac{dy}{dt} \leq 0.7\mu M/min$. Para o tempo de equilíbrio do sistema, observamos que $30 \leq t \leq 35min$. Para as velocidades de intersecção entre a de armazenamento e degradação temos $0.57 \leq \frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} \leq 0.61\mu M/min$. E para o tempo necessário para que as velocidades de estocagem e degradação sejam as mesmas temos $13 \leq t \leq 16min$.

Figura 20 – Relação entre os pontos de intersecção das Velocidades de Degradação e Estocagem (Figuras 17 e 18) em função da quantidade atividade enzimática inicial, para $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $H = 0.5$, $m_1 = 0.09$ e $E = 0.09, 0.1, 0.0009, 0.003\mu M$.



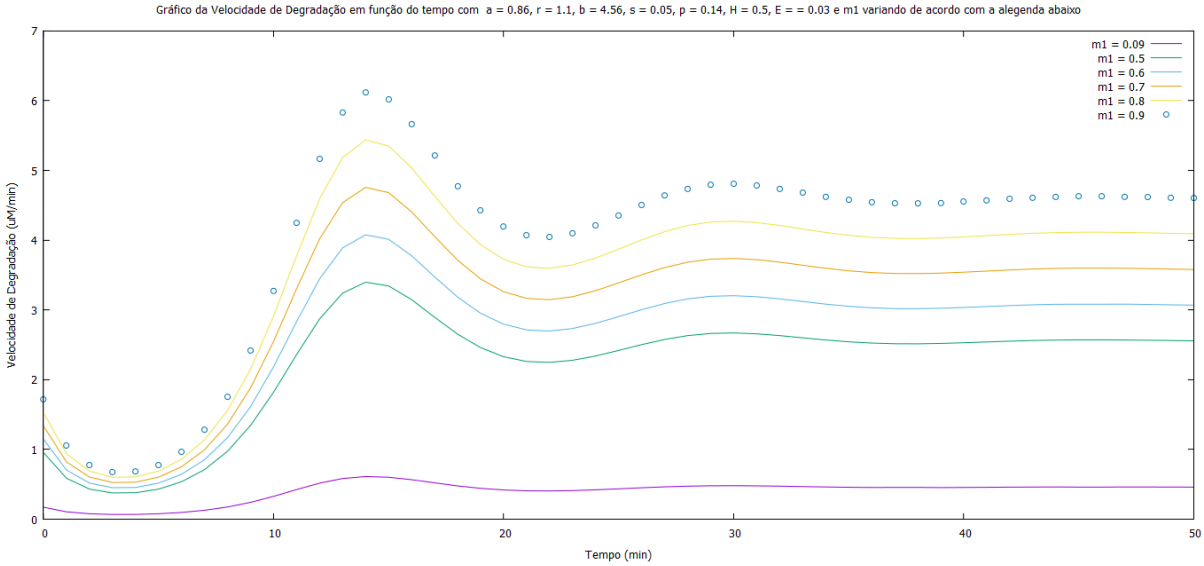
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 21 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para m_1= 0.09, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, sendo $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



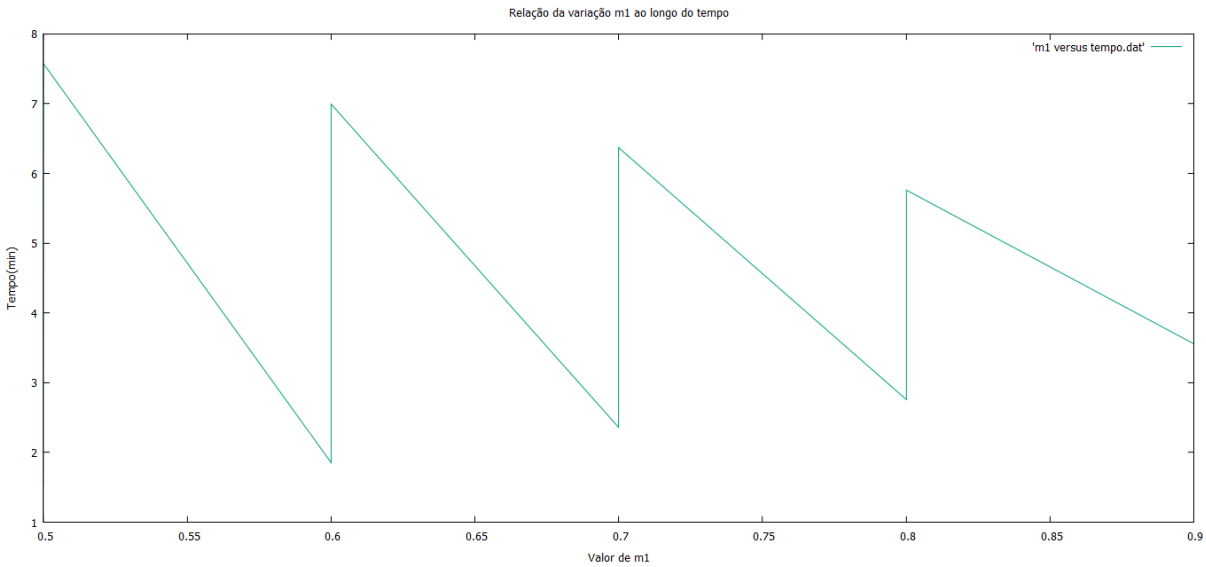
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 22 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para m_1= 0.09, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, sendo $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



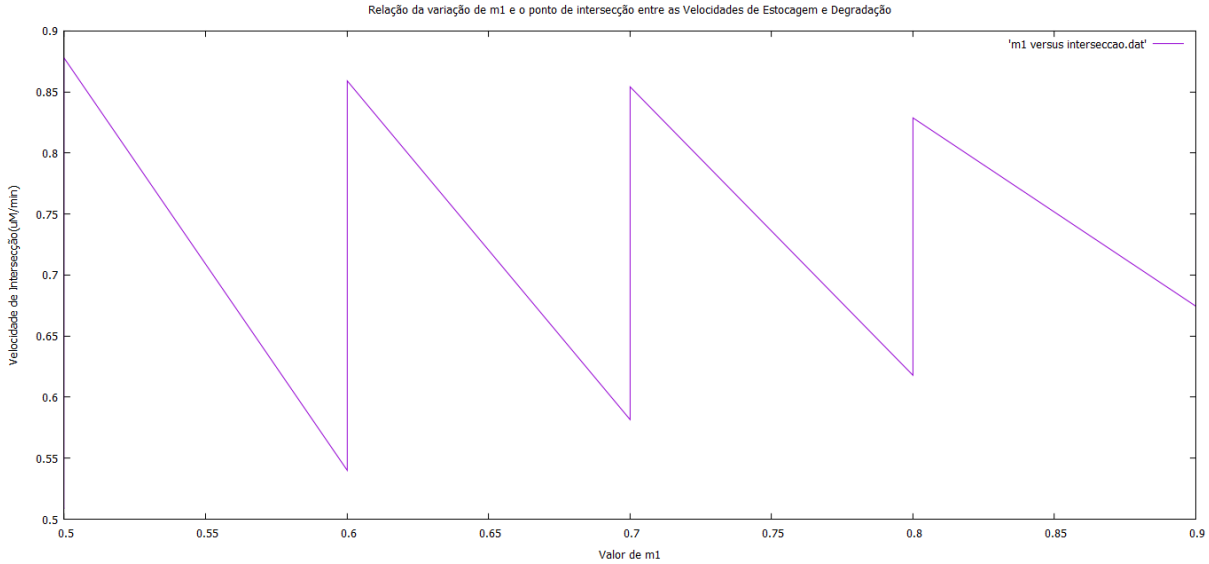
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 23 – Tempo versus valores de m1 correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 21 e 22), oara $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



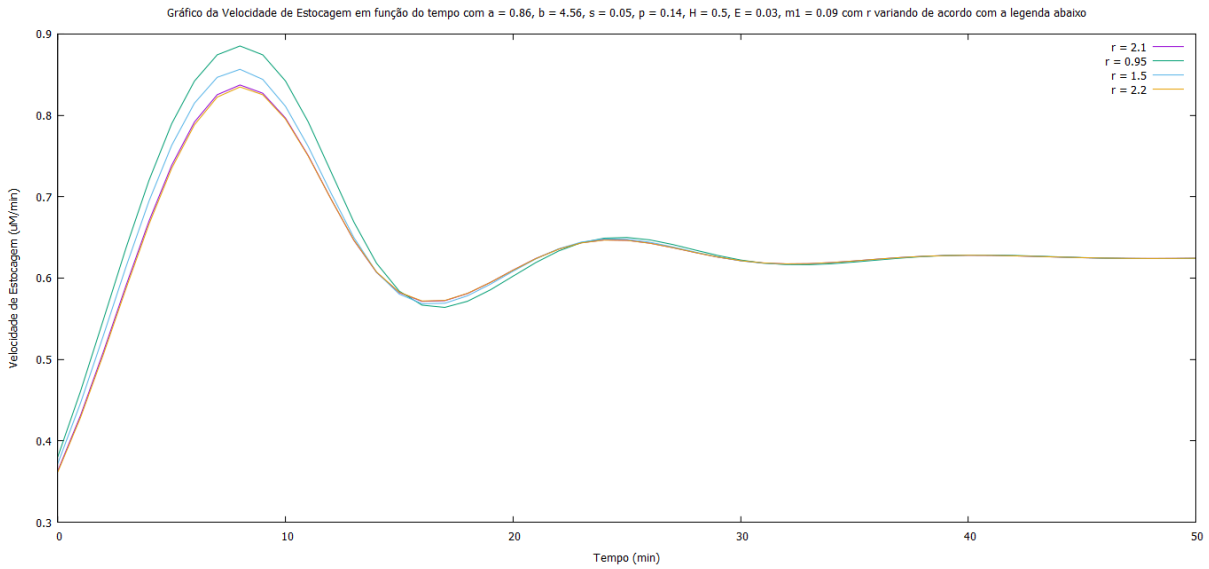
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 24 – Valores de velocidade correspondentes às interseções entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 21 e 22), oara $a = 0.86$, $r = 1.1$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



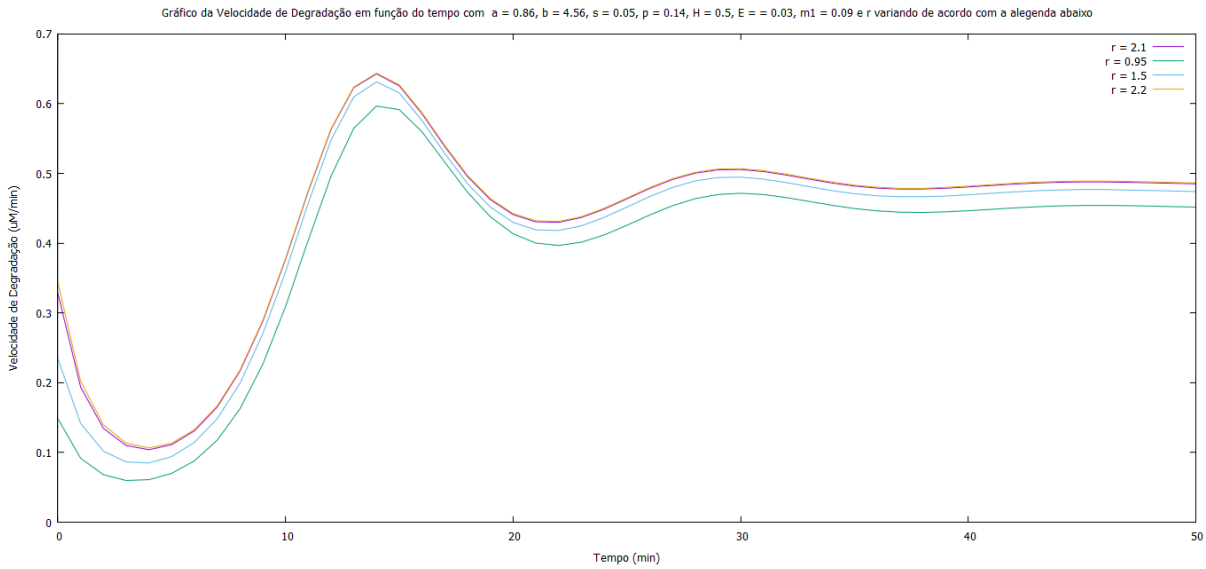
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 25 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $r = 0.95$, 1.5, 2.1, 2.2, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



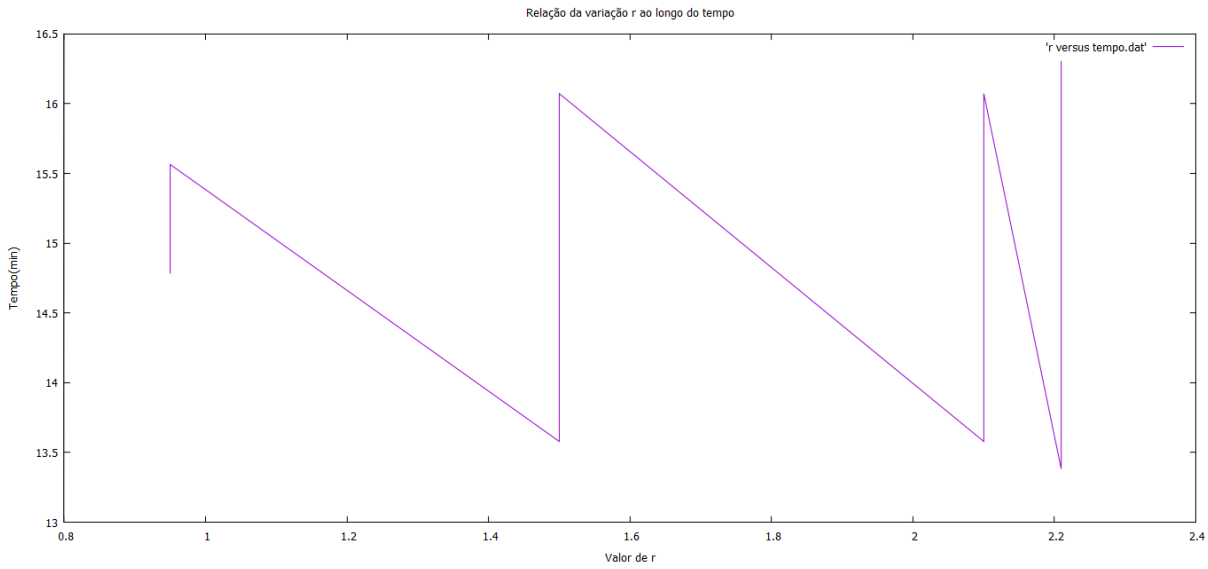
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 26 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $r = 0.95$, 1.5, 2.1, 2.2, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



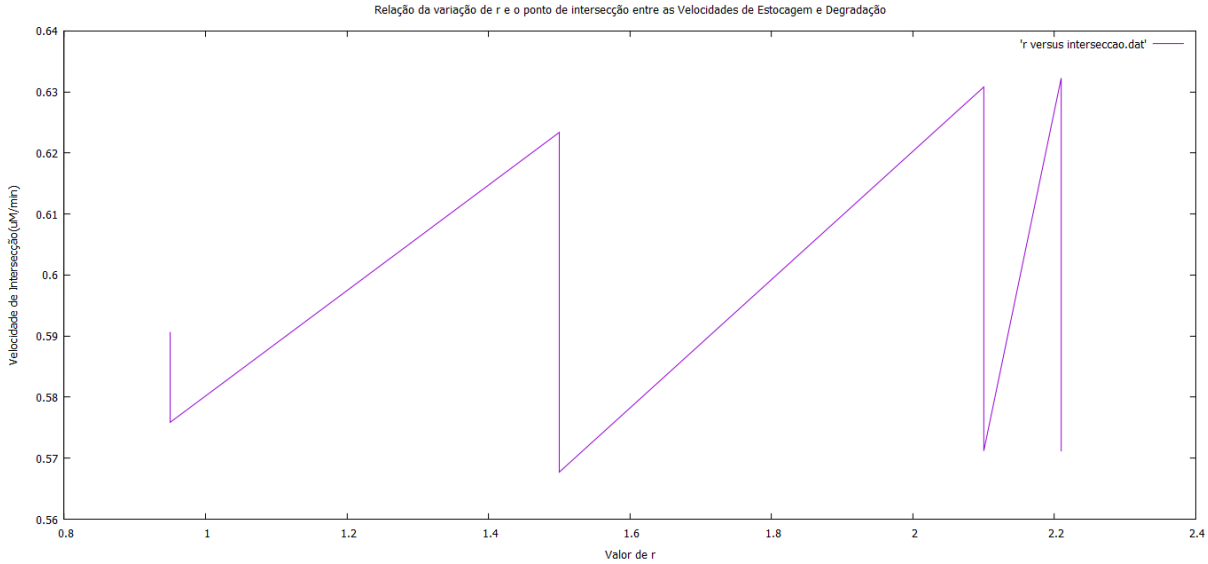
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 27 – Tempo versus valores de r correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 25 e 26), para $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



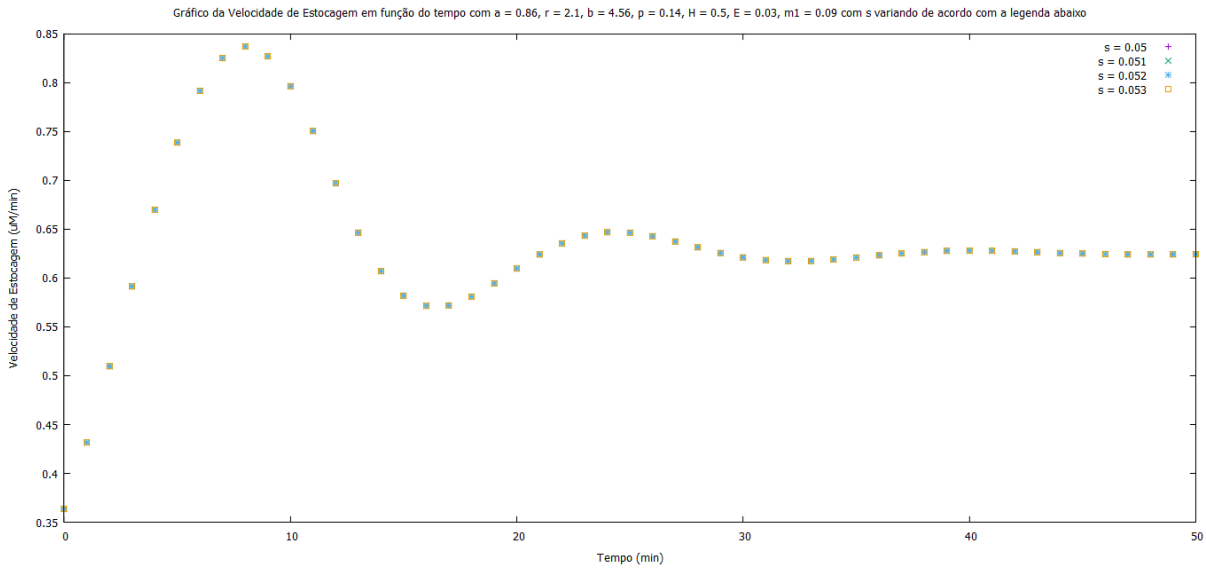
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 28 – Relação entre r e os valores de intersecção entre a Estocagem e Degradação (Figuras 25 e 26), para $a = 0.86$, $b = 4.56$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



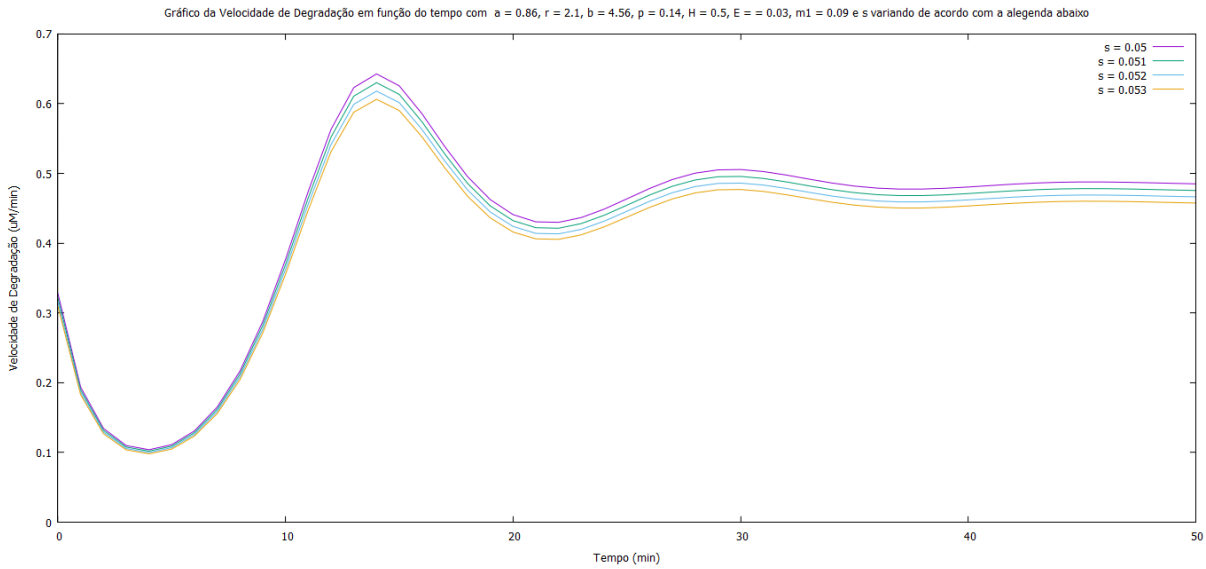
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 29 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $s = 0.05$, 0.051, 0.052, 0.053, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



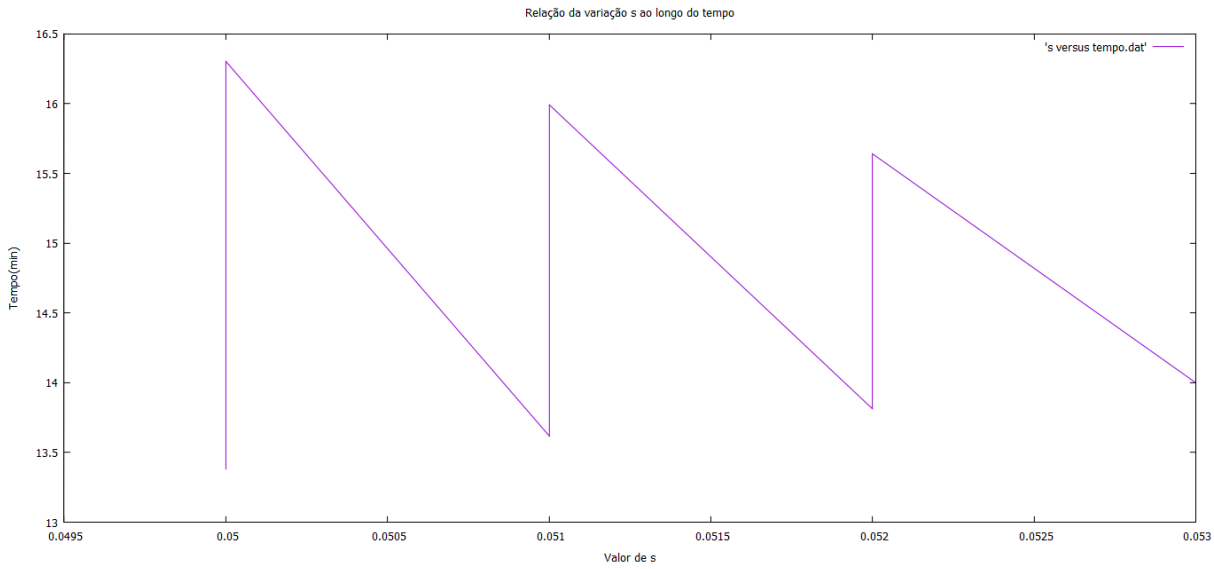
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 30 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $s = 0.05$, 0.051, 0.052, 0.053, sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



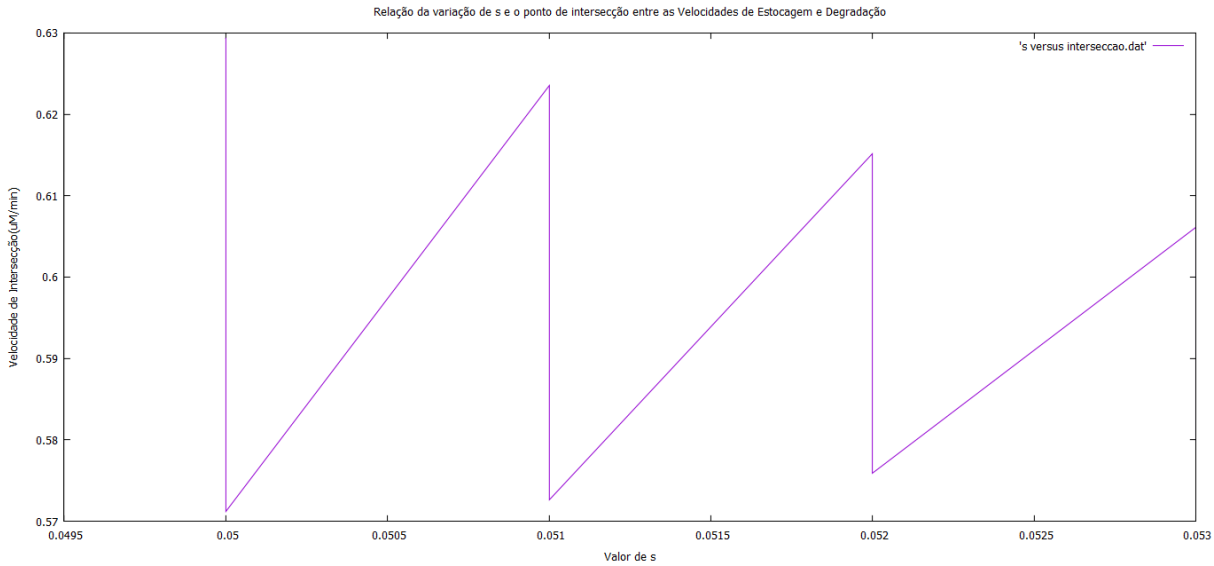
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 31 – Tempo versus valores de s correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 29 e 30), sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



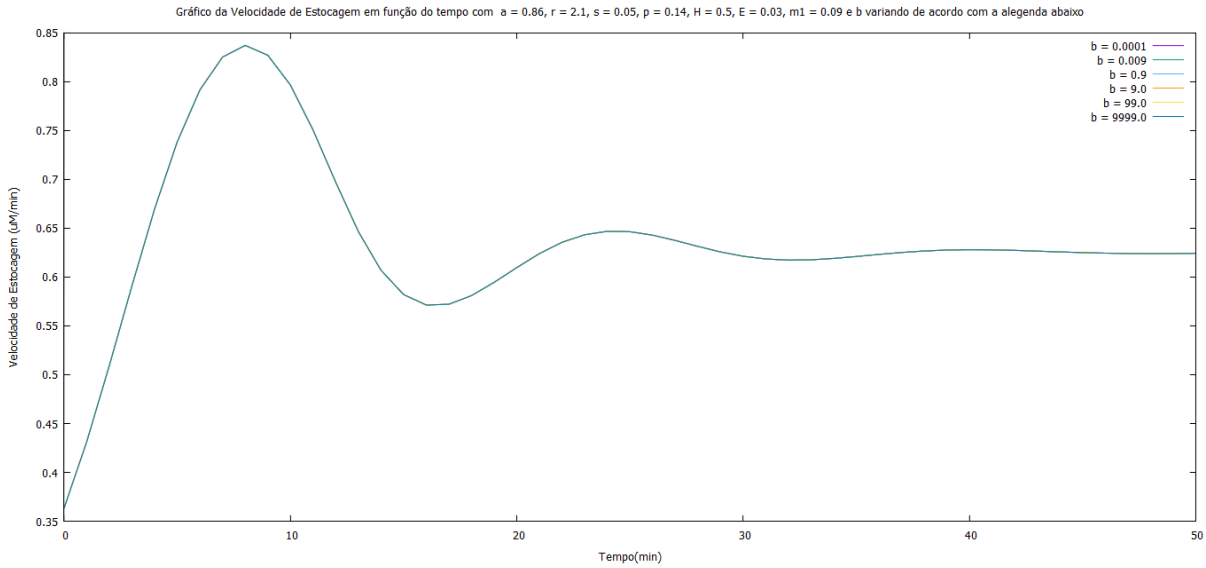
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 32 – Valores de velocidade correspondentes às interseções entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 29 e 30), sendo $a = 0.86$, $b = 4.56$, $r = 2.1$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



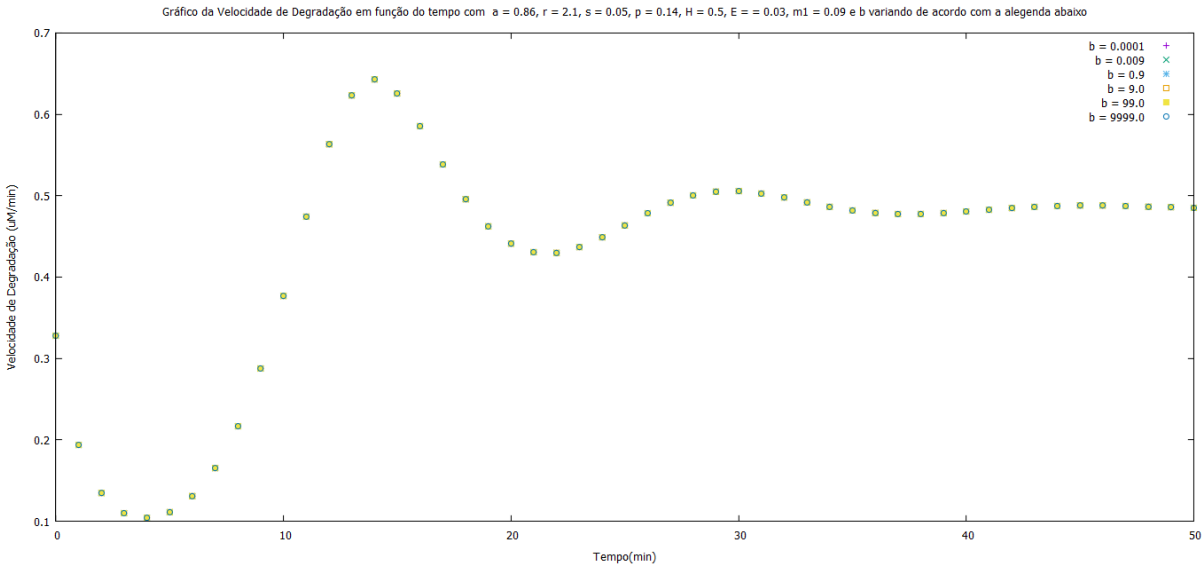
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 33 – Velocidade de Estocagem em função do tempo, para $b = 0.0001$, 0.009, 0.9, 9.0, 99.0, 9999.0, sendo $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



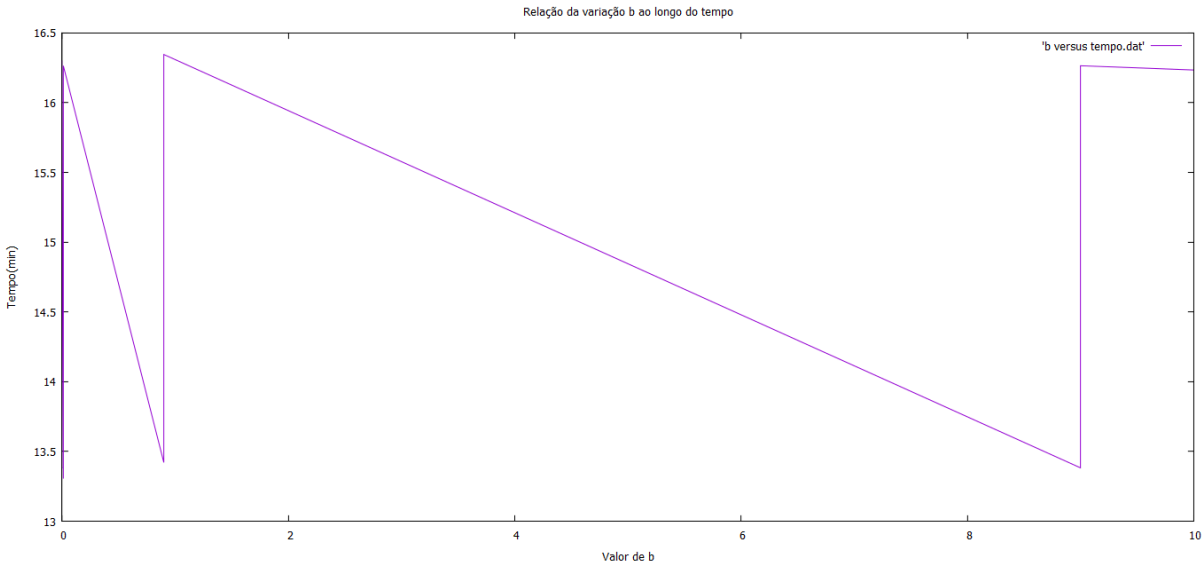
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 34 – Velocidade de Degradação em função do tempo, para $b = 0.0001$, 0.009, 0.9, 9.0, 99.0, 9999.0, sendo $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



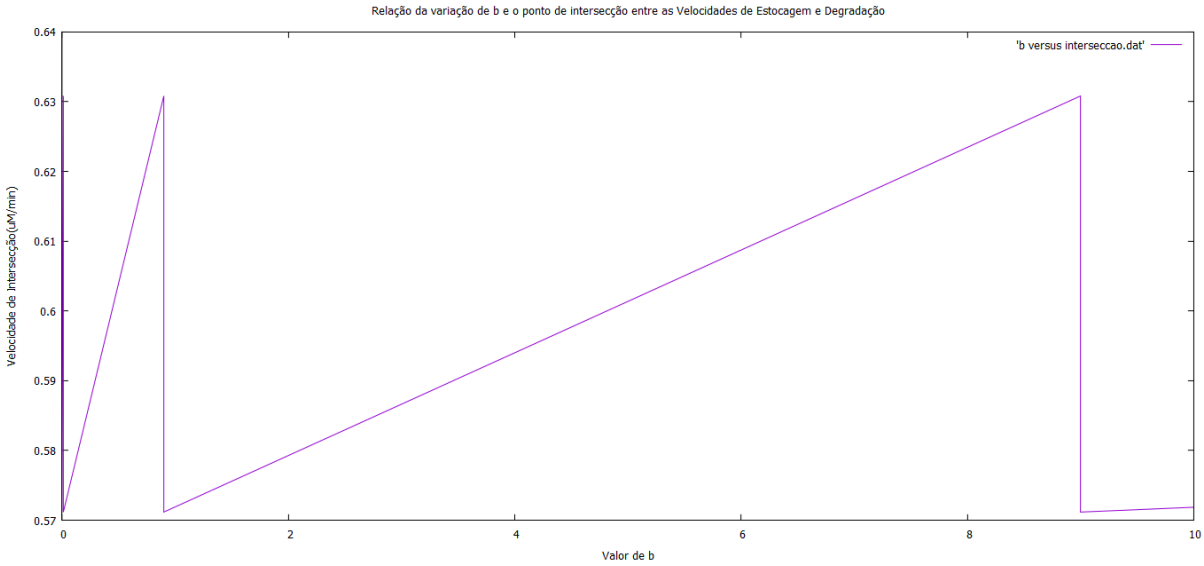
Fonte: A Autora, 2018.

Figura 35 – Tempo versus valores de b correspondentes aos pontos de interseção entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 33 e 34), para $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



Fonte: A Autora, 2018.

Figura 36 – Valores de velocidade correspondentes às interseções entre os gráficos de velocidade de estocagem e degradação (Figuras 33 e 34) versus b, para $a = 0.86$, $r = 2.1$, $s = 0.05$, $p = 0.14$, $m_1 = 0.09$, $E = 0.03$, $H = 0.5\mu M$.



Fonte: A Autora, 2018.

Figura 37 – Síntese dos Resultados Obtidos.

Teste	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º
Constante	H	H	E	m_1	r	s	b
Intervalo (μM)	[1,6.1]	[0.5,1.5]	[0.0009,0.1]	[0.09,0.9]	[0.95,2.2]	[0.05,0.053]	[0.0001,9999]
$\frac{dx}{dt}$ $(\mu M/min)$	[0,1.4]	[0.3,1]	[0.3,1.1]	[0.35,0.9]	[0.3,0.9]	[0.35,0.85]	[0.35,0.85]
$\frac{dy}{dt}$ $(\mu M/min)$	[0.00109,0.0110]	[0,0.7]	[0,0.7]	[0,7]	[0,0.7]	[0,0.7]	[0.1,0.7]
t (min) $\frac{dx}{dt}$ $\frac{dy}{dt}$	[0,50]	[0,50]	[0,50]	[0,50]	[0,50]	[0,50]	[0,50]
$\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt}$ $(\mu M/min)$	[0,0.25]	[0.55,0.63]	[0.35,0.61]	[0.5,0.9]	[0.56,0.64]	[0.57,0.63]	[0.57,0.64]
t (min) $\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt}$	[10,90]	[4,20]	[0,25]	[0,8]	[13,16.5]	[13,16.5]	[13,16.5]

Fonte: A Autora, 2018.

CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Na busca de modelarmos o controle síntese-estocagem-degradação em uma glândula endócrina, tendo usado a síntese de catecolaminas na medula supra-renal para validar o modelo, tivemos que fazer várias simulações para estudar o comportamento do modelo e verificar a influência dos parâmetros envolvidos nas equações, para a construção da simulação viável. O estudo das variações dos parâmetros de entrada nos permitiu perceber a importância da variação da atividade enzimática, y, no comportamento das funções estocagem e degradação. Inicialmente, quando usamos um valor muito alto de entrada, o gráfico da velocidade de estocagem em função do tempo assumiu um aspecto coerente com o esperado para o sistema de atingir a capacidade máxima de armazenamento, porém nenhum hormônio era degradado. Assim, verificamos que os valores de entrada de enzima y e de hormônio x, deveriam ser muito pequenos. Ao usarmos valores pequenos para x e y, a degradação ocorria; porém, o gráfico da velocidade de armazenamento mudava o seu perfil, se afastando do esperado para o nosso problema. Fazendo simulações em busca da função adequada para a variação da taxa enzimática y em nossa dinâmica, verificamos que para uma função linear o crescimento era lento; e, após testar funções exponenciais, logarítmicas e quadráticas, ao final, descobrimos $y = xy - \frac{x}{100000}$ como sendo uma boa representação para y. Em seguida, verificamos que os valores de entrada geravam gráficos de velocidade de estocagem em função do tempo que apresentavam intersecção com os gráficos da velocidade de degradação, mostrando a possibilidade de equilíbrio dessas duas fases do processo hormonal intracelular. Dessa forma, concluímos o modelo aqui apresentado, que associa a dinâmica de Lyapuanov às equações de Lokta-Voltera, pode ser usado para representar a dinâmica de controle da síntese-estocagem e degradação das catecolaminas na medula da glândula supra-renal, já que os valores paramétricos que apontaram para a condição de equilíbrio do sistema de equações do modelo matemático estão na ordem de grandeza de valores encontrados na literatura, tendo as simulações usado valores realísticos para a $a = 0{,}86$ e p $p = 0{,}14$ (AXELROD, 1962), resultantes de medidas experimentais. Notamos no 37 que o sistema atinge um equilíbrio.

Além disso, assim como em trabalhos (RAFIKOV; BALTHAZAR, 2005), (CORTEZ; NETO; MOTTA, 2016),(AXELROD, 1962) e (SCHWARTZ; GAINER, 1977), chegamos ao equilíbrio esperado na dinâmica. Para trabalhos futuros, pretendemos modelar e simular as fases de síntese e secreção hormonal, bem como ampliar os resultados para outros hormônios que tenham característica de armazenamento hormonal como a catecolamina.

REFERÊNCIAS

ALBILLOS, A.; NEHER, E.; MOSER, T. R-type ca2+ channels are coupled to the rapid component of secretion in mouse adrenal slice chromaffin cells. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 20, n. 22, p. 8323–8330, 2000.

AXELROD, J. Purification and properties of phenylethanolamine-n-methyl transferase. *J. Biol. Chem*, v. 237, n. 5, p. 1657–1660, 1962.

BELLMAN, R. *Dynamic programming*. [S.l.]: Courier Corporation, 2013.

BYGDEMAN, S.; EULER, U. Resynthesis of catecliol hormones in the cat's adrenal medulla. *Acta Physiologica*, Wiley Online Library, v. 44, n. 3-4, p. 375–383, 1958.

COMLINE, R.; SILVER, M. Development of activity in the adrenal medulla of the foetus and new-born animal. *British Medical Bulletin*, Oxford University Press, v. 22, n. 1, p. 16–20, 1966.

CORTEZ, C. M.; NETO, A. P.; MOTTA, A. A. E. Dynamics for the storage control of a endocrine gland: A model for adrenal epinephrine. In: AIP PUBLISHING. *AIP Conference Proceedings*. [S.l.], 2016. v. 1790, n. 1, p. 100004.

CORTEZ, C. M.; SILVA, D. *Fisiologia aplicada à psicologia*. [S.l.]: Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2008.

CORTEZ, V. et al. Regulation of catecholamine release in human adrenal chromaffin cells by β-adrenoceptors. *Neurochemistry international*, Elsevier, v. 60, n. 4, p. 387–393, 2012.

COSTA, V. M. et al. Adrenaline and noradrenaline: Partners and actors in the same play. In: *Neuroscience-Dealing with Frontiers*. [S.l.]: InTech, 2012.

DAVIS, M. E. et al. [22] diffusion-controlled enzymatic reactions. In: *Methods in enzymology*. [S.l.]: Elsevier, 1991. v. 202, p. 473–497.

DEUPREE, J. D.; WEAVER, J. A.; DOWNS, D. A. Catecholamine content of chromaffin granule 'ghosts' isolated from bovine adrenal glands. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, Elsevier, v. 714, n. 3, p. 471–478, 1982.

ESLER, M. et al. Effects of aging on epinephrine secretion and regional release of epinephrine from the human heart. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford University Press, v. 80, n. 2, p. 435–442, 1995.

FELTRIN, C. C.; RAFIKOV, M. Aplicação da função de lyapunov num problema de controle ótimo de pragas. *Trends in Applied and Computational Mathematics*, v. 3, n. 2, p. 83–92, 2002.

GOLDSTEIN, D. S. et al. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *The American Journal of Cardiology*, Elsevier, v. 91, n. 1, p. 53–58, 2003.

GOODALL, M.; JR, B. H. Adrenal medullary insufficiency in severe thermal burn. *Journal of Clinical Investigation*, American Society for Clinical Investigation, v. 39, n. 12, p. 1927, 1960.

MARIEB, E.; HOEHN, K. *Human Anatomy and Physiology 2000*. [S.l.: s.n.].

MCCORRY, L. K. Physiology of the autonomic nervous system. *American Journal of Pharmaceutical Education*, AJPE, v. 71, n. 4, p. 78, 2007.

NUSSEY, S. S.; WHITEHEAD, S. A. *Endocrinology: an integrated approach*. [S.l.]: CRC Press, 2013.

PERRY, S. F.; CAPALDO, A. The autonomic nervous system and chromaffin tissue: neuroendocrine regulation of catecholamine secretion in non-mammalian vertebrates. *Autonomic neuroscience*, Elsevier, v. 165, n. 1, p. 54–66, 2011.

PHILLIPS, J. H. Transport of catecholamines by resealed chromaffin-granule 'ghosts'. *Biochemical Journal*, Portland Press Limited, v. 144, n. 2, p. 311–318, 1974.

RAFIKOV, M.; BALTHAZAR, J. M. Optimal pest control problem in population dynamics. *Computational & Applied Mathematics*, SciELO Brasil, v. 24, n. 1, p. 65–81, 2005.

RANG, H. et al. Pharmacology churchill livingstone. *New York*, p. 3–4, 2003.

SANCHEZ, A.; MENEZES, M. L. de; PEREIRA, O. C. M. Importância do controle dos níveis de catecolaminas em experimentação científica. *CEP*, v. 17033, p. 360, 2002.

SCHWARTZ, W. J.; GAINER, H. Suprachiasmatic nucleus: use of 14c-labeled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 197, n. 4308, p. 1089–1091, 1977.

SPASOJEVIC, N.; JOVANOVIC, P.; DRONJAK, S. Differential regulation of catecholamine synthesis and transport in rat adrenal medulla by fluoxetine treatment. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, SciELO Brasil, v. 87, n. 1, p. 343–350, 2015.

STROPPOLO, M. et al. Superefficient enzymes. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, Springer, v. 58, n. 10, p. 1451–1460, 2001.

TSANEVA-ATANASOVA, K. et al. Modeling mechanisms of cell secretion. *Acta biotheoretica*, Springer, v. 58, n. 4, p. 315–327, 2010.

TSENG, S.; HSU, J.-P. A comparison of the parameter estimating procedures for the michaelis-menten model. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 145, n. 4, p. 457–464, 1990.

WESTFALL, D. P.; TODOROV, L. D.; MIHAYLOVA-TODOROVA, S. T. Atp as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, ASPET, v. 303, n. 2, p. 439–444, 2002.