

UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL

DISSERTAÇÃO

UM MODELO MATEMÁTICO PARA O
ESTRESSE OXIDATIVO NO
DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS
NEUROLÓGICAS

Ana Gabriela da Silva Freitas

2020



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL**

**UM MODELO MATEMÁTICO PARA O ESTRESSE OXIDATIVO NO
DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

ANA GABRIELA DA SILVA FREITAS

Sob orientação de
Claudia Mazza Dias

e co-orientação de
Gizelle Kupac Vianna

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre** no Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Área de Concentração em Modelagem Computacional.

Seropédica, RJ, Brasil
Dezembro de 2020

Freitas, Ana Gabriela da Silva

Um Modelo Matemático para o Estresse Oxidativo no Desenvolvimento de Doenças Neurológicas. Ana Gabriela da Silva Freitas - Seropédica, 04 de dezembro de 2020.

72 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Profa. D.Sc. Claudia Mazza Dias

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional
PPGMMC, 04 de dezembro de 2020.

1. x 2. x 3. x 4. x 5. x I. Dias, Claudia Mazza. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. III. Instituto de Ciências Exatas. IV. Um Modelo Matemático para o Estresse Oxidativo no Desenvolvimento de Doenças Neurológicas.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL

ANA GABRIELA DA SILVA FREITAS

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre** no Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Área de Concentração em Modelagem Computacional.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 04/12/2020.

Claudia Mazza Dias D. Sc. UFRRJ
(Presidente)

Dayse Haime Pastore D. Sc. CEFET-RJ

Marcelo Dib Cruz D. Sc. UFRRJ

Agradecimentos

Primeiramente Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, a ele dedico o meu agradecimento maior, porque têm sido tudo em minha vida.

Aos meus pais, por tudo que fizeram e fazem por mim. Em especial a minha mãe Sandra, que mesmo longe nunca deixou de me incentivar e me dar força nas horas difíceis dessa longa caminhada, a ela devo tudo.

Ao meu irmão Gabriel, que sempre me deu apoio e não me deixou desaminar, sem ele eu não estaria aqui.

Ao meu namorado Rafael pela compreensão na minha dedicação durante o mestrado.

Aos meus amigos Pedro, Júlio e Daiana por todos os momentos que passamos juntos, alguns de muito desespero e outros de muitas risadas.

A minha orientadora Dr. Claudia Mazza Dias, pela sua dedicação e paciência durante todo processo da dissertação. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado deste trabalho.

A minha coorientadora Dr. Gizelle Kupac Vianna.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte disso, meu muito obrigado.

FREITAS, Ana Gabriela da Silva . **Um Modelo Matemático para o Estresse Oxidativo no Desenvolvimento de Doenças Neurológicas**. 2020. 72f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática e Computacional). Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

As Doenças neurológicas degenerativas, embora frequentes na população, são de difícil diagnóstico. No entanto, sabe-se que grande parte delas tem relação direta com o chamado estresse oxidativo. Entender e avaliar como se dá este processo é de grande interesse e nesse sentido este trabalho estende os modelos matemáticos e computacionais existentes para o processo de estresse oxidativo, incorporando um aspecto até então não avaliado, a influência dos índices de homocisteína nos oxidantes presentes deste processo. Os resultados indicam que a hiperhomocisteinemia pode de fato levar ao estresse oxidativo e consequente morte neuronal, levando ao aparecimento de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Modelagem Matemática, Estresse Oxidativo, Doenças Neurológicas.

ABSTRACT

FREITAS, Ana Gabriela da Silva . **A Mathematical Model for Oxidative Stress in the Development of Neurological Diseases**. 2020. 72p. Dissertation (Master in Mathematical and Computational Modeling). Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2020.

Degenerative neurological diseases, although common in the population, are difficult to diagnose. However, it is known that most of them are directly related to the so-called oxidative stress. Understanding and evaluating how this process takes place is of great interest and, in this sense, this work extends the existing mathematical and computational models for the oxidative stress process, incorporating an aspect not previously evaluated, the influence of homocysteine indices on the oxidants present in this process . The results indicate that hyperhomocysteinemia can in fact lead to oxidative stress and consequent neuronal death, leading to the appearance of neurodegenerative diseases.

Keywords: Mathematical Modeling, Oxidative Stress, Neurological Diseases.

1 INTRODUÇÃO	1
2 O CÉREBRO E AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	2
2.1 Sistema Nervoso	2
2.1.1 Sistema Nervoso Central	2
2.1.2 Sistema Nervoso Periférico	2
2.2 Doenças Neurodegenerativas	3
2.2.1 Doença de Alzheimer	3
2.2.2 Doença de Parkinson	4
2.2.3 Doença de Huntington	4
2.2.4 Esclerose Lateral Amiotrófica	4
3 CONCEITOS IMPORTANTES SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO E A HOMOCISTEÍNA.....	6
3.1 O Processo Inflamatório	6
3.2 A Homocisteína	7
3.2.1 Causas de Hiperhomocisteinemia	8
3.2.2 A Homocisteína em Doenças Neurodegenerativas	8
3.2.2.1 Homocisteína na Doença de Alzheimer	8
3.2.2.2 Homocisteína na Doença de Parkinson	8
3.2.2.3 Homocisteína na Doença de Huntington	8
3.2.2.4 Homocisteína na Esclerose Lateral Amiotrófica	9
4 MODELAGEM MATEMÁTICA DO ESTRESSE OXIDATIVO	10
4.1 Modelo Inicial	10
4.2 Modelo Proposto.....	53
5 TESTES NUMÉRICOS.....	55
6 CONCLUSÕES	62
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

Lista de Figuras

Figura 4.1 – Modelo Geral.	52
Figura 5.1 – Concentrações do Radical Superóxido.	55
Figura 5.2 – Concentrações de Peróxido de Hidrogênio nos Astrócitos.	56
Figura 5.3 – Concentrações de Peróxido de Hidrogênio nos Neurônios.	56
Figura 5.4 – Concentrações de Radical Hidroxila nos Astrócitos.	57
Figura 5.5 – Concentrações de Radical Hidroxila nos Neurônios.	57
Figura 5.6 – Concentrações do Radical Superóxido sob Diferentes HCT(0).	58
Figura 5.7 – Concentrações de Peróxido de Hidrogênio sob Diferentes HCT(0).	59
Figura 5.8 – Concentrações de Radical Hidroxila sob Diferentes HCT(0).	60
Figura 5.9 – Concentrações de Glutathione sob Diferentes HCT(0).	61

Lista de Tabelas

Tabela 5.1 – Aumento Relativo nas Concentrações dos Oxidantes Devido à Inclusão da HCT.	60
Tabela 7.1 – Valores Iniciais para os Testes Numéricos [19].	66
Tabela 7.2 – Valores Iniciais para os Testes Numéricos [19].	67
Tabela 7.3 – Valores Iniciais para os Testes Numéricos [19].	68
Tabela 7.4 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.	69
Tabela 7.5 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.	70
Tabela 7.6 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.	71
Tabela 7.7 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.	72

As doenças neurológicas degenerativas, embora frequentes na população, são de difícil diagnóstico e têm causas muito imprecisas. No entanto, sabe-se que grande parte delas tem relação direta com o chamado estresse oxidativo. O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio na relação entre o sistema oxidante e as defesas antioxidantes do organismo. Em excesso, os oxidantes danificam ácidos nucleicos, proteínas e outras moléculas importantes para o funcionamento celular. Entender e avaliar como se dá este processo é de grande interesse e neste sentido a utilização da modelagem matemática e computacional pode se configurar como uma ferramenta interessante de estudo do processo. No entanto, encontramos na literatura poucos trabalhos que levam em conta esta abordagem. Os trabalhos mais abrangentes foram publicados por Reis e co-autores [19, 20, 28, 29] entre 2005 e 2006. Observa-se que os modelos matemáticos e computacionais para o estresse oxidativo não receberam novas contribuições desde então, segundo nossas pesquisas, e por essa razão este trabalho estende os modelos matemáticos e computacionais iniciais para o processo de estresse oxidativo, incorporando um aspecto até então não avaliado, a influência dos índices de homocisteína nos oxidantes presentes deste processo. Segundo especialistas, uma dieta rica em proteínas, especialmente de carne vermelha e laticínios, pode aumentar os níveis sanguíneos de homocisteína. Mas muitos outros fatores podem influenciar no aumento desta substância no organismo, incluindo: consumo de álcool, fumo, uso de alguns medicamentos e até fatores genéticos. Independentemente de suas causas, a hiperhomocisteinemia, aumento das concentrações de homocisteína, é um problema importante e prevalente fator de risco nas doenças neurodegenerativas. Assim, este trabalho incorpora às equações que modelam o estresse oxidativo a influência da presença da homocisteína no organismo e simula o processo de hiperhomocisteinemia, através da comparação das concentrações de oxidantes a partir do aumento nos níveis de homocisteína. Os resultados indicam que a hiperhomocisteinemia pode de fato levar ao estresse oxidativo e consequente morte neuronal, fator fundamental para o aparecimento de doenças neurodegenerativas.

No Capítulo 2, faremos um resumo sobre o cérebro e o surgimento das doenças neurodegenerativas. No Capítulo 3, apresentamos alguns conceitos importantes sobre o estresse oxidativo e a homocisteína. O Capítulo 4, traz a modelagem matemática proposta para o estresse oxidativo. Já o Capítulo 5, apresenta testes numéricos, que incluem as simulações dos processos sob diferentes concentrações iniciais de homocisteína. Finalmente, o Capítulo 6 traz as principais conclusões deste estudo.

O Cérebro e as Doenças Neurodegenerativas

2.1 Sistema Nervoso

O sistema nervoso é responsável por coordenar as ações e transmitir sinais para todo corpo humano. Sendo o centro de toda atividade mental, o que inclui, pensamentos, aprendizagem e também a memória [17]. No sistema nervoso, os neurônios são as células responsáveis pela transmissão dos impulsos nervosos, encarregados das funções: sensoriais¹, integrativas² e motoras³. O tempo de vida dos neurônios é longo, podendo sobreviver por toda a vida de um organismo, se este receber nutrição apropriada e oxigênio num ambiente favorável [5]. O sistema nervoso é dividido em duas subdivisões: o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP).

2.1.1 Sistema Nervoso Central

O SNC é composto pelo cérebro e pela medula espinhal. Esse sistema controla o comportamento, de forma que todas as sensações cerebrais são enviadas para ele, e então interpretadas e executadas [27]. O cérebro contém aproximadamente 100 bilhões de neurônios, encarregados pela respiração, inteligência, linguagem, memória, etc. Já a medula espinhal contém cerca de 100 milhões de neurônios. É através da medula que o cérebro se comunica com a parte abaixo do pescoço do ser humano [5].

2.1.2 Sistema Nervoso Periférico

O SNP é composto por nervos. Esses nervos formam uma rede de comunicação entre o SNC e as partes do corpo [27]. Esse sistema é dividido em dois: sistema nervoso somático, consiste em nervos que vão para a pele e músculos e estão envolvidos em atividades conscientes, e o sistema nervoso autônomo, que são nervos que conectam o SNC aos órgãos, tais como: coração, estômago, etc [17].

¹ A função sensorial é responsável por receber os estímulos e informações do ambiente e do próprio corpo.

² A função integrativa é responsável por processar as informações recebidas e armazená-las.

³ A função motora é responsável por realizar um resultado de movimento pretendido com o máximo de exatidão.

2.2 Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são condições muito debilitantes, que ainda não possuem cura. Uma doença neurodegenerativa se constitui na destruição progressiva e irreversível de neurônios no SNC, levando a alterações cognitivas e motoras [3]. Essa destruição pode afetar os movimentos do corpo, que são as ataxias, como no funcionamento do cérebro, originando a demência.

Dentre os vários tipos de doenças neurodegenerativas, as mais conhecidas são: Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Doença de Huntington (DH) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Cada tipo de doença neurodegenerativa pode afetar regiões diferentes do cérebro. Quando a região afetada é o córtex cerebral temos, por exemplo, a DA. Se houver a destruição dos gânglios da base⁴, podemos ter DP ou DH. Já quando o sistema motor é afetado, temos então a ELA [11].

Normalmente o diagnóstico dessas doenças é um desafio. Mesmo que para cada doença exista um mecanismo patológico e um curso clínico distintos, nem sempre a sua diferenciação é simples, fazendo com que muitas vezes o diagnóstico seja tardio [18]. Assim, é de grande importância promover estudos que possam de algum modo ajudar no diagnóstico e prevenção das doenças neurodegenerativas. Apresentamos a seguir um breve resumo das principais doenças neurodegenerativas.

2.2.1 Doença de Alzheimer

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer [1], existem no mundo cerca de 35,6 milhões de pessoas com DA e, no Brasil, há cerca de 1,2 milhão de casos, a maior parte deles ainda sem diagnóstico. Podemos diferenciar duas formas de DA: a de início tardio e a de início precoce. Os casos de DA de início precoce ocorrem antes dos 65 anos, decorrentes de fator genético [24], caracterizados por um declínio rápido das funções cognitivas [26]. Já na de início tardio, a forma mais comum, que surge normalmente após os 65 anos, a evolução tende a ser mais lenta [24]. A causa da DA tardia ainda é desconhecida, mas diferentes fatores que podem levar ao mesmo estágio final vêm sendo avaliados por cientistas em estudos diversos [19].

A DA afeta o comprometimento das capacidades cognitivas dos pacientes, tendendo a se agravar com o passar dos anos. Normalmente, a memória recente é a primeira a ser afetada, mas outras habilidades também podem ser comprometidas com o progresso da doença, como, por exemplo, a capacidade de utilizar objetos e ferramentas que fazem parte do cotidiano da pessoa [12].

O dado neuropatológico mais relevante em pacientes de DA consiste na presença de placas amiloides senis que são formadas a partir da agregação de moléculas da proteína β -amilóide ($A\beta$) e por emaranhados neurofibrilares, formados pela proteína *Tau* [28]. Por possuir propriedades neurotóxicas, estas proteínas comprometem a vida das células neurais contribuindo no processo neurodegenerativo [15]. De acordo com o mesmo autor, a causa da DA ainda é considerada incerta, apesar de haver várias hipóteses etiológicas como: do colesterol, da diabetes tipo 3, metálica e do estresse oxidativo.

⁴ Os gânglios da base são estruturas localizadas na base do cerebelo, que estão relacionados ao movimento.

2.2.2 Doença de Parkinson

De acordo com a Associação Brasil de Parkinson [2], 1% da população acima dos 65 anos tem a doença, onde grande parte dos sintomas começam a surgir a partir dos 50 anos, mas podem aparecer em pessoas mais jovens, sendo casos considerados raros.

A DP é uma alteração do sistema nervoso central, que é expressa de forma crônica e progressiva, que prejudica principalmente o sistema motor. Mas até mesmo podem ocorrer distúrbios não relacionados ao sistema motor, como alterações no sono, memória e depressão. A DP é caracterizada pela perda progressiva dos neurônios da parte da substância negra, e essa degeneração dos neurônios resulta na diminuição na produção de dopamina, que é um neurotransmissor fundamental no controle dos movimentos. A doença apresenta 4 componentes básicos: acinesia⁵, rigidez, tremor e instabilidade postural, sendo necessário possuir pelo menos dois desses sintomas para caracterizar a doença como DP [6].

O diagnóstico normalmente é feito de forma tardia, quando os sintomas e sinais são detectados, e cerca de 60% dos neurônios dopaminérgicos já foram perdidos. A etiologia da doença é dita como idiopática⁶, mas estudos mostram que a DP pode ser decorrência de uma série de fatores como: genético, toxinas ambientais, estresse oxidativo, alterações do envelhecimento, entre outros [25].

2.2.3 Doença de Huntington

A DH afeta pessoas de todos os continentes, porém é mais frequente entre os europeus. Na Europa, a cada 100 mil pessoas, de 5 a 8 pessoas possuem a doença. Ela é uma doença transmitida de pais para filhos. Os primeiros sintomas aparecem entre os 40 a 50 anos, sendo raro o aparecimento antes dos 20 anos ou após os 60 anos [11].

A DH é caracterizada pela perda da coordenação motora, alterações psiquiátricas, declínios cognitivos e demência progressiva. A doença é causada pela mutação de uma proteína chamada huntingtina, que todos os seres humanos possuem. Essa mutação causa a morte dos neurônios do estriado, córtex e hipocampo [13].

Mesmo não sendo resultantes necessariamente da proteína mutante, os mecanismos de excitotoxicidade, toxicidade dopaminérgica, estresse oxidativo e apoptose⁷, entre outros, têm sido implicados à DH. Esses mecanismos podem ocorrer de forma paralela, se promovendo mutuamente e levando à morte neural [13].

2.2.4 Esclerose Lateral Amiotrófica

A ELA é uma doença do neurônio motor. Mesmo sendo extremamente rara, ela é a terceira doença neurodegenerativa mais comum. A cada 100 mil pessoas cerca de 6 pessoas possuem a doença. A ELA é mais comum em homens, podendo ocorrer em qualquer idade, porém se torna mais incidente com o envelhecimento. A doença tem curso muito progressivo, de forma que a morte ocorre entre 3 a 5 anos após o surgimento dos primeiros sintomas [18].

Considerada uma doença do sistema nervoso central e periférico, a ELA é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores e do córtex motor, medula espinhal e feixes nervosos. A atrofia começa nos membros superiores, depois inferiores e por fim, afeta a fala e

⁵ A acinesia é a pobreza de movimentos e lentidão.

⁶ Uma doença idiopática ocorre de modo espontâneo, natural ou sem razão aparente.

⁷ A apoptose é o suicídio dos neurônios.

a capacidade de ingerir alimentos. A etiologia é dita como idiopática, porém existem algumas hipóteses descritas na literatura como: a mutação do superóxido-dismutase, excesso de toxicidade por glutamato, estresse oxidativo, fatores ambientais, etc [21].

Destacamos que em todas as doenças mencionadas acima o estresse oxidativo figura como uma das causas possíveis, o que justifica a importância da modelagem deste processo e suas consequências. O próximo capítulo trará alguns conceitos necessários para o entendimento do processo do estresse oxidativo e consequentemente para sua modelagem.

Conceitos Importantes sobre o Estresse Oxidativo e a Homocisteína

Antes de apresentar a modelagem matemática propriamente dita, este capítulo introduz um dos seus aspectos mais importantes, o Estresse Oxidativo (EO). A partir da revisão bibliográfica do assunto, destaca-se o trabalho pioneiro de Reis [19, 20], que apresenta uma proposta de modelagem para o EO, baseado na premissa de que este seria o fator responsável pelo início da disfunção e consequente morte neuronal. O EO contribui não só para o início, mas para a progressão de doenças degenerativas, especialmente em idosos, tal é o caso das doenças descritas no capítulo anterior. Pode-se, de forma resumida, assumir que o processo se dá através das seguintes etapas:

- Produção do peptídeo¹ β -amilóide;
- Ativação das células de defesa;
- Processo inflamatório;
- Modificações oxidativas de proteínas.

A seção seguinte tratará com atenção cada uma destas etapas e suas consequências em relação à progressão de doenças.

3.1 O Processo Inflamatório

A geração de substâncias oxidantes tóxicas, como o superóxido e o óxido nítrico, durante o processo de inflamação, segundo alguns autores, pode estar relacionada ao metabolismo celular [23], enquanto outros a relacionam à resposta do sistema imunológico cerebral [19]. O fato é que tais substâncias podem produzir oxidantes nocivos causadores da morte neuronal.

Neste sentido, o papel do β -amilóide é muito importante, pois pode dar início ao processo inflamatório, e até causar a morte neuronal. O processo inflamatório tem início com a ativação das células imunológicas cerebrais. Uma vez que as células de defesa são ativadas, pode-se afirmar que se dá o início do processo patológico.

O que caracteriza o processo inflamatório em um paciente com patologia neuronal, é a ativação das células gliais responsáveis pela defesa [20]. No entanto, tal processo por si só não

¹ Os peptídios, peptídeos ou péptidos são biomoléculas formadas pela ligação de dois ou mais aminoácidos através de ligações peptídicas, estabelecidas entre um grupo amina de um aminoácido, e um grupo carboxilo do outro aminoácido. O β -amilóide é formado a partir da quebra da proteína precursora da amilóide [31].

pode ser considerado causador da doença, mas parte de uma cadeia de danos às células saudáveis. Segundo o mesmo autor, as células gliais (astrócitos e células microgliais), seriam as responsáveis pela resposta inflamatória à presença de substâncias “estranhas”, liberando as chamadas citocinas que ligam tais células aos neurônios. Estas citocinas são imunomoduladores.

Os astrócitos são células gliais que formam 25 % do volume total do cérebro [23]. São células dinâmicas que mantêm a homeostase cerebral², regulando sistemas neurotransmissores, o processamento da informação sináptica, o metabolismo energético, entre outros fenômenos, e que neste estudo tem papel especial na resposta inflamatória [7]. Segundo a autora, “... durante a qual liberam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias com objetivo de atrair leucócitos e aumentar sua proliferação no local da inflamação”.

Já as células microgliais se caracterizam por monitorar o ambiente externo, respondendo aos sinais de desequilíbrio na homeostase. São portanto detectores, se constituindo em um dos principais sistemas de defesa do SNC, participando de todas as suas funções essenciais. Representam cerca de 16 % da população de células no cérebro [23].

As citocinas produzidas, são imunomoduladores, usadas pelo sistema imune para influenciar o SNC, gerando alterações comportamentais importantes como a redução de interações sociais, alterações cognitivas, entre outras. De modo que pode-se concluir sua importância junto as doenças associadas ao envelhecimento. Sua produção, pelas células gliais, definida acima, pode se dar de modo exacerbado caso ocorra a ativação em resposta a estímulos.

Os oxidantes ou espécies reativas de oxigênio, possuem efeito prejudicial à integridade estrutural e funcional celular. O corpo porém, possui mecanismos antioxidantes que nos protegem de tais danos. O desequilíbrio entre o sistema antioxidante e a concentração de espécies reativas de oxigênio, causam o chamado estresse oxidativo [23], um fator importante na patogênese de doenças neurodegenerativas [32]. No trabalho proposto por Reis e co-autores [20], foi apresentado um modelo para o EO, que considera as modificações oxidativas. O presente trabalho além de incluir os processos considerados pelos autores também leva em conta as modificações oxidativas provenientes das altas concentrações de homocisteína, como será visto na próxima seção.

3.2 A Homocisteína

A homocisteína (HCT) é um aminoácido que participa da formação das proteínas corporais, ela não é obtida diretamente através da dieta, mas é derivada do metabolismo da metionina, que por sua vez é proveniente da dieta alimentar. No que se refere ao seu metabolismo, a homocisteína tem três principais destinos: a remetilação, que possibilita a regeneração da metionina, a transfuração, que origina a cisteína, e por fim, a sua liberação para o meio extracelular, como plasma e urina [9]. Dessa forma, temos que a homocisteína que faz parte do ciclo da metionina, colabora também para a sua própria manutenção, uma vez que, a metionina e a homocisteína são precursoras³ umas das outras. Qualquer tipo de distúrbio, em qualquer etapa desse metabolismo, pode provocar um aumento dos níveis da concentração da HCT, que é chamado de hiperhomocisteinemia [14].

² A homeostase é a condição de relativa estabilidade da qual o organismo necessita para realizar suas funções adequadamente para o equilíbrio do corpo.

³ Uma reação precursora é uma reação química que produz um composto a partir de outro.

3.2.1 Causas de Hiperhomocisteinemia

Hereditárias - A hiperhomocisteinemia grave, normalmente é resultado de uma deficiência homozigótica⁴ ou heterozigótica⁵ de cistationina beta sintatase (CBS) como também da deficiência heterozigótica de metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), fundamentais para o funcionamento do metabolismo da homocisteína [14].

Adquiridas - Outros fatores podem provocar a elevação da HCT, como fatores nutricionais, como o deficit de de ácido fólico, vitaminas B12 e B6; ou fatores fisiológicos, como idade e sexo. O estilo de vida, como o consumo de álcool, tabagismo e sedentarismo, também podem induzir sua elevação, assim como o consumo de certos fármacos. E por fim, algumas doenças também podem provocar essa elevação, como a psoríase e a insuficiência renal crônica [14].

3.2.2 A Homocisteína em Doenças Neurodegenerativas

3.2.2.1 Homocisteína na Doença de Alzheimer

Idosos com níveis de HCT elevados, apresentam um quadro de atrofia hipocampal, isso de forma independente da presença de critérios que classificam a DA, podendo futuramente apresentar um maior risco para o desenvolvimento da doença. A homocisteína é mais tóxica para os neurônios hipocampais em relação aos demais [30].

Uma piora na evolução clínica é apresentada em pacientes com DA, em casos de aumento de HCT. Isto porque, o aumento da homocisteína provocaria o aumento dos níveis de β -amilóide elevando a toxicidade nas placas senis. Adicionado a isso, temos que a elevação nos níveis de homocisteína promovem o estresse oxidativo, por produzir oxidantes [30].

3.2.2.2 Homocisteína na Doença de Parkinson

A forma de tratamento mais comum da DP é por meio da administração de levodopa, o que leva ao aumento dos níveis de HCT, fazendo com que o paciente tenha mais risco de deficit cognitivo. Além disso, se a homocisteína estiver em um nível neurotóxico pode piorar a degeneração do controle das atividades motoras [22].

3.2.2.3 Homocisteína na Doença de Huntington

Em pacientes com a doença de Huntington níveis elevados de homocisteína também são encontrados, isto se deve ao fato da proteína huntingtina⁶ interagir com a CBS, causando os altos níveis de HCT. A homocisteína também ocasiona seus efeitos neurotóxicos (produção de oxidantes) nos locais em que os neurônios espinhais se encontram, o que é marcado pelo inicio do processo degenerativo da doença [30].

⁴ Deficiência no cromossomo, onde os alelos (forma alternativa de um determinado gene) são iguais.

⁵ Deficiência no cromossomo, onde os alelos (forma alternativa de um determinado gene) são diferentes.

⁶ Proteína que todos nós possuímos, porém a sua mutação leva à DH.

3.2.2.4 Homocisteína na Esclerose Lateral Amiotrófica

O aumento de HCT é encontrado em pacientes com ELA. Esse aumento é correlacionado à progressão da doença, sendo independente de outros fatores. A homocisteína é capaz de causar a morte dos neurônios motores. Alguns desses neurônios, com a mutação do superóxido dismutase, que são mais comuns na ELA, são mais propícios ao dano causado pelos altos níveis de homocisteína [30].

A homocisteína elevada está associada com as mais diversas doenças neurodegenerativas, contudo em muitas delas não está bem estabelecido se esse aumento representa uma causa ou se é secundário, relacionado à fisiopatologia dessas enfermidades. Assim, o próximo capítulo pretende verificar o efeito da homocisteína sobre o estresse oxidativo através da modelagem matemática.

Modelagem Matemática do Estresse Oxidativo

Este capítulo apresentará a modelagem matemática proposta para o EO, começando pelo modelo proposto por Reis e co-autores [19, 20], e destacando a contribuição do trabalho com a inclusão da homocisteína.

4.1 Modelo Inicial

Reis [19] propôs um modelo matemático para o estresse oxidativo considerando o β -amilóide como causa primária para o início do processo inflamatório e a decorrente morte neural. Seguindo os processos descritos no capítulo anterior, o modelo apresenta a variação das concentrações das células microgliais, astrócitos e citocinas. Assim, temos:

$$\frac{d[MA]}{dt} = k_1[A\beta][MI] + k_2[A\beta][MA] - k_3[MA] \quad (4.1)$$

$$\frac{d[MI]}{dt} = k_3[MA] - k_1[A\beta][MI] \quad (4.2)$$

Nas equações (4.1)-(4.2), $[A\beta]$ é a concentração da proteína β -amilóide, $[MA]$ é a concentração da microglia ativa, enquanto $[MI]$ é a concentração da microglia inativa. As velocidades das reações são representadas através das constantes positivas k_1 a k_3 . Observe que o termo $k_1[A\beta][MI]$ representa a ativação das células microgliais pelo β -amilóide, a parcela $k_2[A\beta][MA]$ leva em conta a fagocitose do β -amilóide, enquanto que $k_3[MA]$ corresponde à inativação das células microgliais. Assim, a variação do β -amilóide, pode ser descrita como:

$$\frac{d[A\beta]}{dt} = -k_2[A\beta][MA] \quad (4.3)$$

A produção de astrócitos e citocinas, por sua vez, pode ser modelada como [20]:

$$\frac{d[AA]}{dt} = k_4[CI][AI] - k_5[AA] \quad (4.4)$$

$$\frac{d[AI]}{dt} = k_5[AA] - k_4[CI][AI] \quad (4.5)$$

$$\frac{d[CI]}{dt} = k_6[MA] - k_7[CI] \quad (4.6)$$

Nas equações (4.4)-(4.6), $[AA]$ é a concentração de astrócitos ativos, $[AI]$, a concentração de astrócitos inativos, e ainda, $[CI]$ é a concentração de citocinas, k_4 a k_7 são constantes positivas. A parcela $k_4[CI][AI]$ corresponde à ativação dos astrócitos, enquanto que a parcela $k_5[AA]$ à sua inativação. A parcela $k_7[CI]$ representa a degradação das citocinas pelo cérebro, e a parcela $k_6[MA]$ descreve o suprimento das citocinas em proporção às células microgliais ativas.

Enquanto ativas, as células imunológicas continuam produzindo oxidantes, como o radical superóxido e o óxido nítrico, que levam à formação do peroxinitrito e do peróxido de hidrogênio. Para o peroxinitrito, Reis [20] define:

$$\begin{aligned} \frac{d[RS]}{dt} = & k_8[MA] + k_9[AA] - k_{10}[RS][ON] - 2k_{11,1}[RS] - 2k_{12,1}[RS][SODA] + \\ & - 2k_{11,2}[RS] - 2k_{12,2}[RS][SODN] - k_{13,1}[RS][COBIA] - k_{14,1}[RS][FERIA] + \\ & - k_{13,2}[RS][COBIN] - k_{14,2}[RS][FERIN] \quad (4.7) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[ON]}{dt} = & k_{15}[MA] + k_{16}[AA] - k_{10}[RS][ON] + \\ & - k_{17,1}[TRXRGA] - k_{18,1}[ON][GSHA] + k_{17,2}[TRXRGN] + \\ & - k_{18,2}[ON][GSHN] - k_{19,1}[ON][PROTA] - k_{19,2}[ON][PROTN] \quad (4.8) \end{aligned}$$

Na equação (4.7), $[RS]$ é a concentração de radical superóxido. As parcelas $k_8[MA]$ e $k_9[AA]$, são referentes a formação de radical superóxido pela micróglia e pelos astrócitos. A parcela $k_{10}[RS][ON]$ é a formação de peroxinitrito. Já as parcelas $2k_{11,1}[RS]$, $2k_{12,1}[RS][SODA]$ e $2k_{11,2}[RS]$, $2k_{12,2}[RS][SODN]$ descrevem a formação de peróxido de hidrogênio, onde $[SODA]$ é a concentração de superóxido dismutase nos astrócitos e $[SODN]$ é a concentração de superóxido dismutase nos neurônios. Por fim, as parcelas $k_{13,1}[RS][COBIA]$, $k_{14,1}[RS][FERIA]$, $k_{13,2}[RS][COBIN]$ e $k_{14,2}[RS][FERIN]$ representam a reativação dos metais no processo de formação do radical hidroxila, onde $[COBIA]$ e $[FERIA]$ são as concentrações de cobre e ferro inativos nos astrócitos, e $[COBIN]$ e $[FERIN]$ são as concentrações de cobre e ferro inativos nos neurônios. As constantes k_8 a $k_{14,2}$ são positivas.

Na equação (4.8), $[ON]$ é a concentração de óxido nítrico, $k_{15}[MA]$ e $k_{16}[AA]$ são referentes a formação de óxido nítrico pela micróglia e pelos astrócitos, k_{15} e k_{16} são constantes positivas. As parcelas $k_{17,1}[TRXRGA]$, $k_{18,1}[ON][GSHA]$, $k_{17,2}[TRXRGN]$ e $k_{18,2}[ON][GSHN]$ representam a formação da nitrosoglutatona através do óxido nítrico, e da glutatona nos astrócitos $[GSHA]$ e neurônios $[GSHN]$, onde $[TRXRGA]$ é a concentração da tiorredoxina reductase ocupada pela nitrosoglutatona nos astrócitos e $[TRXRGN]$ nos neurônios. E ainda, $k_{19,1}[ON][PROTA]$, $k_{19,2}[ON][PROTN]$ representam a utilização do óxido nítrico no processo de nitrosilação da proteína nos astrócitos $[PROTA]$ e neurônios $[PROTN]$. As constantes $k_{17,1}$ a $k_{19,2}$ também são positivas.

A variação da concentração dos radicais livres extracelulares $[RLE]$ produzidos pelo peroxinitrito são dados por:

$$\frac{d[RLE]}{dt} = k_{20}[PEROX] \quad (4.9)$$

Por sua vez, a variação da concentração de peroxinitrito [PEROX] é calculada por (4.10), onde a parcela $k_{20}[PEROX]$ é referente a formação de radicais livres extracelulares a partir do peroxinitrito:

$$\frac{d[PEROX]}{dt} = k_{10}[RS][ON] - k_{21}[PEROX][GSHPE][GPXPPE] - k_{20}[PEROX] \quad (4.10)$$

As variações das concentrações das substâncias que também participam desse processo são representadas por (4.11)-(4.13):

$$\frac{d[GSHPE]}{dt} = -k_{21}[PEROX][GSHPE][GPXPPE] \quad (4.11)$$

$$\frac{d[GPXPPE]}{dt} = k_{22}[GPXPPE] + k_{21}[PEROX][GSHPE][GPXPPE] \quad (4.12)$$

$$\frac{d[GPXPPE]}{dt} = k_{21}[PEROX][GSHPE][GPXPPE] - k_{22}[GPXPPE] \quad (4.13)$$

Nestas equações, a parcela $k_{21}[PEROX][GSHPE][GPXPPE]$ descreve a reação do peroxinitrito com a glutathione através da glutathione redutase, onde [GSHPE] é concentração da glutathione no peroxinitrito e [GPXPPE] é concentração da glutathione peroxidase livre no peroxinitrito. Enquanto $k_{22}[GPXPPE]$ representa a reação do peroxinitrito e a glutathione peroxidase ocupada com peroxinitrito [GPXPPE]. As constantes k_{20} a k_{22} são positivas.

De acordo com [20], na formação de peróxido de hidrogênio, temos:

$$\frac{d[SODA]}{dt} = k_{23.1}[SODRSA] - k_{12.1}[RS][SODA] \quad (4.14)$$

$$\frac{d[SODN]}{dt} = k_{23.2}[SODRSN] - k_{12.2}[RS][SODN] \quad (4.15)$$

$$\frac{d[SODRSA]}{dt} = k_{12.1}[RS][SODA] - k_{23.1}[SODRSA] \quad (4.16)$$

$$\frac{d[SODRSN]}{dt} = k_{12.2}[RS][SODN] - k_{23.2}[SODRSN] \quad (4.17)$$

Nas equações (4.14)-(4.17), $k_{12.1}[RS][SODA]$, $k_{12.2}[RS][SODN]$, são descritas como anteriormente na formação do peróxido de hidrogênio. Já as parcelas $k_{23.1}[SODRSA]$ e $k_{23.2}[SODRSN]$ descrevem a formação de peróxido de hidrogênio através do superóxido dismutase ocupado com radical superóxido, onde [SODRSA] é a concentração de superóxido dismutase ocupado com radical superóxido nos astrócitos e [SODRSN] nos neurônios. E ainda, $k_{23.1}$ e $k_{23.2}$ são constantes positivas.

Na produção de peróxido de hidrogênio, é necessário a produção de catalase (CAT), glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPX) e de tioredoxina redutase (TRXR), sendo a variação de suas concentrações definidas por [20]:

$$\frac{d[CATA]}{dt} = k_{24.1}[CATPHA] - k_{25.1}[PHA][CATA] \quad (4.18)$$

$$\frac{d[CATN]}{dt} = k_{24.2}[CATPHN] - k_{25.2}[PHN][CATN] \quad (4.19)$$

$$\frac{d[CATPHA]}{dt} = k_{25.1}[PHA][CATA] - k_{24.1}[CATPHA] \quad (4.20)$$

$$\frac{d[CATPHN]}{dt} = k_{25.2}[PHN][CATN] - k_{24.2}[CATPHN] \quad (4.21)$$

Nas equações (4.18) e (4.21), $[PHA]$ é a concentração de peróxido de hidrogênio nos astrócitos e $[PHN]$ nos neurônios, $[CATA]$ é a concentração de catalase livre nos astrócitos e $[CATN]$ a concentração nos neurônios, enquanto $[CATPHA]$ é a concentração de catalase ocupada com peróxido de hidrogênio nos astrócitos e $[CATPHN]$ nos neurônios. As parcelas $k_{25.1}[PHA][CATA]$ e $k_{25.2}[PHN][CATN]$ descrevem a eliminação de peróxido de hidrogênio pela catalase e as parcelas $k_{24.1}[CATPHA]$ e $k_{24.2}[CATPHN]$ representam a eliminação de peróxido de hidrogênio pela catalase ocupada, onde $k_{24.1}$ a $k_{25.2}$ são positivas.

$$\begin{aligned} \frac{d[GSHA]}{dt} = & -2k_{26.1}[GSHA][PHA][GPXA] + k_{17.1}[TRXRG] - k_{18.1}[ON][GSHA] + \\ & -2k_{27.1}[PXA][GSHA][GPXA] - k_{28.1}[RHA][GSHA] - k_{29.1}[RLA][GSHA] + k_2[A\beta][MA] + \\ & -k_{30.1}[GSHA][PROTEMPOXA] - r_{1.1}[GRXA][GSHA][PROTEMPOXA] + \\ & + 2r_{2.1}[GRGA] - 2r_{3.1}[GSHA][DAA] + 2r_{4.1}[TRXA][GSSGA] + \\ & - 2r_{5.1}[DAA][GSHA][GRXA] + r_{6.1}[PROTA][GSSGA] + \\ & - r_{7.1}[PROTEMPOXA][GSHA] - r_{8.1}[PROTGLUA][GSHA] + \\ & - r_{9.1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA] - r_{10.1}[PROTNITA][GSHA] + \\ & - r_{11.1}[LOOHA][GSHA][GPXA] + r_{12.1}[GSHNEA] + r_{13.1}[GSHACROLA] + \\ & - r_{14.1}[GSHA][HNEA] - r_{15.1}[GSHA][ACROLA] - r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA] + \\ & - r_{17.1}[GSHA][ACROLA][GSTA] - r_{18.1}[GSHA] + r_{19.1}[GSGCGA] + \\ & + r_{20.1}[GCLGA] - r_{21.1}[GCLA][GSHA] \quad (4.22) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GSHN]}{dt} = & -2k_{26.2}[GSHN][PHN][GPXN] + k_{17.2}[TRXRGN] - k_{18.2}[ON][GSHN] + \\ & -2k_{27.2}[PXN][GSHN][GPXN] - k_{28.2}[RHN][GSHN] - k_{29.2}[RLN][GSHN] + k_2[A\beta][MA] + \\ & -k_{30.2}[GSHN][PROTEMPOXN] - r_{1.2}[GRXN][GSHN][PROTEMPOXN] + \\ & + 2r_{2.2}[GRGN] - 2r_{3.2}[GSHN][DAN] + 2r_{4.2}[TRXN][GSSGN] + \\ & - 2r_{5.2}[DAN][GSHN][GRXN] + r_{6.2}[PROTN][GSSGN] + \\ & - r_{7.2}[PROTEMPOXN][GSHN] - r_{8.2}[PROTGLUN][GSHN] + \\ & - r_{9.2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN] - r_{10.2}[PROTNITN][GSHN] + \\ & - r_{11.2}[LOOHN][GSHN][GPXN] + r_{12.2}[GSHNEN] + r_{13.2}[GSHACROLN] + \\ & - r_{14.2}[GSHN][HNEN] - r_{15.2}[GSHN][ACROLN] - r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN] + \\ & - r_{17.2}[GSHN][ACROLN][GSTN] - r_{18.2}[GSHN] + r_{19.2}[GSGCGN] + \\ & + r_{20.2}[GCLGN] - r_{21.2}[GCLN][GSHN] \quad (4.23) \end{aligned}$$

Nas equações (4.22) e (4.23), as parcelas $2k_{26,1}[GSHA][PHA][GPXA]$ e $2k_{26,2}[GSHN][PHN][GPXN]$ correspondem ao consumo de glutathione na eliminação do peróxido de hidrogênio pela glutathione peroxidase, onde $[GPXA]$ é a concentração da glutathione peroxidase nos astrócitos e $[GPXN]$ nos neurônios. As parcelas $k_{17,1}[TRXRGA]$ e $k_{17,2}[TRXRGN]$, representam a liberação de glutathione na reação da S-nitrosoglutathione com a tioredoxina redutase, onde $[TRXRGA]$ é a concentração de tioredoxina redutase ocupada com a S-nitrosoglutathione nos astrócitos e $[TRXRGN]$ nos neurônios. Já $k_{18,1}[ON][GSHA]$ e $k_{18,2}[ON][GSHN]$ descrevem o consumo da glutathione pelo oxidante óxido nítrico.

As concentrações do peroxinitrito nos astrócitos e nos neurônios são dadas por $[PXA]$ e $[PXN]$. As parcelas $2k_{27,1}[PXA][GSHA][GPXA]$ e $2k_{27,2}[PXN][GSHN][GPXN]$ representam o consumo da glutathione na sua reação com o peroxinitrito através da glutathione peroxidase.

As concentrações do radical hidroxila nos astrócitos e nos neurônios são dadas por $[RHA]$ e $[RHN]$. Enquanto que as concentrações de radicais livres por $[RLA]$ e $[RLN]$. Com isso, as parcelas $k_{28,1}[RHA][GSHA]$ e $k_{28,2}[RHN][GSHN]$ representam o consumo da glutathione na eliminação do radical hidroxila, e ainda $k_{29,1}[RLA][GSHA]$ e $k_{29,2}[RLN][GSHN]$ o consumo da glutathione na eliminação de radicais livres. A parcela $k_2[A\beta][MA]$ representa os níveis de glutathione que diminuem após a adição de β -amilóide. O modelo considera ainda as parcelas $k_{30,1}[GSHA][PROTTEMPOXA]$, $k_{30,2}[GSHN][PROTTEMPOXN]$, $r_{1,1}[GRXA][GSHA][PROTTEMPOXA]$ e $r_{1,2}[GRXN][GSHN][PROTTEMPOXN]$ que descrevem a diminuição nos níveis da glutathione através da glutaredoxina nas proteínas oxidadas, onde $[GRXA]$ é a concentração de glutaredoxina nos astrócitos e $[GRXN]$ nos neurônios, e ainda $[PROTTEMPOXA]$ é a concentração de proteína temporariamente oxidada nos astrócitos e $[PROTTEMPOXN]$ nos neurônios.

As parcelas $2r_{2,1}[GRGA]$ e $2r_{2,2}[GRGN]$, representam a reciclagem da glutathione através da glutathione redutase. Já as parcelas $2r_{3,1}[GSHA][DAA]$ e $2r_{3,2}[GSHN][DAN]$ representam o consumo da glutathione pelo desidroascórbico. Temos que $[GRGA]$ é a concentração de glutathione redutase nos astrócitos e $[GRGN]$ é sua concentração nos neurônios, e ainda $[DAA]$ a concentração do desidroascórbico nos astrócitos e $[DAN]$ nos neurônios. As parcelas $2r_{4,1}[TRXA][GSSGA]$ e $2r_{4,2}[TRXN][GSSGN]$ juntamente com as parcelas $2r_{5,1}[DAA][GSHA][GRXA]$ e $2r_{5,2}[DAN][GSHN][GRXN]$, descrevem as alterações na concentração da glutathione causadas pelo ácido ascórbico e a glutaredoxina, onde $[TRXA]$ é a concentração de tioredoxina redutase nos astrócitos e $[TRXN]$ nos neurônios, $[GSSGA]$ é a concentração da glutathione dissulfeto nos astrócitos e $[GSSGN]$ é a concentração nos neurônios. Temos que $r_{6,1}[PROTA][GSSGA]$ e $r_{6,2}[PROTN][GSSGN]$ representam um aumento na concentração da glutathione de acordo com a glutatilação da proteína, causada pelo GSSG, onde $[PROTA]$ é a concentração de proteína nos astrócitos e $[PROTN]$ é a concentração de proteína nos neurônios. E as parcelas $r_{7,1}[PROTTEMPOXA][GSHA]$ e $r_{7,2}[PROTTEMPOXN][GSHN]$ representam uma diminuição na concentração da glutathione de acordo com a glutatilação da proteína temporariamente oxidada.

As parcelas $r_{8,1}[PROTGLUA][GSHA]$ e $r_{8,2}[PROTGLUN][GSHN]$ juntamente com as parcelas $r_{9,1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA]$ e $r_{9,2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN]$ descrevem a diminuição da concentração da glutathione apenas pela desglutatilação das proteínas ou através da glutaredoxina, onde $[PROTGLUA]$ é a concentração da proteína desglutatilada nos astrócitos e $[PROTGLUN]$ nos neurônios. As parcelas $r_{10,1}[PROTNITA][GSHA]$ e $r_{10,2}[PROTNITN][GSHN]$ representam a diminuição dos níveis de glutathione nas reações de desnitrosilação de proteínas, onde $[PROTNITA]$ é a concentração da proteína desnitrosilada nos astrócitos e $[PROTNITN]$ a concentração nos neurônios. Já as parcelas $r_{11,1}[LOOHA][GSHA][GPXA]$ e $r_{11,2}[LOOHN][GSHN][GPXN]$ descrevem o consumo da glutathione na re-

dução dos hidroperóxidos através da glutatona peroxidase, onde $[LOOHA]$ é a concentração do hidroperóxido lipídico nos astrócitos e $[LOOHN]$ a concentração nos neurônios. Além disso, $[GPXA]$ é a concentração de glutatona peroxidase nos astrócitos e $[GPXN]$ nos neurônios.

As parcelas $r_{12.1}[GSHNEA]$, $r_{13.1}[GSHACROLA]$, $r_{14.1}[GSHA][HNEA]$, $r_{15.1}[GSHA][ACROLA]$, $r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA]$, $r_{17.1}[GSHA][ACROLA][GSTA]$, $r_{12.2}[GSHNEN]$, $r_{13.2}[GSHACROLN]$, $r_{14.2}[GSHN][HNEN]$, $r_{15.2}[GSHN][ACROLN]$, $r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN]$ e $r_{17.2}[GSHN][ACROLN][GSTN]$ juntas representam a variação da glutatona de acordo com a formação e separação dos adutos hidroxinonenal e acroleína em que ela participa. Onde $[GSHNEA]$ é a concentração dos adutos entre a glutatona e hidroxinonenal nos astrócitos e $[GSHNEN]$ a concentração nos neurônios; $[HNEA]$ é a concentração de hidroxinonenal nos astrócitos, $[HNEN]$ nos neurônios; $[ACROLA]$ é a concentração da acroleína nos astrócitos e $[ACROLN]$ nos neurônios, e ainda $[GSTA]$ a concentração de glutatona S-transferase e $[GSTN]$ a concentração nos neurônios. As parcelas $r_{18.1}[GSHA]$ e $r_{18.2}[GSHN]$ descrevem a diminuição da glutatona quando liberada para o meio extracelular. Enquanto as parcelas $r_{19.1}[GSGCGA]$ e $r_{19.2}[GSGCGN]$ representa a produção da glutatona gerada pela glutatona sintase pelo dipeptídeo γ GluCis. $[GSGCGA]$ é a concentração da glutatona sintase ocupada com γ GluCis e glicina nos astrócitos e $[GSGCGN]$ a concentração nos neurônios. Por fim, $r_{20.1}[GCLGA]$, $r_{21.1}[GCLA][GSHA]$, $r_{20.2}[GCLGN]$ e $r_{21.2}[GCLN][GSHN]$ representam juntas o equilíbrio da produção e consumo da glutatona sobre o glutamato-cisteína ligase, onde $[GCLGA]$ é a concentração do glutamato-cisteína ligase ocupada pela glutatona nos astrócitos e $[GCLGN]$ a concentração nos neurônios e $[GCLA]$ é a concentração de glutamato-cisteína ligase nos astrócitos e $[GCLN]$ nos neurônios. As constantes $k_{26.1}$ e $r_{21.2}$ são positivas.

Note que uma nova nomenclatura para as constantes r 's aparece como substituição ao padrão até então adotado. Isto foi feito para simplificar os índices das constantes. Este procedimento será adotado ao longo do trabalho, sempre que conveniente. As próximas equações descrevem as variações nas concentrações de glutatona peroxidase nos astrócitos (GPXA) e nos neurônios (GPHN):

$$\begin{aligned} \frac{d[GPXA]}{dt} = & r_{22.1}[GPHA] - k_{26.1}[GSHA][PHA][GPXA] + r_{23.1}[GPXPA] + \\ & - k_{27.1}[PXA][GSHA][GPXA] + r_{24.1}[GPXLOA] + \\ & - r_{11.1}[LOOHA][GSHA][GPXA] \quad (4.24) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GPXN]}{dt} = & r_{22.2}[GPHN] - k_{26.2}[GSHN][PHN][GPXN] + r_{23.2}[GPXPN] + \\ & - k_{27.2}[PXN][GSHN][GPXN] + r_{24.2}[GPXLON] + \\ & - r_{11.2}[LOOHN][GSHN][GPXN] \quad (4.25) \end{aligned}$$

Nas equações (4.24) e (4.25), as parcelas $r_{22.1}[GPHA]$, $k_{26.1}[GSHA][PHA][GPXA]$, $r_{22.2}[GPHN]$ e $k_{26.2}[GSHN][PHN][GPXN]$ juntas descrevem a eliminação do peróxido de hidrogênio através da glutatona peroxidase, onde $[GPHA]$ é a concentração de glutatona peroxidase ocupada com peróxido de hidrogênio nos astrócitos e $[GPHN]$ nos neurônios. As parcelas $r_{23.1}[GPXPA]$, $r_{23.2}[GPXPN]$, $k_{27.1}[PXA][GSHA][GPXA]$ e $k_{27.2}[PXN][GSHN][GPXN]$ representam a eliminação do peroxinitrito através da glutatona peroxidase, onde $[GPXPA]$ é a concentração de glutatona peroxidase ocupada com peroxinitrito nos astrócitos e $[GPXPN]$

nos neurônios. As parcelas $r_{24.1}[GPXLOA]$, $r_{11.1}[LOOHA][GSHA][GPXA]$, $r_{24.2}[GPXLON]$ e $r_{11.2}[LOOHN][GSHN][GPXN]$ representam juntas a redução dos hidroperóxidos através da glutathione peroxidase, onde $[GPXLOA]$ é a glutathione peroxidase ocupada com hidroperóxido lipídico nos astrócitos e $[GPXLON]$, onde $r_{22.1}$ a $r_{24.2}$ são constantes positivas. As próximas equações descrevem as variações da glutathione peroxidase ocupada com peróxido de hidrogênio nos astrócitos (GPGHA) e nos neurônios (GPHN):

$$\frac{d[GPHA]}{dt} = k_{26.1}[GSHA][PHA][GPXA] - r_{22.1}[GPHA] \quad (4.26)$$

$$\frac{d[GPHN]}{dt} = k_{26.2}[GSHN][PHN][GPXN] - r_{22.2}[GPHN] \quad (4.27)$$

Nas equações (4.26)-(4.27), as parcelas $k_{26.1}[GSHA][PHA][GPXA]$, $r_{22.1}[GPHA]$, $k_{26.2}[GSHN][PHN][GPXN]$ e $r_{22.2}[GPHN]$, representam a eliminação do peróxido de hidrogênio através da glutathione redutase ocupada nos astrócitos e neurônios.

A descrição das variações da tiorredoxina redutase (TRXR), tiorredoxina redutase ocupada com peróxido de hidrogênio (TRXRP) e fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH), será feita a seguir. As equações abaixo, descrevem, primeiramente, as variações de TRXR nos astrócitos (TRXRA) e nos neurônios (TRXRN):

$$\begin{aligned} \frac{d[TRXRA]}{dt} = & r_{25.1}[TRXRPA] - r_{26.1}[NADPHA][PHA][TRXRA] + r_{27.1}[TRXRTA] + \\ & + r_{28.1}[TRXRAAA] - r_{29.1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA] + \\ & - r_{30.1}[DAA][NADPHA][TRXRA] + l_{1.1}[TRXLOA] + \\ & - l_{2.1}[LOOHA][NADPHA][TRXRA] + \\ & + k_{17.1}[TRXRGA] - l_{3.1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA] \quad (4.28) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[TRXRN]}{dt} = & r_{25.2}[TRXRPN] - r_{26.2}[NADPHN][PHN][TRXRN] + r_{27.2}[TRXRTN] + \\ & + r_{28.2}[TRXR AAN] - r_{29.2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN] + \\ & - r_{30.2}[DAN][NADPHN][TRXRN] + l_{1.2}[TRXLON] + \\ & - l_{2.2}[LOOHN][NADPHN][TRXRN] + \\ & + k_{17.2}[TRXRGN] - l_{3.2}[GSNON][NADPHN][TRXRN] \quad (4.29) \end{aligned}$$

Nas equações (4.28)-(4.29), consideramos as parcelas $r_{25.1}[TRXRPA]$, $r_{26.1}[NADPHA][PHA][TRXRA]$, $r_{25.2}[TRXRPN]$ e $r_{26.2}[NADPHN][PHN][TRXRN]$ que descrevem a redução do peróxido de hidrogênio através da tiorredoxina redutase juntamente com o fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina, onde $[TRXRPA]$ é a concentração de tiorredoxina redutase ocupada com peróxido de hidrogênio nos astrócitos e $[TRXRPN]$ nos neurônios, $[NADPHA]$ é a concentração de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina nos astrócitos e $[NADPHN]$ é a concentração de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina nos neurônios.

As parcelas $r_{27.1}[TRXRTA]$, $r_{29.1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA]$, $r_{27.2}[TRXRTN]$ e $r_{29.2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN]$ representam a redução dos níveis de tiorredoxina redutase através dela mesma associada à tiorredoxina. Enquanto as parcelas $r_{28.1}[TRXRAAA]$,

$r_{30.1}[DAA][NADPHA][TRXRA]$, $r_{28.2}[TRXRAAN]$, $r_{30.1}[DAN][NADPHN][TRXRN]$ descrevem a redução dos níveis de tiorredoxina redutase através dela mesma associada ao ácido ascórbico, onde $[TRXRAAA]$ é a concentração da tiorredoxina redutase ocupada com ácido ascórbico nos astrócitos e $[TRXRAAN]$ nos neurônios, $[TRXOXA]$ é a concentração de tiorredoxina oxidada nos astrócitos e $[TRXOXN]$ nos neurônios, $[DAA]$ é a concentração do desidroascórbico nos astrócitos e $[DAN]$ a concentração nos neurônios, $[TRXRTA]$ é a concentração de tiorredoxina redutase ocupada com tiorredoxina nos astrócitos e $[TRXRTN]$ nos neurônios.

Juntas, as parcelas $l_{2.1}[LOOHA][NADPHA][TRXRA]$, $l_{1.1}[TRXL0A]$, $l_{2.2}[LOOHA][NADPHA][TRXRA]$ e $l_{1.2}[TRXLON]$ representam as variações de concentração da tiorredoxina redutase na redução do hidroperóxido lipídico, onde $[TRXL0A]$ é a concentração de tiorredoxina redutase ocupada com hidroperóxido lipídico nos astrócitos e $[TRXLON]$ a concentração nos neurônios. Já as parcelas $k_{17.1}[TRXRGA]$, $l_{3.1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA]$, $k_{17.2}[TRXRGN]$ e $l_{3.2}[GSNON][NADPHN][TRXRN]$ representam a variação da tiorredoxina redutase durante a liberação de glutatona na reação da S-nitrosoglutationa. As constantes $r_{25.1}$ a $l_{3.2}$ são positivas. A variação nas concentrações de tiorredoxina redutase ocupada com peróxido de hidrogênio dos astrócitos (TRXRPA) e nos neurônios (TRXRPN) são dadas por:

$$\frac{d[TRXRPA]}{dt} = r_{26.1}[NADPHA][PHA][TRXRA] - r_{25.1}[TRXRPA] \quad (4.30)$$

$$\frac{d[TRXRPN]}{dt} = r_{26.2}[NADPHN][PHN][TRXRN] - r_{25.2}[TRXRPN] \quad (4.31)$$

Definimos nas equações (4.30) e (4.31), as parcelas $r_{25.1}[TRXRPA]$, $r_{26.1}[NADPHA][PHA][TRXRA]$, $r_{25.2}[TRXRPN]$ e $r_{26.2}[NADPHN][PHN][TRXRN]$ que juntas descrevem a redução do peróxido de hidrogênio através da tiorredoxina redutase ocupada com peróxido de hidrogênio nos astrócitos e neurônios, respectivamente. Na sequência, apresentamos as variações nas concentrações do fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina nos astrócitos (NADPHA) e nos neurônios (NADPHN):

$$\begin{aligned} \frac{d[NADPHA]}{dt} = & -r_{26.1}[NADPHA][PHA][TRXRA] - l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA] + \\ & -r_{29.1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA] - r_{30.1}[DAA][NADPHA][TRXRA] + \\ & -l_{2.1}[LOOHA][NADPHA][TRXRA] + l_{5.1}(l_{6.1}[PPGGA]) - l_{7.1}[NADPHA] + \\ & -l_{3.1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA] \end{aligned} \quad (4.32)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[NADPHN]}{dt} = & -r_{26.2}[NADPHN][PHN][TRXRN] - l_{4.2}[NADPHN][GSSGN][GRN] + \\ & -r_{29.2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN] - r_{30.2}[DAN][NADPHN][TRXRN] + \\ & -l_{2.2}[LOOHN][NADPHN][TRXRN] + l_{5.2}(l_{6.2}[PPGGN]) - l_{7.2}[NADPHN] + \\ & -l_{3.2}[GSNON][NADPHN][TRXRN] \end{aligned} \quad (4.33)$$

Nas equações (4.32) e (4.33), temos que as parcelas $r_{26.1}[NADPHA][PHA][TRXRA]$ e $r_{26.2}[NADPHN][PHN][TRXRN]$ descrevem a diminuição na concentração de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e quando utilizados pela tiorredoxina redutase na redução do peróxido de hidrogênio. Já as parcelas $l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA]$ e $l_{4.2}[NADPHN][GSSGN]$

[GRN], representam o consumo de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina na conversão do dissulfeto de glutathione para a glutathione através da glutathione redutase, onde [GSSGA] é a concentração de dissulfeto de glutathione nos astrócitos e [GSSGN] a concentração nos neurônios, [GRA] é a concentração de glutathione redutase nos astrócitos e [GRN] nos neurônios.

As parcelas $r_{29,1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA]$, $r_{30,1}[DAA][NADPHA][TRXRA]$, $r_{29,2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN]$, $r_{30,2}[DAN][NADPHN][TRXRN]$ representam a diminuição na concentração do fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina na redução dos níveis de tioredoxina redutase através dela mesma associada à tioredoxina e ao ácido ascórbico. Já as parcelas $l_{2,2}[LOOHA][NADPHA][TRXRA]$ e $l_{1,2}[TRXLON]$ descrevem a perda de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina durante as variações de concentração da tioredoxina redutase na redução do hidróperóxido lipídico. As parcelas $l_{5,1}(l_{6,1}[PPGGA])$, $l_{7,1}[NADPHA]$, $l_{5,2}(l_{6,2}[PPGGN])$ e $l_{7,2}[NADPHN]$ representam as quantidades de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina produzidas no processamento da glicose, onde [PPGGA] é a concentração das proteínas que realizam o processamento da glicose nos astrócitos, [PPGGN] nos neurônios. E, $l_{3,1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA]$ e $l_{3,2}[GSNON][NADPHN][TRXRN]$ descrevem o consumo de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina na reação de S-nitrosoglutathione. A concentração da tioredoxina redutase ocupada pela nitrosoglutathione nos astrócitos (TRXRGA) e nos neurônios (TRXRGN), são dadas por:

$$\frac{d[TRXRGA]}{dt} = l_{3,1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA] - k_{17,1}[TRXRGA] \quad (4.34)$$

$$\frac{d[TRXRGN]}{dt} = l_{3,2}[GSNON][NADPHN][TRXRN] - k_{17,2}[TRXRGN] \quad (4.35)$$

Nas equações (4.34)-(4.35), as parcelas $l_{3,1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA]$, além de $k_{17,1}[TRXRGA]$, $l_{3,2}[GSNON][NADPHN][TRXRN]$ e $k_{17,2}[TRXRGN]$ descrevem a variação da tioredoxina redutase ocupada com S-nitrosoglutathione durante a liberação de glutathione na reação da S-nitrosoglutathione.

As variações das concentrações de peróxido de hidrogênio, [20] podem ser definida como:

$$\begin{aligned} \frac{d[PHA]}{dt} = & k_{11,1}[RS] + k_{23,1}[SODRSA] - 2k_{25,1}[PHA][CATA] + \\ & - k_{26,1}[GSHA][PHA][GPXA] - r_{25,1}[NADPHA][PHA][TRXRA] + \\ & - l_{8,1}[COBAA][PHA] - l_{9,1}[FERAA][PHA] \end{aligned} \quad (4.36)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[PHN]}{dt} = & k_{11,2}[RS] + k_{23,2}[SODRSN] - 2k_{25,2}[PHN][CATN] + \\ & - k_{26,2}[GSHN][PHN][GPXN] - r_{26,2}[NADPHN][PHN][TRXRN] + \\ & - l_{8,2}[COBAN][PHN] - l_{9,2}[FERAN][PHN] \end{aligned} \quad (4.37)$$

Nas equações (4.36)-(4.37), as parcelas $k_{11,1}[RS]$ e $k_{11,2}[RS]$ representam a formação do hidrogênio a partir do radical superóxido, já as parcelas $k_{23,1}[SODRSA]$ e $k_{23,2}[SODRSN]$ descrevem a formação do peróxido de hidrogênio através do superóxido dismutase.

As parcelas, $2k_{25,1}[PHA][CATA]$, $k_{26,1}[GSHA][PHA][GPXA]$, $r_{25,1}[NADPHA][PHA][TRXRA]$, $2k_{25,2}[PHN][CATN]$, $k_{26,2}[GSHN][PHN][GPXN]$ e $r_{25,2}[NADPHN][PHN][TRXRN]$ descrevem o consumo do peróxido de hidrogênio através da catalase, pela glutathione peroxidase e pela tioredoxina redutase, onde $[CATA]$ é a concentração da catalase nos astrócitos e $[CATN]$ a concentração nos neurônios e $[PHA]$ é a concentração de peróxido de hidrogênio nos astrócitos e $[PHN]$ nos neurônios. Por fim, as parcelas $l_{8,1}[COBAA][PHA]$, $l_{9,1}[FERAA][PHA]$, $l_{8,2}[COBAN][PHN]$ e $l_{9,2}[FERAN][PHN]$ representam o consumo do peróxido de hidrogênio pelos metais para a produção do radical hidroxila, onde definimos que $[COBAA]$ é a concentração do cobre ativo nos astrócitos e $[COBAN]$ nos neurônios, e $[FERAA]$ é a concentração de ferro ativo nos astrócitos e $[FERAN]$ a concentração nos neurônios. As constantes $k_{11,2}$ a $l_{9,2}$ são positivas.

A formação das substâncias oxidantes dá origem ao radical hidroxila (RH), a partir do radical superóxido e do peróxido de hidrogênio, na presença de certos metais, e ainda de diversos outros radicais livres (RL), a partir de reações com o peroxinitrito (PEROX). Os radicais livres nos astrócitos e nos neurônios são definidos como:

$$\begin{aligned} \frac{d[RLA]}{dt} = & l_{10,1}[PXA] - k_{29,1}[RLA][GSHA] - l_{11,1}[RLA][ATA] - l_{12,1}[RLA][AAA] + \\ & - l_{13,1}[RLA][TRXA] - l_{14,1}[RLA][PROTA] - l_{15,1}[RLA][PROTTEMPOXA] + \\ & - l_{16,1}[RLA][LHA] \quad (4.38) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[RLN]}{dt} = & l_{10,2}[PXN] - k_{29,2}[RLN][GSHN] - l_{11,2}[RLN][ATN] - l_{12,2}[RLN][AAN] + \\ & - l_{13,2}[RLN][TRXN] - l_{14,2}[RLN][PROTN] - l_{15,2}[RLN][PROTTEMPOXN] + \\ & - l_{16,2}[RLN][LHN] \quad (4.39) \end{aligned}$$

Nas equações (4.38)-(4.39), as parcelas $l_{10,1}[PXA]$ e $l_{10,2}[PXN]$ representam a produção de radicais livres pelo peroxinitrito, onde $[PXA]$ é a concentração do peroxinitrito nos astrócitos e $[PXN]$ nos neurônios. As parcelas $k_{29,1}[RLA][GSHA]$ e $k_{29,2}[RLN][GSHN]$ representam a eliminação de radicais livres pela glutathione. $l_{11,1}[RLA][ATA]$ e $l_{11,2}[RLN][ATN]$ descrevem a eliminação dos radicais livres pelo α -tocoferol, $l_{12,1}[RLA][AAA]$ e $l_{12,2}[RLN][AAN]$ representam a eliminação dos radicais livres pelo ácido ascórbico, $l_{13,1}[RLA][TRXA]$ e $l_{13,2}[RLN][TRXN]$ representam a eliminação dos radicais livres pela tioredoxina. Nestas equações, $[RLA]$ é a concentração de radicais livres nos astrócitos e $[RLN]$ nos neurônios, $[ATA]$ é a concentração de α -tocoferol nos astrócitos e $[ATN]$ a concentração nos neurônios, $[AAA]$ é a concentração de ácido ascórbico nos astrócitos e $[AAN]$ nos neurônios, $[TRXA]$ é a concentração de tioredoxina nos astrócitos e $[TRXN]$ a concentração nos neurônios.

As parcelas $l_{14,1}[RLA][PROTA]$, $l_{15,1}[RLA][PROTTEMPOXA]$, $l_{14,2}[RLN][PROTN]$, $l_{15,2}[RLN][PROTTEMPOXN]$ descrevem a reação dos radicais livres com as proteínas temporariamente oxidadas, quando são transformados em não radicais. $[PROTTEMPOXA]$ é a concentração da proteína temporariamente oxidada nos astrócitos e $[PROTTEMPOXN]$ a concentração nos neurônios. E por fim, as parcelas $l_{16,1}[RLA][LHA]$ e $l_{16,2}[RLN][LHN]$ representam a desativação do radical livre ao reagir com um lipídio, onde $[LHA]$ é a concentração de lipídios nos astrócitos e $[LHN]$ nos neurônios. As constantes nas equações são todas positivas. As concentrações do peroxinitrito nos astrócitos $[PXA]$ e nos neurônios $[PXN]$ são dadas por:

$$\frac{d[PXA]}{dt} = l_{17.1}[RS][ON] - k_{27.1}[PXA][GSHA][GPXA] - l_{9.1}[PXA] \quad (4.40)$$

$$\frac{d[PXN]}{dt} = l_{17.2}[RS][ON] - k_{27.2}[PXN][GSHN][GPXN] - l_{9.2}[PXN] \quad (4.41)$$

Nas equações (4.40)-(4.41), temos que as parcelas $l_{17.1}[RS][ON]$ e $l_{17.2}[RS][ON]$ representam a produção do peroxinitrito pelo radical superóxido e pelo óxido nítrico. As parcelas $k_{27.1}[PXA][GSHA][GPXA]$ e $k_{27.2}[PXN][GSHN][GPXN]$ descrevem a reação do peroxinitrito com a glutatona através da glutatona redutase. Já as parcelas $l_{9.1}[PXA]$ e $l_{9.2}[PXN]$ são referentes a formação de radicais livres a partir do peroxinitrito. As concentrações de glutatona peroxidase ocupada com peroxinitrito nos astrócitos $[GPXPA]$ e nos neurônios $[GPXPN]$ podem ser descritas como:

$$\frac{d[GPXPA]}{dt} = k_{27.1}[PXA][GSHA][GPXA] - r_{23.1}[GPXPA] \quad (4.42)$$

$$\frac{d[GPXPN]}{dt} = k_{27.2}[PXN][GSHN][GPXN] - r_{23.2}[GPXPN] \quad (4.43)$$

Nas equações (4.42)-(4.43), as parcelas $r_{23.1}[GPXPA]$ e $r_{23.2}[GPXPN]$ representam a reação do peroxinitrito e da glutatona peroxidase ocupada com peroxinitrito. Na sequência temos as variações de $[RHA]$ que é a concentração de radical hidroxila nos astrócitos e $[RHN]$ nos neurônios,

$$\begin{aligned} \frac{d[RHA]}{dt} = & l_{8.1}[COBAA][PHA] + l_{9.1}[FERAA][PHA] - k_{28.1}[RHA][GSHA] + \\ & - l_{18.1}[RHA][ATA] - l_{19.1}[RHA][AAA] - l_{20.1}[RHA][TRXA] - l_{21.1}[RHA][PROTA] + \\ & - l_{22.1}[RHA][PROTEMPOXA] - l_{23.1}[RHA][LHA] \end{aligned} \quad (4.44)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[RHN]}{dt} = & l_{8.2}[COBAN][PHN] + l_{9.2}[FERAN][PHN] - k_{28.2}[RHN][GSHN] + \\ & - l_{18.2}[RHN][ATN] - l_{19.2}[RHN][AAN] - l_{20.2}[RHN][TRXN] - l_{21.2}[RHN][PROTN] + \\ & - l_{22.2}[RHN][PROTEMPOXN] - l_{23.2}[RHN][LHN] \end{aligned} \quad (4.45)$$

Nas equações (4.44)-(4.45), as parcelas $l_{8.1}[COBAA][PHA]$, $l_{9.1}[FERAA][PHA]$, $l_{8.2}[COBAN][PHN]$ e $l_{9.2}[FERAN][PHN]$ representam a produção de radical hidroxila pelo peróxido de hidrogênio com os metais cobre e ferro, onde as constantes $l_{8.1}$, $l_{8.2}$, $l_{9.1}$ e $l_{9.2}$ são positivas. As parcelas $k_{28.1}[RHA][GSHA]$ e $k_{28.2}[RHN][GSHN]$ representam a eliminação do radical hidroxila pela glutatona, $l_{18.1}[RHA][ATA]$ e $l_{18.2}[RHN][ATN]$ descrevem a eliminação do radical hidroxila pelo α -tocoferol, $l_{19.1}[RHA][AAA]$, $l_{19.2}[RHN][AAN]$ representa a eliminação do radical hidroxila pelo ácido ascórbico, $l_{20.1}[RHA][TRXA]$ e ainda $l_{20.2}[RHN][TRXN]$ representa a eliminação do radical hidroxila pela tioredoxina. Nas equações, $[ATA]$ é a concentração de α -tocoferol nos astrócitos e $[ATN]$ a concentração nos neurônios, $[AAA]$ é a concentração de ácido ascórbico nos astrócitos e $[AAN]$ nos neurônios, $[TRXA]$ é a concentração de tioredoxina nos astrócitos e $[TRXN]$ a concentração nos neurônios.

As parcelas $l_{21,1}[RHA][PROTA]$, $l_{22,1}[RHA][PROTEMPOXA]$, $l_{21,2}[RHN][PROTN]$, $l_{22,1}[RHN][PROTEMPOXN]$ descrevem a reação do radical hidroxila com as proteínas temporariamente oxidadas, onde são transformados em não radicais. Nas equações, $[PROTEMPOXA]$ é a concentração da proteína temporariamente oxidada nos astrócitos e $[PROTEMPOXN]$ a concentração nos neurônios. E por fim, as parcelas $l_{23,1}[RHA][LHA]$ e $l_{23,2}[RHN][LHN]$ representam a desativação do radical hidroxila ao reagir com um lipídio, onde $[LHA]$ é a concentração de lipídios nos astrócitos e $[LHN]$ nos neurônios. As constantes são todas positivas.

As variações das concentrações dos metais são dadas por:

$$\frac{d[COBAA]}{dt} = k_{13,1}[RS][COBIA] - l_{8,1}[COBAA][PHA] \quad (4.46)$$

$$\frac{d[COBAN]}{dt} = k_{13,2}[RS][COBIN] - l_{8,2}[COBAN][PHN] \quad (4.47)$$

$$\frac{d[COBIA]}{dt} = l_{8,1}[COBAA][PHA] - k_{13,1}[RS][COBIA] \quad (4.48)$$

$$\frac{d[COBIN]}{dt} = l_{8,2}[COBAN][PHN] - k_{13,2}[RS][COBIN] \quad (4.49)$$

Nas equações (4.46)-(4.49), as parcelas $k_{13,1}[RS][COBIA]$ e $k_{13,2}[RS][COBIN]$ representam a reativação do cobre através do radical superóxido. As parcelas $l_{8,1}[COBAA][PHA]$ e $l_{8,2}[COBAN][PHN]$ descrevem a desativação do cobre através do peróxido de hidrogênio, onde $[COBAA]$ é a concentração de cobre ativo nos astrócitos e $[COBAN]$ nos neurônios, $[COBIA]$ é a concentração de cobre inativo nos astrócitos e $[COBIN]$ a concentração nos neurônios. As constantes $k_{13,1}$, $k_{13,2}$, $l_{8,1}$ e $l_{8,2}$ são constantes positivas.

$$\frac{d[FERAA]}{dt} = k_{14,1}[RS][FERIA] - l_{9,1}[FERAA][PHA] \quad (4.50)$$

$$\frac{d[FERAN]}{dt} = k_{14,2}[RS][FERIN] - l_{9,2}[FERAN][PHN] \quad (4.51)$$

$$\frac{d[FERIA]}{dt} = l_{9,1}[FERAA][PHA] - k_{14,1}[RS][FERIA] \quad (4.52)$$

$$\frac{d[FERIN]}{dt} = l_{9,2}[FERAN][PHN] - k_{14,2}[RS][FERIN] \quad (4.53)$$

Nas equações (4.50)-(4.53), as parcelas $k_{14,1}[RS][FERIA]$ e $k_{14,2}[RS][FERIN]$ representam a reativação do ferro através do radical superóxido. As parcelas $l_{9,1}[FERAA][PHA]$ e $l_{9,2}[FERAN][PHN]$ descrevem a desativação do ferro através do peróxido de hidrogênio, onde $[FERAA]$ é a concentração de ferro ativo nos astrócitos e $[FERAN]$ nos neurônios, $[FERIA]$ é a concentração de ferro inativo nos astrócitos e $[FERIN]$ a concentração nos neurônios. As constantes $k_{14,1}$, $k_{14,2}$, $l_{9,1}$ e $l_{9,2}$ são constantes positivas.

Com a produção dos oxidantes, teremos a produção de antioxidantes. Estes, têm papel importante no equilíbrio entre os agentes óxidos-redutores e na defesa oxidante. Os principais antioxidantes são modelados por REIS [20] como:

$$\begin{aligned} \frac{d[ATA]}{dt} = & -l_{18.1}[RHA][ATA] - l_{11.1}[RLA][ATA] + k_2[A\beta][MA] + l_{24.1}[AAA][TCA] + \\ & + l_{25.1} - l_{26.1}([ATA] + [TCA]) - l_{27.1}[ATA][LOOA] \quad (4.54) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[ATN]}{dt} = & -l_{18.2}[RHN][ATN] - l_{11.2}[RLN][ATN] + k_2[A\beta][MA] + l_{24.2}[AAN][TCN] + \\ & + l_{25.2} - l_{26.2}([ATN] + [TCN]) - l_{27.2}[ATN][LOON] \quad (4.55) \end{aligned}$$

onde $[ATA]$ é a concentração de α -tocoferol nos astrócitos e $[ATN]$ nos neurônios. Nas equações (4.54)-(4.55), temos que as parcelas $l_{18.1}[RHA][ATA]$, $l_{11.1}[RLA][ATA]$, $l_{18.2}[RHN][ATN]$ e $l_{11.2}[RLN][ATN]$ representam a oxidação do α -tocoferol conforme este consome o radical livre e o radical hidroxila. A parcela $k_2[A\beta][MA]$ descreve a queda dos seus níveis após a adição de β -amilóide.

As parcelas $l_{24.1}[AAA][TCA]$ e $l_{24.2}[AAN][TCN]$ descrevem a transformação da tocoferoxila juntamente com o ácido ascórbico em α -tocoferol, onde $[TCA]$ é a concentração de tocoferoxila nos astrócitos e $[TCN]$ nos neurônios, $[AAA]$ é a concentração de ácido ascórbico nos astrócitos e $[AAN]$ nos neurônios. Já as parcelas $l_{25.1} - l_{26.1}([ATA][TCA])$ e $l_{25.2} - l_{26.2}([ATN][TCN])$ representam a reciclagem do α -tocoferol pela tocoferoxila. As constantes são positivas. Nas próximas equações $[AAA]$ é a concentração do ácido ascórbico nos astrócitos e $[AAN]$ nos neurônios,

$$\begin{aligned} \frac{d[AAA]}{dt} = & -l_{19.1}[RHA][AAA] - l_{12.1}[RLA][AAA] + k_2[A\beta][MA] + r_{3.1}[GSHA][DAA] + \\ & - l_{24.1}[AAA][TCA] + l_{28.1} - l_{29.1}([AAA] + [DAA] + [GRXAAA] + [TRXAAA]) + \\ & + l_{30.1}[GRXAAA] + r_{28.1}[TRXAAA] \quad (4.56) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[AAN]}{dt} = & -l_{19.2}[RHN][AAN] - l_{12.2}[RLN][AAN] + k_2[A\beta][MA] + r_{3.2}[GSHN][DAN] + \\ & - l_{24.2}[AAN][TCN] + l_{28.2} - l_{29.2}([AAN] + [DAN] + [GRXAAN] + [TRXAAN]) + \\ & + l_{30.2}[GRXAAN] + r_{28.2}[TRXAAN] \quad (4.57) \end{aligned}$$

Nas equações (4.56)-(4.57), temos que as parcelas $l_{19.1}[RHA][AAA]$, $l_{12.1}[RLA][AAA]$, $l_{19.2}[RHN][AAN]$ e $l_{12.2}[RLN][AAN]$ descrevem a oxidação do ácido ascórbico conforme ele consome o radical livre e o radical hidroxila. A parcela $k_2[A\beta][MA]$ representa a queda dos seus níveis após a adição de β -amilóide.

As parcelas $r_{3.1}[GSHA][DAA]$, $l_{24.1}[AAA][TCA]$, $r_{3.2}[GSHN][DAN]$ e $l_{24.2}[AAN][TCN]$ descrevem a variação do ácido ascórbico, quando ele é oxidado pela tocoferoxila, mas é recuperado pelo desidroascórbico com a ajuda da glutatona, onde $[TCA]$ é a concentração de tocoferoxila nos astrócitos e $[TCA]$ nos neurônios, $[DAA]$ é a concentração de desidroascórbico nos astrócitos e $[DAN]$ nos neurônios. Já as parcelas $l_{28.2} - l_{29.2}([AAN] + [DAN] + [GRXAAN] + [TRXAAN])$ e $l_{28.2} - l_{29.2}[AAN] + [DAN]$ representam a reciclagem do ácido ascórbico através do desidroascórbico, glutarredoxina ocupada com ácido ascórbico e tioredoxina ocupada com ácido ascórbico, onde $[GRXAAA]$ é a concentração de glutarredoxina ocupada pelo ácido ascórbico nos astrócitos e $[GRXAAN]$ a concentração nos neurônios, $[TRXAAA]$ é a concentração

de tiorredoxina ocupada com ácido ascórbico nos astrócitos e $[TRXAAN]$ a concentração nos neurônios. As parcelas $l_{30.1}[GRXAAA]$, $r_{28.1}[TRXAAA]$, $l_{30.2}[GRXAAN]$ e $r_{28.2}[TRXAAN]$ descrevem o aumento dos níveis do ácido ascórbico. As constantes são positivas.

Nas equações (4.58)-(4.59), encontram-se descritas as variações nas concentrações de tiorredoxina nos astrócitos $[TRXA]$ e nos neurônios $[TRXN]$,

$$\begin{aligned} \frac{d[TRXA]}{dt} = & -l_{20.1}[RHA][TRXA] - l_{13.1}[RLA][TRXA] + k_2[A\beta][MA] + \\ & - u_{1.1}[PROTEMPOXA][TRXA] + r_{27.1}[TRXRTA] + \\ & - r_{4.1}[TRXA][GSSGA] \quad (4.58) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[TRXN]}{dt} = & -l_{20.2}[RHN][TRXN] - l_{13.2}[RLN][TRXN] + k_2[A\beta][MA] + \\ & - u_{1.2}[PROTEMPOXN][TRXN] + r_{27.2}[TRXRTN] + \\ & - r_{4.2}[TRXN][GSSGN] \quad (4.59) \end{aligned}$$

onde as parcelas $l_{20.1}[RHA][TRXA]$, $l_{13.1}[RLA][TRXA]$, $l_{20.2}[RHN][TRXN]$ e $l_{13.2}[RLN][TRXN]$ descrevem a oxidação do tocoferoxila conforme ele consome o radical livre e o radical hidroxila. As constantes $l_{20.1}$, $l_{20.2}$, $l_{13.1}$ e $l_{13.2}$ são positivas. A parcela $k_2[A\beta][MA]$ representa a queda dos seus níveis após a adição de β -amilóide.

As parcelas $u_{1.1}[PROTEMPOXA][TRXA]$ e $u_{1.2}[PROTEMPOXN][TRXN]$ representam a diminuição da tiorredoxina na reação direta com a proteína temporariamente oxidada, onde $[PROTEMPOXA]$ é a concentração de proteína oxidada nos astrócitos, e nos neurônios é dada por $[PROTEMPOXN]$; $u_{1.1}$ e $u_{1.2}$ são constantes positivas. Por fim, as parcelas $r_{27.1}[TRXRTA]$, $r_{4.1}[TRXN][GSSGA]$, $r_{27.2}[TRXRTN]$ e $r_{4.2}[TRXN][GSSGN]$ representam a variação da tiorredoxina conforme ela participa da redução da glutathione dissulfeto, onde $[GSSGA]$ é a concentração de glutathione dissulfeto nos astrócitos e $[GSSGN]$ é a concentração nos neurônios, $r_{27.1}$, $r_{27.2}$, $r_{4.1}$ e $r_{4.2}$ são constantes positivas.

De modo parecido ao que ocorre com os antioxidantes, algumas proteínas celulares também são afetadas pelas substâncias reativas produzidas durante o estresse oxidativo. O modelo considera $[PROTA]$ a concentração de proteína nos astrócitos e $[PROTN]$ a concentração nos neurônios cujas variações são definidas por:

$$\begin{aligned} \frac{d[PROTA]}{dt} = & ((u_{2.1} - u_{3.1})[TOTALPROTA]) - l_{21.1}[RHA][PROTA] - l_{14.1}[RLA][PROTA] + \\ & + k_{30.1}[GSHA][PROTEMPOXA] + u_{1.1}[PROTEMPOXA][TRXA] + \\ & + u_{4.1}[GRXTEMPOXA] + u_{5.1}[PROTHNEA] + \\ & + u_{6.1}[PROTACROLA] - u_{7.1}[PROTA][HNEA] + \\ & - u_{8.1}[PROTA][ACROLA] - r_{6.1}[PROTA][GSSGA] + \\ & + u_{9.1}[GRXPGA] + r_{8.1}[PROTGLUA][GSHA] + \\ & + r_{10.1}[PROTNITA][GSHA] - k_{19.1}[ON][PROTA] + \\ & - u_{10.1}[PROTA][GSNOA] \quad (4.60) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d[PROTN]}{dt} = & ((u_{2,2} - u_{3,2})[TOTALPROTN]) - l_{21,2}[RHN][PROTN] - l_{14,2}[RLN][PROTN] + \\
& + k_{30,2}[GSHN][PROTTEMPOXN] + u_{1,2}[PROTTEMPOXN][TRXN] + \\
& + u_{4,2}[GRXTEMPOXN] + u_{5,2}[PROTHNEN] + \\
& + u_{6,2}[PROTACROLN] - u_{7,2}[PROTN][HNEN] + \\
& - u_{8,2}[PROTN][ACROLN] - r_{6,2}[PROTN][GSSGN] + \\
& + u_{9,2}[GRXPGN] + r_{8,2}[PROTGLUN][GSHN] + \\
& + r_{10,2}[PROTNITN][GSHN] - k_{19,2}[ON][PROTN] + \\
& - u_{10,2}[PROTN][GSNON] \quad (4.61)
\end{aligned}$$

Nas equações (4.60)-(4.61), temos que as parcelas $(u_{2,1} - u_{3,1})[TOTALPROTA]$ e $(u_{2,2} - u_{3,2})[TOTALPROTN]$ representam a produção de proteína, considerando a quantidade total de proteína, até mesmo quando ela está modificada, onde $[TOTALPROTA]$ é a concentração total de proteína nos astrócitos e $[TOTALPROTN]$ nos neurônios. Já as parcelas $l_{21,1}[RHA][PROTA]$, $l_{14,1}[RLA][PROTA]$, $l_{21,2}[RHN][PROTN]$ e $l_{14,2}[RLN][PROTN]$ descrevem a oxidação temporária da proteína pelo radical livre e pelo radical hidroxila.

As parcelas $k_{30,1}[GSHA][PROTTEMPOXA]$, $u_{1,1}[PROTTEMPOXA][TRXA]$, $u_{4,1}[GRXTEMPOXA]$, $k_{30,2}[GSHN][PROTTEMPOXN]$, $u_{1,1}[PROTTEMPOXN][TRXN]$ e $u_{4,2}[GRXTEMPOXN]$ representam as proteínas temporariamente oxidadas que podem ser recuperadas pelos antioxidantes, glutathione, tioredoxina e glutathione redutase. Nestas expressões, $[PROTTEMPOXA]$ é a concentração de proteína temporariamente oxidada nos astrócitos e $[PROTTEMPOXN]$ nos neurônios.

As parcelas $u_{5,1}[PROTHNEA]$, $u_{6,1}[PROTACROLA]$, $u_{7,1}[PROTA][HNEA]$, $u_{8,1}[PROTA][ACROLA]$, $u_{5,2}[PROTHNEN]$, $u_{6,2}[PROTACROLN]$, $u_{7,2}[PROTN][HNEN]$ e $u_{8,2}[PROTN][ACROLN]$ representam a diminuição da proteína a medida que esta proteína forma adutos com o hidroxinonenal e a acroleína e o aumento a medida que esse adutos se desfazem, onde $[PROTHNEA]$ é a concentração dos adutos formados pela proteína com o hidroxinonenal nos astrócitos e $[PROTHNEN]$ a concentração nos neurônios, $[HNEA]$ é a concentração de hidroxinonenal nos astrócitos e $[HNEN]$ nos neurônios, $[PROTACROLA]$ a concentração dos adutos formados pela proteína com a acroleína nos astrócitos e $[PROTACROLN]$ é a concentração nos neurônios, $[ACROLA]$ é a concentração de acroleína nos astrócitos e $[ACROLN]$ nos neurônios.

As parcelas $r_{6,1}[PROTA][GSSGA]$ e $r_{6,2}[PROTN][GSSGN]$ representam a glutatilação da proteína causa pela glutathione dissulfeto, onde $[GSSGA]$ é a concentração de glutathione dissulfeto nos astrócitos e $[GSSGN]$ nos neurônios. Enquanto as parcelas $u_{9,1}[GRXPGA]$, $r_{8,1}[PROTGLUA][GSHA]$, $u_{9,2}[GRXPGN]$ e $r_{8,2}[PROTGLUN][GSHN]$ descrevem o aumento da proteína a medida que ela sofre desglutilação pela glutathione como também pela glutaredoxina, onde $[GRXPGA]$ é a concentração de glutaredoxina ocupada com a glutatilação da proteína nos astrócitos e $[GRXPGN]$ é a concentração nos neurônios. Finalmente, as parcelas $r_{10,1}[PROTNITA][GSHA]$, $k_{19,1}[ON][PROTA]$, $u_{10,1}[PROTA][GSNOA]$, $r_{10,2}[PROTNITN][GSHN]$, $k_{19,2}[ON][PROTN]$ e $u_{10,2}[PROTN][GSNON]$ representam a variação da proteína quando ela está nitrosilada, onde o nitrosoglutathione restaura a proteína, mas o óxido nítrico e a S-nitrosoglutathione podem modificá-la. $[PROTNITA]$ é a concentração da proteína nitrosilada nos astrócitos e $[PROTNITN]$ nos neurônios, $[GSNOA]$ é a concentração da S-nitrosoglutathione nos astrócitos e $[GSNON]$ a concentração nos neurônios. As constantes são

positivas. Vamos considerar que $[PROTEMPOXA]$ é a concentração de proteína temporariamente oxidada nos astrócitos e $[PROTEMPOXN]$, nos neurônios. Assim:

$$\begin{aligned} \frac{d[PROTEMPOXA]}{dt} = & l_{21.1}[RHA][PROTA] + l_{14.1}[RLA][PROTA] + \\ & - k_{30.1}[GSHA][PROTEMPOXA] - u_{1.1}[PROTEMPOXA][TRXA] + \\ & - u_{4.1}[GRXTEMPOXA] - r_{7.1}[PROTEMPOXA][GSHA] \quad (4.62) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[PROTEMPOXN]}{dt} = & l_{21.2}[RHN][PROTN] + l_{14.2}[RLN][PROTN] + \\ & - k_{30.2}[GSHN][PROTEMPOXN] - u_{1.2}[PROTEMPOXN][TRXN] + \\ & - u_{4.2}[GRXTEMPOXN] - r_{7.2}[PROTEMPOXN][GSHN] \quad (4.63) \end{aligned}$$

Nas equações (4.62)-(4.63), as parcelas $l_{21.1}[RHA][PROTA]$, $l_{14.1}[RLA][PROTA]$, $l_{21.2}[RHN][PROTN]$ e $l_{14.2}[RLN][PROTN]$ descrevem o aumento na concentração da proteína temporariamente oxidada, quando a proteína sofre oxidação pelo radical livre e pelo radical hidroxila. As parcelas $k_{30.1}[GSHA][PROTEMPOXA]$, $u_{1.1}[PROTEMPOXA][TRXA]$, $u_{4.1}[GRXTEMPOXA]$, $k_{30.2}[GSHN][PROTEMPOXN]$, $u_{1.2}[PROTEMPOXN][TRXN]$ e $u_{4.2}[GRXTEMPOXN]$ representam uma diminuição na concentração das proteínas temporariamente oxidadas já que estão sendo recuperadas pelos antioxidantes, glutathiona, tioredoxina e glutaredoxina.

As parcelas $r_{7.1}[PROTEMPOXA][GSHA]$ e $r_{7.2}[PROTEMPOXN][GSHN]$ representam a diminuição da proteína temporariamente oxidada de acordo com a glutatilação que ocorre através da glutathiona. Abaixo, temos equações para as variações de $[GRXA]$, a glutaredoxina nos astrócitos e $[GRXN]$, nos neurônios,

$$\begin{aligned} \frac{d[GRXA]}{dt} = & u_{4.1}[GRXTEMPOXA] - r_{1.1}[GRXA][GSHA][PROTEMPOXA] + \\ & + l_{30.1}[GRXAAA] - r_{5.1}[DAA][GSHA][GRXA] + u_{9.1}[GRXPGA] + \\ & - r_{9.1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA] \quad (4.64) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GRXN]}{dt} = & u_{4.2}[GRXTEMPOXN] - r_{1.2}[GRXN][GSHN][PROTEMPOXN] + \\ & + l_{30.2}[GRXAAN] - r_{5.2}[DAN][GSHN][GRXN] + u_{9.2}[GRXPNG] + \\ & - r_{9.2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN] \quad (4.65) \end{aligned}$$

Nas equações (4.64) e (4.65), as parcelas $u_{4.1}[GRXTEMPOXA]$, $r_{1.1}[GRXA][GSHA][PROTEMPOXA]$, $u_{4.2}[GRXTEMPOXN]$ e $r_{1.2}[GRXN][GSHN][PROTEMPOXN]$ descrevem as variações da glutaredoxina conforme ela fica livre ou desocupada na reação de redução da proteína temporariamente oxidada, onde $[GRXTEMPOXA]$ é a concentração da glutaredoxina ocupada com a proteína temporariamente oxidada nos astrócitos e $[GRXTEMPOXN]$ a concentração nos neurônios.

As parcelas $l_{30.1}[GRXAAA]$, $r_{5.1}[DAA][GSHA][GRXA]$, $l_{30.2}[GRXAAN]$ e $r_{5.2}[DAN][GSHN][GRXN]$ correspondem às alterações nos níveis de glutaredoxina resultantes da redução do desidroascórbico pela mesma, como dela ocupada, onde $[GRXAAA]$ é a concentração

de glutarredoxina ocupada com o desidroascórbico nos astrócitos e $[GRXAAN]$ nos neurônios. E por fim, as parcelas $u_{9,2}[GRXPGA]$, $r_{9,1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA]$, $u_{9,2}[GRXPNG]$ e $r_{9,2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN]$, representam a variação da glutarredoxina de acordo com a desglutatioação que corre através dela, onde $[GRXPGA]$ é a concentração de glutarredoxina ocupada com proteína glutatiolada nos astrócitos e $[GRXPNG]$ nos neurônios. $[PROTGLUA]$ é a proteína glutatiolada nos astrócitos e $[PROTGLUN]$ é sua concentração nos neurônios.

As variações nas concentrações de glutarredoxina ocupada com a proteína temporariamente oxidada nos astrócitos $[GRXTEMPOXA]$ e nos neurônios $[GRXTEMPOXN]$, são dadas por:

$$\frac{d[GRXTEMPOXA]}{dt} = -r_{1,1}[GRXA][GSHA][PROTTEMPOXA] + \quad (4.66)$$

$$- u_{4,1}[GRXTEMPOXA]$$

$$\frac{d[GRXTEMPOXN]}{dt} = -r_{1,2}[GRXN][GSHN][PROTTEMPOXN] + \quad (4.67)$$

$$- u_{4,2}[GRXTEMPOXN]$$

Nas equações (4.66) e (4.67), as parcelas $r_{1,1}[GRXA][GSHA][PROTTEMPOXA]$, $u_{4,1}[GRXTEMPOXA]$, $r_{1,2}[GRXN][GSHN][PROTTEMPOXN]$ e $u_{4,2}[GRXTEMPOXN]$ descrevem as variações da glutarredoxina ocupada com a proteína temporariamente ocupada, conforme ela fica livre ou desocupada na reação de redução da proteína temporariamente oxidada.

As equações (4.68) e (4.69) descrevem a variação no valor total da proteína, incluindo o estado que ela está modificada.

$$\frac{d[TOTALPROTA]}{dt} = [PROTA] - [PROTTEMPOXA] \quad (4.68)$$

$$\frac{d[TOTALPROTN]}{dt} = [PROTN] - [PROTTEMPOXN] \quad (4.69)$$

Já as próximas equações, descrevem as variações na concentração de tocoferoxila nos astrócitos $[TCA]$ e nos neurônios $[TCN]$.

$$\frac{d[TCA]}{dt} = -l_{24,1}[AAA][TCA] + l_{27,1}[ATA][LOOA] + l_{18,1}[RHA][ATA] + \quad (4.70)$$

$$+ l_{11,1}[RLA][ATA] - u_{11,1}[RHA][TCA] - u_{12,1}[RLA][TCA]$$

$$\frac{d[TCN]}{dt} = -l_{24,2}[AAN][TCN] + l_{27,2}[ATN][LOON] + l_{18,2}[RHN][ATN] + \quad (4.71)$$

$$+ l_{11,2}[RLN][ATN] - u_{11,2}[RHN][TCN] - u_{12,2}[RLN][TCN]$$

Nas equações (4.70) e (4.71), as parcelas $l_{24,1}[AAA][TCA]$ e $l_{24,2}[AAN][TCN]$ descrevem o consumo do tocoferoxila quando se transforma novamente em α -tocoferol através do ácido ascórbico. As parcelas $l_{27,1}[ATA][LOOA]$ e $l_{27,2}[ATN][LOON]$ representam a formação

da tocoferoxila pela reação entre o α -tocoferol e o radical peroxila, onde $[LOOA]$ é a concentração do radical peroxila nos astrócitos e $[LOON]$ a concentração nos neurônios. Já as parcelas $l_{11.1}[RLA][ATA]$, $u_{12.1}[RLA][TCA]$, $l_{11.2}[RLN][ATN]$ e $u_{12.2}[RLN][TCN]$ descrevem a ação da tocoferoxila, que também pode funcionar como antioxidante na eliminação de radical livre e de radical hidroxila. As constantes são todas positivas. As seguintes equações trazem $[DAA]$ como a concentração de desidroascórbico nos astrócitos e $[DAN]$, nos neurônios:

$$\begin{aligned} \frac{d[DAA]}{dt} = & l_{24.1}[AAA][TCA] - r_{3.1}[GSHA][DAA] + u_{13.1}[DAA] + \\ & - r_{5.1}[DAA][GSHA][GRXA] - r_{30.1}[DAA][NADPHA][TRXRA] + \\ & + l_{19.1}[RHA][AAA] + l_{12.1}[RLA][AAA] \quad (4.72) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[DAN]}{dt} = & l_{24.2}[AAN][TCN] - r_{3.2}[GSHN][DAN] + u_{13.2}[DAN] + \\ & - r_{5.2}[DAN][GSHN][GRXN] - r_{30.2}[DAN][NADPHN][TRXRN] + \\ & + l_{19.2}[RHN][AAN] + l_{12.2}[RLN][AAN] \quad (4.73) \end{aligned}$$

Nas equações (4.72) e (4.73), as parcelas $l_{24.1}[AAA][TCA]$, $r_{3.1}[GSHA][DAA]$, $l_{24.2}[AAN][TCN]$ e $r_{3.2}[GSHN][DAN]$ representam juntas a variação da concentração de desidroascórbico, onde sua concentração aumenta ao reagir com a glutatona e diminui quando reage com o tocoferoxila. As parcelas $u_{13.1}[DAA]$ e $u_{13.2}[DAN]$ descrevem a produção de desidroascórbico durante o processo de produção de antioxidantes.

Já as parcelas $r_{5.1}[DAA][GSHA][GRXA]$, $r_{30.1}[DAA][NADPHA][TRXRA]$, $r_{5.2}[DAN][GSHN][GRXN]$ e $r_{30.2}[DAN][NADPHN][TRXRN]$ representam o consumo de desidroascórbico quando ocorre reciclagem de antioxidantes pela glutarredoxina e pela tiorredoxina através da glutatona e da NADPH. Finalmente, as parcelas $l_{19.1}[RHA][AAA]$, $l_{12.1}[RLA][AAA]$, $l_{19.2}[RHN][AAN]$ e $l_{12.2}[RLN][AAN]$ representam o aumento na concentração do desidroascórbico, já que a redução do radical livre e do radical hidroxila implica no aumento de antioxidantes oxidados. As constantes $u_{13.1}$ e $u_{13.2}$ são positivas.

Temos que $[GRGA]$ é a concentração de glutatona redutase ocupada com dissulfeto de glutatona nos astrócitos e $[GRGN]$ nos neurônios. As variações destas concentrações são dadas por:

$$\frac{d[GRGA]}{dt} = l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA] - r_{2.1}[GRGA] \quad (4.74)$$

$$\frac{d[GRGN]}{dt} = l_{4.2}[NADPHN][GSSGN][GRN] - r_{2.2}[GRGN] \quad (4.75)$$

Nas equações (4.74) e (4.75), as parcelas $r_{2.1}[GRGA]$ e $r_{2.2}[GRGN]$ descrevem a produção da glutatona redutase ocupada com dissulfeto de glutatona. Enquanto as parcelas $l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA]$ e $l_{4.2}[NADPHN][GSSGN][GRN]$ descrevem o consumo dela através da NADPH e do dissulfeto de glutatona. $[GRA]$ é a concentração de glutatona redutase nos astrócitos e $[GRN]$ a concentração nos neurônios. Suas variações são apresentadas como,

$$\frac{d[GRA]}{dt} = r_{2.1}[GRGA] - l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA] \quad (4.76)$$

$$\frac{d[GRN]}{dt} = r_{2.2}[GRGN] - l_{4.2}[NADPHN][GSSGN][GRN] \quad (4.77)$$

Nas equações (4.76) e (4.77), as parcelas $l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA]$ e $l_{4.2}[NADPHN][GSSGN][GRN]$ descrevem a produção da glutatona redutase livre através da NADPH e do dissulfeto de glutatona, e nas parcelas $r_{2.1}[GRGA]$ e $r_{2.2}[GRGN]$ ela é consumida onde está ocupada com dissulfeto de glutatona.

Nas equações (4.78) e (4.79), $[GSSGA]$ é a concentração de dissulfeto de glutatona nos astrócitos e $[GSSGN]$ a concentração nos neurônios.

$$\begin{aligned} \frac{d[GSSGA]}{dt} = & r_{3.1}[GSHA][DAA] - l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA] + l_{30.1}[GRXAAA] + \\ & - r_{4.1}[TRXA][GSSGA] - r_{6.1}[PROTA][GSSGA] + r_{8.1}[PROTGLUA][GSHA] + \\ & + u_{9.1}[GRXPGA] + k_{28.1}[RHA][GSHA] + k_{29.1}[RLA][GSHA] + \\ & + r_{24.1}[GPXLOA] + 1/2k_{30.1}[GSHA][PROTTEMPOXA] + \\ & + 1/2u_{4.1}[GRXTEMPOXA] + r_{22.1}[GPHA] \end{aligned} \quad (4.78)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GSSGN]}{dt} = & r_{3.2}[GSHN][DAN] - l_{4.2}[NADPHN][GSSGN][GRN] + l_{30.2}[GRXAAN] + \\ & - r_{4.2}[TRXN][GSSGN] - r_{6.2}[PROTN][GSSGN] + r_{8.2}[PROTGLUN][GSHN] + \\ & + u_{9.2}[GRXPNG] + k_{28.2}[RHN][GSHN] + k_{29.2}[RLN][GSHN] + \\ & + r_{24.2}[GPXLON] + 1/2k_{30.2}[GSHN][PROTTEMPOXN] + \\ & + 1/2u_{4.2}[GRXTEMPOXN] + r_{22.2}[GPHN] \end{aligned} \quad (4.79)$$

As parcelas $r_{3.1}[GSHA][DAA]$, $l_{4.1}[NADPHA][GSSGA][GRA]$, $r_{3.2}[GSHN][DAN]$ e $l_{4.2}[NADPHN][GSSGN][GRN]$ descrevem a variação do dissulfeto de glutatona, onde a produção da glutatona dá origem a ele, podendo também ser reconvertido em glutatona através da NADPH e da glutatona redutase. As parcelas $l_{30.1}[GRXAAA]$ e $l_{30.2}[GRXAAN]$ representam a produção do dissulfeto de glutatona através da recuperação do ácido ascórbico com a glutarredoxina ocupada. Já as parcelas $r_{4.1}[TRXA][GSSGA]$ e $r_{4.2}[TRXN][GSSGN]$ mostram o consumo do dissulfeto de glutatona pela tiorredoxina.

As parcelas $r_{6.1}[PROTA][GSSGA]$ e $r_{6.2}[PROTN][GSSGN]$ representam a diminuição da concentração do dissulfeto de glutatona conforme a glutatilação da proteína. Já as parcelas $r_{8.1}[PROTGLUA][GSHA]$, $u_{9.1}[GRXPGA]$, $r_{8.2}[PROTGLUN][GSHN]$ e $u_{9.2}[GRXPNG]$ descrevem a variação do dissulfeto de glutatona de acordo com a desglutatilação da proteína, onde $[GRXPGA]$ é a concentração de glutarredoxina ocupada com proteína glutatilada. Enquanto as parcelas $k_{28.1}[RHA][GSHA]$, $k_{29.1}[RLA][GSHA]$, $k_{28.2}[RHN][GSHN]$ e $k_{29.2}[RLN][GSHN]$ representam o aumento da concentração, uma vez que a redução do radical livre e do radical hidroxila aumenta os níveis dos antioxidantes oxidados.

As parcelas $r_{24.1}[GPXLOA]$ e $r_{24.2}[GPXLON]$ representa um aumento na produção de dissulfeto de glutatona, devido a diminuição nas concentrações de hidroperóxidos, onde $[GPXLOA]$ é a concentração de glutatona peroxidase nos astrócitos e $[GPXLOA]$ nos neurônios. Temos que as parcelas $1/2k_{30.1}[GSHA][PROTTEMPOXA]$, $1/2u_{4.1}[GRXTEMPOXA]$, $1/2k_{30.2}[GSHN][PROTTEMPOXN]$, $1/2u_{4.2}[GRXTEMPOXN]$ descrevem que o aumento na produção do dissulfeto de glutatona através da nitrosilação. E por fim, $r_{22.1}[GPHA]$ e

$r_{22.2}[GPHN]$ descrevem o aumento da concentração do dissulfeto de glutatona através do peróxido de hidrogênio, onde $[GPHA]$ é a concentração da glutatona peroxidase nos astrócitos e $[GPHN]$ nos neurônios. Note que onde $[GRXAAA]$ é a concentração de glutarredoxina ocupada com ácido ascórbico nos astrócitos, e $[GRXAAN]$, nos neurônios. Suas variações são dadas como:

$$\frac{d[GRXAAA]}{dt} = r_{5.1}[DAA][GSHA][GRXA] - l_{30.1}[GRXAAA] \quad (4.80)$$

$$\frac{d[GRXAAN]}{dt} = r_{5.2}[DAN][GSHN][GRXN] - l_{30.2}[GRXAAN] \quad (4.81)$$

Nas equações (4.80) e (4.81), as parcelas $r_{5.1}[DAA][GSHA][GRXA]$ e $r_{5.2}[DAN][GSHN][GRXN]$ descrevem o aumento na concentração glutarredoxina causada pelo ácido ascórbico junto com a glutatona. As parcelas $l_{30.1}[GRXAAA]$ e $l_{30.2}[GRXAAN]$ alteram os níveis de glutarredoxina devido à redução do desidroascórbico.

Nas equações (4.82) e (4.83), $[TRXRTA]$ é a concentração de tiorredoxina redutase ocupada com tiorredoxina nos astrócitos e $[TRXRTN]$ a concentração nos neurônios.

$$\frac{d[TRXRTA]}{dt} = r_{29.1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA] - r_{28.1}[TRXRTA] \quad (4.82)$$

$$\frac{d[TRXRTN]}{dt} = r_{29.2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN] - r_{28.2}[TRXRTN] \quad (4.83)$$

Nas equações, as parcelas $r_{29.1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA]$ e $r_{29.2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN]$ representam o aumento da tiorredoxina redutase ocupada com tiorredoxina através da NADPH e da tiorredoxina oxidada. Já $r_{28.1}[TRXRTA]$ e $r_{28.2}[TRXRTN]$ descrevem a diminuição da concentração tiorredoxina ocupada com tiorredoxina, por recuperar a tiorredoxina. Já $[TRXOXA]$ é a concentração de tiorredoxina oxidada nos astrócitos e $[TRXOXN]$ a concentração nos neurônios:

$$\begin{aligned} \frac{d[TRXOXA]}{dt} = & r_{4.1}[TRXA][GSSGA] - r_{29.1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA] + \\ & + l_{20.1}[RHA][TRXA] + l_{13.1}[RLA][TRXA] \end{aligned} \quad (4.84)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[TRXOXN]}{dt} = & r_{4.2}[TRXN][GSSGN] - r_{29.2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN] + \\ & + l_{20.2}[RHN][TRXN] + l_{13.2}[RLN][TRXN] \end{aligned} \quad (4.85)$$

Nas equações (4.84) e (4.85), as parcelas $r_{4.1}[TRXA][GSSGA]$ e $r_{4.2}[TRXN][GSSGN]$ descrevem o aumento da tiorredoxina redutase oxidada, devido ao fato da tiorredoxina participar da redução do dissulfeto de glutatona, se tornando oxidada. As parcelas $r_{29.1}[TRXOXA][NADPHA][TRXRA]$ e $r_{29.2}[TRXOXN][NADPHN][TRXRN]$ representam o aumento da tiorredoxina oxidada com tiorredoxina através da NADPH e da tiorredoxina redutase. Finalmente, $l_{20.1}[RHA][TRXA]$, $l_{13.1}[RLA][TRXA]$, $l_{20.2}[RHN][TRXN]$ e $l_{13.2}[RLN][TRXN]$ representam o aumento da concentração de tiorredoxina redutase oxidada, uma vez que, a redução do radical livre e do radical hidroxila aumentam os níveis dos antioxidantes oxidados.

O modelo considera a variação das concentrações de tiorredoxina ocupada com ácido ascórbico nos astrócitos $[TRXAAA]$ e nos neurônios $[TRXAAN]$ como:

$$\frac{d[TRXAAA]}{dt} = r_{30.1}[DAA][NADPHA][TRXRA] - r_{28.1}[TRXRAAA] \quad (4.86)$$

$$\frac{d[TRXAAN]}{dt} = r_{30.2}[DAN][NADPHN][TRXRN] - r_{28.2}[TRXRAAN] \quad (4.87)$$

Nas equações (4.86) e (4.87), as parcelas $r_{30.1}[DAA][NADPHA][TRXRA]$ e $r_{30.2}[DAN][NADPHN][TRXRN]$ representam o aumento da tiorredoxina redutase ocupada com ácido ascórbico através da NADPH e da tiorredoxina oxidada. E as parcelas $r_{28.1}[TRXRAAA]$ e $r_{28.2}[TRXRAAN]$ descrevem o consumo da da tiorredoxina redutase ocupada com ácido ascórbico, isto porque esta participa da regeneração do ácido ascórbico.

Os adutos, que podem ser formados pelas proteínas, são bastantes tóxicos, sendo utilizada a glutathione para elimina-los. [19] define as equações que envolvem esses aldeídos como:

$$\begin{aligned} \frac{d[HNEA]}{dt} = & u_{5.1}[PROTHNEA] - u_{7.1}[PROTA][HNEA] + u_{14.1}[LOOHA] + \\ & + r_{12.1}[GSHNEA] - r_{14.1}[GSHA][HNEA] + \\ & - r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA] \end{aligned} \quad (4.88)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[HNEN]}{dt} = & u_{5.2}[PROTHNEN] - u_{7.2}[PROTN][HNEN] + u_{14.2}[LOOHN] + \\ & + r_{12.2}[GSHNEN] - r_{14.2}[GSHN][HNEN] + \\ & - r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN] \end{aligned} \quad (4.89)$$

Nas equações (4.88) e (4.89), as parcelas $u_{5.1}[PROTHNEA]$, $u_{7.1}[PROTA][HNEA]$, $u_{5.2}[PROTHNEN]$ e $u_{7.2}[PROTN][HNEN]$ descrevem a variação da concentração do hidroxinonenal, de forma que a concentração aumenta à medida que os adutos se desfazem, e diminuem à medida que a proteína forma o aduto hidroxinonenal. Nas equações, $[PROTHNEA]$ é a concentração dos adutos formados pela proteína com o hidroxinonenal nos astrócitos e $[PROTHNEN]$, nos neurônios, $[HNEA]$ é a concentração de hidroxinonenal nos astrócitos e $[HNEN]$ nos neurônios. Já as parcelas $u_{14.1}[LOOHA]$ e $u_{14.2}[LOOHN]$ representam a produção do hidroxinonenal através do hidróperóxido lipídico, onde $[LOOHA]$ é a concentração de hidróperóxido lipídico nos astrócitos e $[LOOHN]$ nos neurônios. As parcelas $r_{12.1}[GSHNEA]$ e $r_{12.2}[GSHNEN]$ representam a separação do hidroxinonenal de forma espontânea. $[GSHNEA]$ é a concentração da glutathione ocupada com o hidroxinonenal. As parcelas $r_{14.1}[GSHA][HNEA]$, $r_{14.2}[GSHN][HNEN]$, $r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA]$ e $r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN]$ descrevem a diminuição na concentração do hidroxinonenal, pois ele sofre reações através da glutathione e da S-transferase. $[GSTA]$ é a concentração da glutathione S-transferase nos astrócitos e $[GSTN]$, nos neurônios. As constantes $u_{14.1}$ e $u_{14.2}$ são positivas.

Nas equações (4.90) e (4.91), $[ACROLA]$ é concentração de acroleína nos astrócitos e $[ACROLN]$ nos neurônios.

$$\begin{aligned}\frac{d[ACROLA]}{dt} = & u_{6,1}[PROTACROLA] - u_{8,1}[PROTA][ACROLA] + u_{15,1}[LOOHA] + \\ & + r_{13,1}[GSHACROLA] - r_{15,1}[GSHA][ACROLA] + \\ & - r_{17,1}[GSHA][ACROLA][GSTA] \quad (4.90)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{d[ACROLN]}{dt} = & u_{6,2}[PROTACROLN] - u_{8,2}[PROTN][ACROLN] + u_{15,2}[LOOHN] + \\ & + r_{13,2}[GSHACROLN] - r_{15,2}[GSHN][ACROLN] + \\ & - r_{17,2}[GSHN][ACROLN][GSTN] \quad (4.91)\end{aligned}$$

Assim, $u_{6,1}[PROTACROLA]$, $u_{8,1}[PROTA][ACROLA]$, $u_{6,1}[PROTACROLN]$ e $u_{8,2}[PROTN][ACROLN]$ descrevem a variação da concentração da acroleína, de forma que a concentração aumenta a medida que os adutos se desfazem e diminuem a medida que a proteína forma o aduto acroleína. Já as parcelas $u_{15,2}[LOOHA]$ e $u_{15,2}[LOOHN]$ representam a produção da acroleína através do hidróperóxido lipídico, onde $[LOOHA]$ é a concentração de hidróperóxido lipídico nos astrócitos e $[LOOHN]$ nos neurônios. Já $r_{13,1}[GSHACROLA]$ e $r_{13,2}[GSHACROLN]$ são a separação da acroleína de forma espontânea. $[GSHACROLA]$ é a concentração da glutatona ocupada com a acroleína nos astrócitos e $[GSHACROLN]$ nos neurônios. E $r_{15,1}[GSHA][ACROLA]$, $r_{15,2}[GSHN][ACROLN]$, $r_{17,1}[GSHA][ACROLA][GSTA]$ e $r_{17,2}[GSHN][ACROLN][GSTN]$ descrevem a diminuição na concentração de acroleína pois ela sofre reações através da glutatona e da glutatona S-transferase. As constantes $u_{15,1}$ e $u_{15,2}$ são positivas. Considere,

$$\begin{aligned}\frac{d[PROTHNEA]}{dt} = & u_{7,1}[PROTA][HNEA] - u_{5,1}[PROTHNEA] + \\ & - u_{16,1}[PROTHNEA] \quad (4.92)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{d[PROTHNEN]}{dt} = & u_{7,2}[PROTN][HNEN] - u_{5,2}[PROTHNEN] + \\ & - u_{16,2}[PROTHNEN] \quad (4.93)\end{aligned}$$

Nas equações (4.92) e (4.93), $[PROTHNEA]$ é a concentração dos adutos formados pela proteína com o hidroxinonenal nos astrócitos e $[PROTHNEN]$, a concentração nos neurônios. Assim, as parcelas $u_{7,1}[PROTA][HNEA]$ e $u_{7,2}[PROTN][HNEN]$ representam a formação dos adutos nas proteínas através do hidroxinonenal. As parcelas $u_{5,1}[PROTHNEA]$ e $u_{5,2}[PROTHNEN]$ descrevem a separação desse adutos através do hidroxinonenal. E por fim, as parcelas $u_{16,1}[PROTHNEA]$ e $u_{16,2}[PROTHNEN]$ representam a degradação desse adutos. Com isso a concentração desse adutos formados entre a proteína e o HNE aumentam conforme a reação de formação de adutos, e diminuem com sua separação/degradação. As constantes $u_{16,1}$ e $u_{16,2}$ são positivas.

$$\begin{aligned}\frac{d[PROTACROLA]}{dt} = & u_{8,1}[PROTA][ACROLA] - u_{6,1}[PROTACROLA] + \\ & - u_{17,1}[PROTACROLA] \quad (4.94)\end{aligned}$$

$$\frac{d[PROTACROLN]}{dt} = u_{8,2}[PROTN][ACROLN] - u_{6,2}[PROTACROLN] + \\ - u_{17,2}[PROTACROLN] \quad (4.95)$$

Nas equações (4.94) e (4.95), $[PROTACROLA]$ representa a concentração dos adutos formados pela proteína com a acroleína nos astrócitos e $[PROTACROLN]$, é a concentração nos neurônios. Desta forma, $u_{8,1}[PROTA][ACROLA]$ e $u_{8,2}[PROTN][ACROLN]$ representam a formação dos adutos nas proteínas através da acroleína. Já as parcelas $u_{6,1}[PROTACROLA]$ e $u_{6,2}[PROTACROLN]$ descrevem a separação desse adutos através da aroléina. Por fim, as parcelas $u_{17,1}[PROTACROLA]$ e $u_{17,2}[PROTACROLN]$ representam a degradação desse adutos. Com isso a concentração desse adutos formados entre a proteína e a acroleína aumentam conforme à reação de formação de adutos, e diminuem com sua separação/degradação. As constantes $u_{17,1}$ e $u_{17,2}$ são positivas.

$$\frac{d[PROTGLUA]}{dt} = r_{6,1}[PROTA][GSSGA] + r_{7,1}[PROTTEMPOXA][GSHA] + \\ - r_{9,1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA] - r_{8,1}[PROTGLUA][GSHA] + \\ + u_{10,1}[PROTA][GSNOA] \quad (4.96)$$

$$\frac{d[PROTGLUN]}{dt} = r_{6,2}[PROTN][GSSGN] + r_{7,2}[PROTTEMPOXN][GSHN] + \\ - r_{9,2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN] - r_{8,2}[PROTGLUN][GSHN] + \\ + u_{10,2}[PROTN][GSNON] \quad (4.97)$$

Nas equações (4.96) e (4.97), $[PROTGLUA]$ é a concentração de proteína glutatiolada nos astrócitos e $[PROTGLUN]$, nos neurônios. Tem-se ainda que $r_{6,1}[PROTA][GSSGA]$, $r_{7,1}[PROTTEMPOXA][GSHA]$, $r_{6,2}[PROTN][GSSGN]$ e $r_{7,2}[PROTTEMPOXN][GSHN]$ são a representação do aumento na concentração da proteína glutatiolada através da glutatona e do dissulfeto de glutatona. Já as parcelas $r_{9,1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA]$, $r_{8,1}[PROTGLUA][GSHA]$, $r_{9,2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN]$ e $r_{8,2}[PROTGLUN][GSHN]$ representam a diminuição na concentração da proteína glutatiolada, pois conforme às reações de glutatiolação, a proteína glutatiolada também diminui.

Nas próximas equações (4.98) e (4.99), $[GRXPGA]$ é a concentração da glutarredoxina ocupada com a proteína glutatiolada nos astrócitos e $[GRXPNG]$ a concentração nos neurônios.

$$\frac{d[GRXPGA]}{dt} = r_{9,1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA] - u_{9,1}[GRXPGA] \quad (4.98)$$

$$\frac{d[GRXPNG]}{dt} = r_{9,2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN] - u_{9,2}[GRXPNG] \quad (4.99)$$

As parcelas $r_{9,1}[PROTGLUA][GSHA][GRXA]$ e $r_{9,2}[PROTGLUN][GSHN][GRXN]$ representam o aumento da concentração da glutarredoxina ocupada com a proteína glutatiolada através da glutatona e glutarredoxina. As parcelas $u_{9,1}[GRXPGA]$ e $u_{9,2}[GRXPNG]$

descrevem a diminuição na sua concentração, pois estão sofrendo desglutatioação. Na sequência (4.100) e (4.101), $[PROTNITA]$ é a concentração da proteína nitrosilada nos astrócitos e $[PROTNITN]$ a concentração nos neurônios:

$$\frac{d[PROTNITA]}{dt} = k_{19,1}[ON][PROTA] - r_{10,1}[PROTNITA][GSHA] \quad (4.100)$$

$$\frac{d[PROTNITN]}{dt} = k_{19,2}[ON][PROTN] - r_{10,2}[PROTNITN][GSHN] \quad (4.101)$$

As parcelas $k_{19,1}[ON][PROTA]$ e $k_{19,2}[ON][PROTN]$, representam o aumento da proteína nitrosilada, que é criada a partir do processo quando a proteína sofre modificação pelo óxido nítrico. As parcelas $r_{10,1}[PROTNITA][GSHA]$ e $r_{10,2}[PROTNITN][GSHN]$ descrevem a diminuição da proteína nitrosilada, devido a proteína voltar ao estado normal graças a glutatona.

Nas equações (4.102) e (4.103), $[GSNOA]$ é a concentração da S-nitrosoglutationa nos astrócitos e $[GSNON]$ a concentração nos neurônios.

$$\begin{aligned} \frac{d[GSNOA]}{dt} = & r_{10,1}[PROTNITA][GSHA] - u_{10,1}[PROTA][GSNOA] + k_{18,1}[ON][GSHA] + \\ & - l_{3,1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA] \end{aligned} \quad (4.102)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GSNON]}{dt} = & r_{10,2}[PROTNITN][GSHN] - u_{10,2}[PROTN][GSNON] + k_{18,2}[ON][GSHN] + \\ & - l_{3,2}[GSNON][NADPHN][TRXRN] \end{aligned} \quad (4.103)$$

As parcelas $r_{10,1}[PROTNITA][GSHA]$, $u_{10,1}[PROTA][GSNOA]$, $r_{10,2}[PROTNITN][GSHN]$ e $u_{10,2}[PROTN][GSNON]$ representam o aumento de S-nitrosoglutationa nas reações de desnitrosilação pela glutatona e sua diminuição nas reações de glutatioação pela S-nitrosoglutationa. As parcelas $k_{18,1}[ON][GSHA]$, $l_{3,1}[GSNOA][NADPHA][TRXRA]$, $k_{18,2}[ON][GSHN]$ e $l_{3,2}[GSNON][NADPHN][TRXRN]$ descrevem o aumento de S-nitrosoglutationa com o óxido nítrico e a glutatona e sua diminuição quando são utilizados na formação da tiorredoxina redutase.

A variação de $[GSHNEA]$ que é a concentração de adutos entre a glutatona e o HNE nos astrócitos e de $[GSHNEN]$ que é a concentração nos neurônios, são dadas como:

$$\begin{aligned} \frac{d[GSHNEA]}{dt} = & r_{14,1}[GSHA][HNEA] + u_{18,1}[GSHNEA] - r_{12,1}[GSHNEA] + \\ & - u_{19,1}[GSHNEA] \end{aligned} \quad (4.104)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GSHNEN]}{dt} = & r_{14,2}[GSHN][HNEN] + u_{18,2}[GSHNEN] - r_{12,2}[GSHNEN] + \\ & - u_{19,2}[GSHNEN] \end{aligned} \quad (4.105)$$

Nas equações (4.104) e (4.105), as parcelas $r_{14.1}[GSHA][HNEA]$, $u_{18.1}[GSTHNEA]$, $r_{12.1}[GSHNEA]$, $u_{19.1}[GSHNEA]$, $r_{14.2}[GSHN][HNEN]$, $u_{18.2}[GSTHNEN]$, $r_{12.2}[GSHNEN]$ e $u_{19.2}[GSHNEN]$ representam os adutos entre a glutathione e o HNE que são produzidos nas reações de formação dos adutos e consumidos nas reações de separação e degradação deste, onde $[GSTHNEA]$ é a concentração de adutos entre a glutathione S- transferase e a HNE nos astrócitos e $[GSTHNEN]$ nos neurônios. As constantes $u_{18.1}$ a $u_{19.2}$ são positivas.

$[GSHACROLA]$ é a concentração de adutos entre a glutathione e a acroleína nos astrócitos e $[GSHACROLN]$ é a concentração nos neurônios. Suas variações são dadas como:

$$\begin{aligned} \frac{d[GSHACROLA]}{dt} = & r_{15.1}[GSHA][ACROLA] + u_{20.1}[GSTACROLA] + \\ & - r_{13.1}[GSHACROLA] - u_{21.1}[GSHACROLA] \quad (4.106) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GSHACROLN]}{dt} = & r_{15.2}[GSHN][ACROLN] + u_{20.2}[GSTACROLN] + \\ & - r_{13.2}[GSHACROLN] - u_{21.2}[GSHACROLN] \quad (4.107) \end{aligned}$$

Nas equações (4.106) e (4.107), temos $r_{15.1}[GSHA][ACROLA]$, $u_{20.1}[GSTACROLA]$, $r_{13.1}[GSHACROLA]$, $u_{21.1}[GSHACROLA]$, $r_{15.2}[GSHN][ACROLN]$, $u_{20.2}[GSTACROLN]$, $r_{13.2}[GSHACROLN]$ e $u_{21.2}[GSHACROLN]$ representam os adutos entre a glutathione e a acroleína que são produzidos nas reações de formação dos adutos e consumidos nas suas reações de separação e degradação, onde $[GSTACROLA]$ é a concentração de adutos entre a glutathione S- transferase e a acroleína nos astrócitos e $[GSTACROLN]$, nos neurônios. As constantes $u_{20.1}$ a $u_{21.2}$ são positivas.

Considerando que $[GSTA]$ é a concentração de glutathione S- transferase nos astrócitos e $[GSTN]$ sua concentração nos neurônios, as variações destas substâncias são dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{d[GSTA]}{dt} = & u_{18.1}[GSTHNEA] + u_{20.1}[GSTACROLA] - r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA] + \\ & - r_{17.1}[GSHA][ACROLA][GSTA] \quad (4.108) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GSTN]}{dt} = & u_{18.2}[GSTHNEN] + u_{20.2}[GSTACROLN] - r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN] + \\ & - r_{17.2}[GSHN][ACROLN][GSTN] \quad (4.109) \end{aligned}$$

Nas equações (4.108) e (4.109), as parcelas $u_{18.1}[GSTHNEA]$, $u_{20.1}[GSTACROLA]$, $u_{18.2}[GSTHNEN]$ e $u_{20.2}[GSTACROLN]$ descrevem o aumento na concentração da glutathione S-transferase livre, através da glutathione S-transferase ocupada com HNE ou acroleína pela formação dos adutos. E as parcelas $r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA]$, $r_{17.1}[GSHA][ACROLA][GSTA]$, $r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN]$ e $r_{17.2}[GSHN][ACROLN][GSTN]$ representam a diminuição na concentração que a glutathione S-transferase livre devido ao seu consumo durante a formação de adutos, onde $[GSTHNEA]$ é a concentração da glutathione S- transferase ocupada com HNE nos astrócitos e $[GSTHNEN]$ é a concentração nos neurônios. $[GSTACROLA]$ é a concentração da glutathione S- transferase ocupada com acroleína nos astrócitos e $[GSTACROLN]$ nos

neurônios. Nas equações (4.110) e (4.111), $[GSTHNEA]$ é a concentração da glutathione S-transferase ocupada com HNE nos astrócitos e $[GSTHNEN]$ nos neurônios,

$$\frac{d[GSTHNEA]}{dt} = r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA] - u_{18.1}[GSTHNEA] \quad (4.110)$$

$$\frac{d[GSTHNEN]}{dt} = r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN] - u_{18.2}[GSTHNEN] \quad (4.111)$$

As parcelas $r_{16.1}[GSHA][HNEA][GSTA]$, $u_{18.1}[GSTHNEA]$, $r_{16.2}[GSHN][HNEN][GSTN]$ e $u_{18.2}[GSTHNEN]$ descrevem a variação da formação de adutos da glutathione S-transferase livre, onde há sua produção se ela estiver livre através da HNE e da glutathione. Note contudo que ela é consumida quando se torna ocupada com HNE . Considere agora que $[GSTACROLA]$ é a concentração da glutathione S-transferase ocupada com acroleína nos astrócitos e que $[GSTACROLN]$ é a concentração nos neurônios. Então,

$$\frac{d[GSTACROLA]}{dt} = r_{17.1}[GSHA][ACROLA][GSTA] - u_{20.1}[GSTACROLA] \quad (4.112)$$

$$\frac{d[GSTACROLN]}{dt} = r_{17.2}[GSHN][ACROLN][GSTN] - u_{20.2}[GSTACROLN] \quad (4.113)$$

Nas equações acima (4.112) e (4.113), as parcelas $r_{17.1}[GSHA][ACROLA][GSTA]$, $u_{20.1}[GSTACROLA]$, $r_{17.2}[GSHN][ACROLN][GSTN]$ e $u_{20.2}[GSTACROLN]$ descrevem a variação da formação de adutos da glutathione S-transferase livre, onde há sua produção se ela estiver livre através da acroleína e da glutathione. Mas esta é consumida quando se torna ocupada com a acroleína. Assim como as proteínas, os lipídeos também são um alvo para os oxidantes. Desta forma, as variações de $[LHA]$, a concentração de lipídeos nos astrócitos e $[LHN]$, nos neurônios, são dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{d[LHA]}{dt} = & u_{22.1} - u_{23.1}[LHA] - u_{24.1}[LHA][LOOA] - l_{23.1}[RHA][LHA] + \\ & - l_{16.1}[RLA][LHA] \end{aligned} \quad (4.114)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[LHN]}{dt} = & u_{22.2} - u_{23.2}[LHN] - u_{24.2}[LHN][LOON] - l_{23.2}[RHN][LHN] + \\ & - l_{16.2}[RLN][LHN] \end{aligned} \quad (4.115)$$

Nas equações (4.114) e (4.115), temos as parcelas $u_{22.1} - u_{23.1}[LHA]$, $l_{23.1}[RHA][LHA]$, $l_{23.1}[RHA][LHA]$, $l_{16.1}[RLA][LHA]$, $u_{22.2} - u_{23.2}[LHN]$, $l_{23.2}[RHN][LHN]$, $l_{23.2}[RHN][LHN]$ e $l_{16.2}[RLN][LHN]$ descrevem que a concentração de lipídeos vai variar de acordo com as reações de oxidação nas quais radicais livres e radical hidroxila são capazes de atuar. As constantes $u_{22.1}$ a $u_{24.2}$ são positivas.

Considere agora, $[LOOA]$ a concentração do radical peroxila nos astrócitos e $[LOON]$ a concentração nos neurônios.

$$\begin{aligned} \frac{d[LOOA]}{dt} = & u_{25.1}[LA] - u_{24.1}[LHA][LOOA] - u_{26.1}[LA][LOOA] - 2u_{27.1}[LOOA] + \\ & - l_{16.1}[RLA][LHA] \quad (4.116) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[LOON]}{dt} = & u_{25.2}[LN] - u_{24.2}[LHN][LOON] - u_{26.2}[LN][LOON] - 2u_{27.2}[LOON] + \\ & - l_{16.2}[RLN][LHN] \quad (4.117) \end{aligned}$$

Nas equações (4.116) e (4.117), temos as parcelas $u_{25.1}[LA]$, $u_{24.1}[LHA][LOOA]$, $u_{25.2}[LN]$ e $u_{24.2}[LHN][LOON]$ que mostram que a concentração de radical peroxila vai aumentar na reação do radical lipídico porém vai ser consumida na produção de lipídeos da membrana. As constantes $u_{25.1}$ a $u_{26.2}$ são positivas. Nas equações, $[LA]$ é a concentração do radical lipídico nos astrócitos e $[LN]$ nos neurônios. As variações destas substâncias podem ser descritas como:

$$\begin{aligned} \frac{d[LA]}{dt} = & u_{24.1}[LHA][LOOA] + l_{23.1}[RHA][LHA] + l_{16.1}[RLA][LHA] - u_{25.1}[LA] + \\ & - u_{26.1}[LA][LOOA] \quad (4.118) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[LN]}{dt} = & u_{24.2}[LHN][LOON] + l_{23.2}[RHN][LHN] + l_{16.2}[RLN][LHN] - u_{25.2}[LN] + \\ & - u_{26.2}[LN][LOON] \quad (4.119) \end{aligned}$$

Nas equações (4.118) e (4.119), as parcelas $u_{24.1}[LHA][LOOA]$, $l_{23.1}[RHA][LHA]$, $l_{16.1}[RLA][LHA]$, $u_{25.1}[LA]$, $u_{24.2}[LHN][LOON]$, $l_{23.2}[RHN][LHN]$, $l_{16.2}[RLN][LHN]$, $u_{25.2}[LN]$, descrevem a variação da concentração do radical lipídicos como a variação das reações de oxidação nas quais radicais livres e radical hidroxila são capazes de oxidar. Já as parcelas $u_{26.1}[LA][LOOA]$ e $u_{26.2}[LN][LOON]$ representam o consumo dos radicais lipídicos devido à reação com o hidroperóxido lipídico. As variações de onde $[LOOHA]$, concentração de hidroperóxido lipídico nos astrócitos e $[LOOHN]$, concentração do mesmo nos neurônios são dadas a seguir.

$$\begin{aligned} \frac{d[LOOHA]}{dt} = & u_{24.1}[LHA][LOOA] + l_{27.1}[ATA][LOOA] - r_{11.1}[LOOHA][GSHA][GPXA] + \\ & - l_{2.1}[LOOHA][NADPHA][TRXRA] - u_{15.1}[LOOHA] + \\ & - u_{14.1}[LOOHA] \quad (4.120) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[LOOHN]}{dt} = & u_{24.2}[LHN][LOON] + l_{27.2}[ATN][LOON] - r_{11.2}[LOOHN][GSHN][GPXN] + \\ & - l_{2.2}[LOOHN][NADPHN][TRXRN] - u_{15.2}[LOOHN] + \\ & - u_{14.2}[LOOHN] \quad (4.121) \end{aligned}$$

Nas equações (4.120) e (4.121), as parcelas $u_{24,1}[LHA][LOOA]$ e $u_{24,2}[LHN][LOON]$ representam a formação do hidroperóxido lipídico através do radical lipídico e radical peroxila. Já as parcelas $l_{27,1}[ATA][LOOA]$ e $l_{27,2}[ATN][LOON]$ mostram a formação do hidroperóxido lipídico através do α -tocoferol e o radical peroxila. Por fim, as parcelas $r_{11,1}[LOOHA][GSHA][GPXA]$, $l_{2,1}[LOOHA][NADPHA][TRXRA]$, $u_{15,1}[LOOHA]$, $u_{14,1}[LOOHA]$, $r_{11,2}[LOOHN][GSHN][GPXN]$, $l_{2,2}[LOOHN][NADPHN][TRXRN]$, $u_{15,2}[LOOHN]$ e $u_{14,2}[LOOHN]$ representam a produção de aldeídos, como HNE e acroleína, a partir do próprio hidroperóxido lipídico através da NADPH e da tiorredoxina redutase, acarretando na diminuição de suas concentrações.

$$\frac{d[GPXLOA]}{dt} = r_{11,1}[LOOHA][GSHA][GPXA] - r_{24,1}[GPXLOA] \quad (4.122)$$

$$\frac{d[GPXLON]}{dt} = r_{11,2}[LOOHN][GSHN][GPXN] - r_{24,2}[GPXLON] \quad (4.123)$$

Nas equações (4.122) e (4.123), $[GPXLOA]$ é a concentração da glutathione peroxidase ocupada com hidroperóxido lipídico nos astrócitos e $[GPXLON]$ é a concentração nos neurônios. Assim, $r_{11,1}[LOOHA][GSHA][GPXA]$, $r_{24,1}[GPXLOA]$, $r_{11,2}[LOOHN][GSHN][GPXN]$ e $r_{24,2}[GPXLON]$ descrevem a variação da glutathione peroxidase ocupada com hidroperóxido lipídico, onde ela é produzida através da glutathione e do hidroperóxido lipídico, porém é consumida quando se torna ocupada com o hidroperóxido lipídico.

Considere $[TRXLOA]$ a concentração de tiorredoxina redutase ocupada com hidroperóxido lipídico nos astrócitos e $[TRXLON]$ a concentração nos neurônios.

$$\frac{d[TRXLOA]}{dt} = l_{2,1}[LOOHA][NADPHA][TRXRA] - l_{1,1}[TRXLOA] \quad (4.124)$$

$$\frac{d[TRXLON]}{dt} = l_{2,2}[LOOHN][NADPHN][TRXRN] - l_{1,2}[TRXLON] \quad (4.125)$$

Nas equações (4.124) e (4.125), temos as parcelas $l_{2,1}[LOOHA][NADPHA][TRXRA]$, $l_{1,1}[TRXLOA]$, $l_{2,2}[LOOHN][NADPHN][TRXRN]$ e $l_{1,2}[TRXLON]$ representam a variação da tiorredoxina redutase ocupada com hidroperóxido lipídico, onde ela é produzida através da NADPH e do hidroperóxido lipídico, porém é consumida quando se torna ocupada com o hidroperóxido lipídico.

Como vimos, os antioxidantes são de extrema importância no combate ao estresse oxidativo, dentre esses antioxidantes o principal é a glutathione. [19] descreve o ciclo da glutathione no meio extracelular $GSHE$ como:

$$\frac{d[GSHE]}{dt} = -u_{28}[GSHE][GGTE] + r_{18,1}[GSHA] + r_{18,2}[GSHN] \quad (4.126)$$

Na equação (4.126), a parcela $u_{28}[GSHE][GGTE]$ representa a decomposição da glutathione quando ela está na presença da enzima γ -glutamila-transpeptidase. Já as parcelas $r_{18,1}[GSHA]$ e $r_{18,2}[GSHN]$ descrevem a produção da glutathione, que ocorre quando a glutathione sai do meio intracelular, voltando para o extracelular. $[GGTE]$ é a concentração da γ -glutamila-transpeptidase no meio extracelular:

$$\frac{d[GGTE]}{dt} = u_{29}[GGTGSHE] - u_{28}[GSHE][GGTE] \quad (4.127)$$

Na equação (4.127) as parcelas $u_{29}[GGTGSHE]$, $u_{28}[GSHE][GGTE]$ descrevem o processo de variação da concentração da γ - glutamila-transpeptidase, onde sua produção é dada através da decomposição da glutatona pela glutamila-transpeptidase ocupada, e sua remoção é dada pela glutatona, onde $[GGTGSHE]$ é a concentração de glutamila-transpeptidase ocupada com a glutatona no meio extracelular, cuja variação é dada como:

$$\frac{d[GGTGSHE]}{dt} = u_{28}[GSHE][GGTE] - u_{29}[GGTGSHE] \quad (4.128)$$

Na equação (4.128) as parcelas $u_{28}[GSHE][GGTE]$, $u_{29}[GGTGSHE]$ descrevem o processo de variação da concentração da γ - glutamila-transpeptidase ocupada, onde sua produção é dada pela glutatona extracelular através da γ - glutamila-transpeptidase e sua decomposição é através glutamila-transpeptidase ocupada com a glutatona.

A concentração da cisteinilglicina no meio extracelular onde, $[CISGLIE]$ tem sua variação descrita como:

$$\begin{aligned} \frac{d[CISGLIE]}{dt} = & u_{29}[GGTGSHE] - u_{30}[CISGLIE] - m_{1,1}[CISGLIE][TCISGLIA] + \\ & - m_{2,1}[CISGLIA] - m_{1,2}[CISGLIE][TCISGLIN] + \\ & - m_{2,2}[CISGLIN] \end{aligned} \quad (4.129)$$

Na equação (4.129) as parcelas $u_{29}[GGTGSHE]$ e $u_{30}[CISGLIE]$ descrevem a variação da cisteinilglicina extracelular, de acordo como o que é produzido pela decomposição da glutatona e o que é oxidado no meio extracelular. Já as parcelas $m_{1,1}[CISGLIE][TCISGLIA]$, $m_{2,1}[CISGLIA]$, $m_{1,2}[CISGLIE][TCISGLIN]$, $m_{2,2}[CISGLIN]$ representam o consumo da cisteinilglicina extracelular, que pode ser transportada para o meio intracelular, por exemplo, para os astrócitos e neurônios, onde $[TCISGLIA]$ é a concentração de transportadores nos astrócitos e $[TCISGLIN]$ é a concentração nos neurônios, $[CISGLIA]$ é a concentração de cisteinilglicina nos astrócitos, $[CISGLIN]$ nos neurônios e $[CISGLIE]$ a concentração no meio extracelular.

$[CISGLIOXE]$ é a concentração de cisteinilglicina extracelular oxidada. Assim,

$$\begin{aligned} \frac{d[CISGLIOXE]}{dt} = & u_{30}[CISGLIE] - m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX] + \\ & - m_{4,1}[CISGLIA] - m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX] + \\ & - m_{4,2}[CISGLIN] \end{aligned} \quad (4.130)$$

Na equação (4.130), $u_{30}[CISGLIE]$ é um aumento da concentração de cisteinilglicina extracelular oxidada, pois no meio extracelular isso facilmente acontece. Já as parcelas $m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX]$, $m_{4,1}[CISGLIA]$, $m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX]$ e $m_{4,2}[CISGLIN]$ descrevem a perda da concentração da cisteinilglicina extracelular oxidada. Isso ocorre porque quando ela é capturada para o meio intracelular ela é reduzida. Na equação, $[TCISGLIOX]$ é a concentração de transportadores oxidados, $[CISGLIA]$ é a concentração de cisteinilglicina nos astrócitos e $[CISGLIN]$ nos neurônios. Nas equações, as constantes u_{28} até u_{30} e $m_{1,1}$ até $m_{4,2}$ são positivas. Na sequência, são apresentadas as variações de $[CISGLIA]$ e $[CISGLIN]$.

$$\frac{d[CISGLIA]}{dt} = -m_{5,1}[CISGLIA] + m_{6,1}[TCISGLICGA] + m_{7,1}[TCISGLIOX] \quad (4.131)$$

$$\frac{d[CISGLIN]}{dt} = -m_{5,2}[CISGLIN] + m_{6,2}[TCISGLICGN] + m_{7,2}[TCISGLIOX] \quad (4.132)$$

Em (4.131) e (4.132), temos as contribuições $m_{5,1}[CISGLIA]$ $m_{6,1}[TCISGLICGA]$, $m_{7,1}[TCISGLIOX]$, $m_{5,2}[CISGLIN]$ $m_{6,2}[TCISGLICGN]$, $m_{7,2}[TCISGLIOX]$ que descrevem a variação dos níveis intracelulares da cisteinilglicina, onde há um aumento na concentração quando ela é capturada por transportadores oxidados ocupados pela cisteinilglicina e na captura da cisteinilglicina extracelular, porém é degradada ao sofrer hidrólise. Temos que $[TCISGLICGA]$ é a concentração de transportadores oxidados nos astrócitos e $[TCISGLICGN]$ nos neurônios. As constantes $m_{5,1}$ até $m_{7,2}$ são positivas.

Nas equações (4.133) e (4.134), $[CISA]$ é a concentração de cisteína nos astrócitos e $[CISN]$, nos neurônios.

$$\begin{aligned} \frac{d[CISA]}{dt} = m_{5,1}[CISGLIA] + m_{8,1} - m_{9,1}[CISA] + \\ - m_{10,1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA] \end{aligned} \quad (4.133)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[CISN]}{dt} = m_{5,2}[CISGLIN] + m_{8,2} - m_{9,2}[CISN] + \\ - m_{10,2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN] \end{aligned} \quad (4.134)$$

As parcelas $m_{5,1}[CISGLIA]$, $m_{8,1} - m_{9,1}[CISA]$, $m_{5,2}[CISGLIN]$ e $m_{8,2} - m_{9,2}[CISN]$ representam o fornecimento da cisteína, tanto pela captura da cisteína, quanto pela hidrólise. As parcelas $m_{10,1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA]$ e $m_{10,2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN]$ representam o consumo da cisteína através da glutatona juntamente com outras substâncias, onde $[GLUA]$ é a concentração do glutamato nos astrócitos e $[GLUN]$ nos neurônios, $[ATPA]$ é a concentração de adenosina trifosfato nos astrócitos e $[ATPN]$ é a concentração nos neurônios, $[GCLA]$ é a concentração do glutamato-cisteína ligase nos astrócitos e $[GCLN]$ nos neurônios. As constantes $m_{8,1}$ até $m_{10,2}$ têm valores positivos. Nas próximas equações, $[GLIA]$ é a concentração de glicina nos astrócitos e $[GLIN]$, nos neurônios.

$$\begin{aligned} \frac{d[GLIA]}{dt} = m_{5,1}[CISGLIA] + m_{11,1} - m_{12,1}[GLIA] + \\ - m_{13,1}[GGCA][GLIA][ATPA][GSA] \end{aligned} \quad (4.135)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GLIN]}{dt} = m_{5,2}[CISGLIN] + m_{11,2} - m_{12,2}[GLIN] + \\ - m_{13,2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN] \end{aligned} \quad (4.136)$$

Nas equações (4.135) e (4.136), as parcelas $m_{5,1}[CISGLIA]$, $m_{11,1} - m_{12,1}[GLIA]$, $m_{5,2}[CISGLIN]$ e $m_{11,2} - m_{12,2}[GLIN]$ representam o fornecimento da glicina, tanto pela captura da cisteína, quanto pela hidrólise. As parcelas $m_{13,1}[GGCA][GLIA][ATPA][GSA]$ e $m_{13,2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN]$ descrevem o consumo da glicina através da reação que envolve a γ -glutamila-cisteína, a adenosina trifosfatona e a glutatona sintetase. E ainda, $[GGCA]$ é a concentração de γ -glutamila-cisteína nos astrócitos e $[GGCN]$ nos neurônios, $[GSA]$ é a concentração de glutatona sintetase nos astrócitos e $[GSN]$ é a concentração nos neurônios. As constantes $m_{11,1}$ até $m_{13,2}$ são positivas.

Temos que $[TCISGLIA]$ é a concentração do transporte de cisteinilglicina nos astrócitos e $[TCISGLIN]$ nos neurônios,

$$\begin{aligned} \frac{d[TCISGLIA]}{dt} = m_{6,1}[TCISGLICGA] - m_{1,1}[CISGLIE][TCISGLIA] + \\ - m_{2,1}[CISGLIA] \quad (4.137) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[TCISGLIN]}{dt} = m_{6,2}[TCISGLICGN] - m_{1,2}[CISGLIN][TCISGLIN] + \\ - m_{2,2}[CISGLIN] \quad (4.138) \end{aligned}$$

Nas equações (4.137) e (4.138), as parcelas $m_{6,1}[TCISGLICGA]$, $m_{1,1}[CISGLIE][TCISGLIA]$, $m_{2,1}[CISGLIA]$, $m_{6,2}[TCISGLICGN]$, $m_{1,2}[CISGLIN][TCISGLIN]$ e $m_{2,2}[CISGLIN]$ descrevem a variação da concentração dos transportadores de cisteinilglicina, onde a produção é dada pelos transportadores de cisteinilglicina ocupados com a cisteinilglicina e a remoção é dada pelos transportadores juntamente com a cisteinilglicina extracelular e também pela cisteinilglicina intracelular. $[TCISGLICGA]$ é a concentração do transporte de cisteinilglicina ocupado com a cisteinilglicina nos astrócitos e $[TCISGLICGN]$ é a concentração nos neurônios. Suas variações são dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{d[TCISGLICGA]}{dt} = m_{1,1}[CISGLIE][TCISGLIA] - m_{2,1}[CISGLIA] + \\ - m_{6,1}[TCISGLICGA] \quad (4.139) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[TCISGLICGN]}{dt} = m_{1,2}[CISGLIE][TCISGLIN] - m_{2,2}[CISGLIN] + \\ - m_{6,2}[TCISGLICGN] \quad (4.140) \end{aligned}$$

Nas equações (4.139) e (4.140), as parcelas $m_{6,1}[TCISGLICGA]$, $m_{1,1}[CISGLIE][TCISGLIA]$, $m_{2,1}[CISGLIA]$, $m_{6,2}[TCISGLICGN]$, $m_{1,2}[CISGLIN][TCISGLIN]$ e $m_{2,2}[CISGLIN]$ descrevem a variação da concentração dos transportadores de cisteinilglicina ocupado com cisteinilglicina, onde a produção é dada pelos transportadores juntamente com a cisteinilglicina extracelular e também pela cisteinilglicina intracelular, e a remoção é dada pelos transportadores de cisteinilglicina ocupados com a cisteinilglicina.

A concentração de transportadores oxidados $[TCISGLIOX]$, tem sua variação dada por:

$$\begin{aligned} \frac{d[TCISGLIOX]}{dt} = & m_{7,1}[TCISGLIOX] - m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX] + \\ & - m_{4,1}[CISGLIA] - m_{7,1}[TCISGLIOX] - m_{3,2}[CISGLIOXE][TCISGLIOX] + \\ & - m_{4,2}[CISGLIN] \quad (4.141) \end{aligned}$$

As parcelas $m_{7,1}[TCISGLIOX]$, $m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX]$, $m_{4,1}[CISGLIA]$, $m_{7,1}[TCISGLIOX]$, $m_{3,2}[CISGLIOXE][TCISGLIOX]$ e $m_{4,2}[CISGLIN]$ descrevem a variação da concentração dos transportadores de cisteinilglicina oxidada, onde o aumento da concentração é dado através dos transportadores de cisteinilglicina ocupado com cisteinilglicina, o processo de remoção é através da cisteinilglicina oxidada extracelular juntamente com os transportadores de cisteinilglicina oxidada e também com a cisteinilglicina intracelular.

$$\begin{aligned} \frac{d[TCISGLICGOX]}{dt} = & m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX] - m_{4,1}[CISGLIA] + \\ & - m_{7,1}[TCISGLIOX] + m_{3,2}[CISGLIOXE][TCISGLIOX] - m_{4,2}[CISGLIN] + \\ & - m_{7,2}[TCISGLIOX] \quad (4.142) \end{aligned}$$

Na equação (4.142) as parcelas $m_{7,1}[TCISGLIOX]$, $m_{3,1}[CISGLIOXE][TCISGLIOX]$, $m_{4,1}[CISGLIA]$, $m_{7,1}[TCISGLIOX]$, $m_{3,2}[CISGLIOXE][TCISGLIOX]$ e $m_{4,2}[CISGLIN]$ descrevem a variação da concentração dos transportadores de cisteinilglicina oxidada ocupado, onde o aumento da concentração é dado através da cisteinilglicina oxidada extracelular juntamente com os transportadores de cisteinilglicina oxidada e também com a cisteinilglicina intracelular, e o processo de remoção é feito através dos transportadores de cisteinilglicina ocupado com cisteinilglicina. Onde $[TCISGLICGOX]$ é a concentração dos transportadores de cisteinilglicina oxidada.

Temos que $[GCLGCA]$ é a concentração da cisteína ligase ocupada com a cisteinilglicina nos astrócitos e $[GCLGCN]$, nos neurônios. Assim,

$$\frac{d[GCLGCA]}{dt} = m_{10,1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA] - m_{14,1}[GCLGCA] \quad (4.143)$$

$$\frac{d[GCLGCN]}{dt} = m_{10,2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN] - m_{14,2}[GCLGCN] \quad (4.144)$$

Nas equações (4.143) e (4.144), as parcelas $m_{10,1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA]$, $m_{14,1}[GCLGCA]$, $m_{10,2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN]$ e $m_{14,2}[GCLGCN]$ descrevem a variação da glutamato cisteína ligase ocupada com a cisteinilglicina, onde a produção é dada através da glutamato intracelular com a cisteína e com a adenosina trifosfato. Já a redução, se dá através da glutamato cisteína ligase ocupada com a cisteinilglicina. As constantes $-m_{14,1}$ e $-m_{14,2}$ são positivas. Considere que $[GSA]$ é a concentração da glutamato sintetase nos astrócitos e $[GSN]$ é a concentração nos neurônios.

$$\frac{d[GSA]}{dt} = r_{19,1}[GSGCGA] - m_{13,1}[GGCA][GLIA][ATPA][GSA] \quad (4.145)$$

$$\frac{d[GSN]}{dt} = r_{19.2}[GSGCGN] - m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN] \quad (4.146)$$

Nas equações (4.145) e (4.146), temos que $r_{19.1}[GSGCGA]$, $m_{13.1}[GGCA][GLIA]$ $[ATPA][GSA]$, $r_{19.2}[GSGCGN]$ e $m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN]$ descrevem a produção da concentração da glutatona sintetase, que é dada pela glutatona sintetase ocupada com γ -glutamila-cisteína e cisteinilglicina. Já a remoção é dada através da glutatona junto com a γ -glutamila-cisteína, a adenosina trifosfato durante o processo de sintetização da glutatona.

$$\frac{d[GSGCGA]}{dt} = m_{13.1}[GGCA][GLIA][ATPA][GSA] - r_{19.1}[GSGCGA] \quad (4.147)$$

$$\frac{d[GSGCGN]}{dt} = m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN] - r_{19.2}[GSGCGN] \quad (4.148)$$

Nas equações (4.147) e (4.148), temos que $r_{19.1}[GSGCGA]$, $m_{13.1}[GGCA][GLIA][ATPA]$ $[GSA]$, $r_{19.2}[GSGCGN]$ e $m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN]$ descrevem a produção da concentração da glutatona sintetase ocupada com γ -glutamila-cisteína e cisteinilglicina, que é dada através da glutatona junto com a γ -glutamila-cisteína, a adenosina trifosfato durante o processo de sintetização da glutatona. Já a remoção se dá através da glutatona sintetase ocupada com γ -glutamila-cisteína e cisteinilglicina. Onde $[GSGCGA]$ é a concentração de glutatona sintetase ocupada com γ -glutamila-cisteína sintetase e glicina nos astrócitos e $[GSGCGN]$ a concentração nos neurônios.

Temos que $[GGCA]$ é a concentração de γ -glutamila-cisteína nos astrócitos e $[GGCN]$ é a concentração nos neurônios. Assim, temos as equações (4.149) e (4.150),

$$\frac{d[GGCA]}{dt} = m_{14.1}[GCLGCA] - m_{13.1}[GGCA][GLIA][ATPA][GSA] \quad (4.149)$$

$$\frac{d[GGCN]}{dt} = m_{14.2}[GCLGCN] - m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN] \quad (4.150)$$

As parcelas $m_{14.1}[GCLGCA]$, $m_{13.1}[GGCA][GLIA]$ $[ATPA][GSA]$, $m_{14.2}[GCLGCN]$ e $m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN]$ mostram que a produção da γ -glutamila-cisteína é dada pela glutatona sintetase ocupada com γ -glutamila-cisteína e cisteinilglicina. Enquanto sua redução é dada através da glutatona junto com a γ -glutamila-cisteína, a adenosina trifosfato e a própria glutatona sintetase.

$[GCLA]$ é a concentração de glutamato-cisteína ligase e $[GCLN]$ a concentração dos neurônios. Então,

$$\begin{aligned} \frac{d[GCLA]}{dt} = & r_{20.1}[GCLGA] - r_{21.1}[GCLA][GSHA] + m_{14.1}[GCLGCA] + \\ & - m_{10.1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA] \end{aligned} \quad (4.151)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[GCLN]}{dt} = & r_{20.2}[GCLGN] - r_{21.2}[GCLN][GSHN] + m_{14.2}[GCLGCN] + \\ & - m_{10.2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN] \end{aligned} \quad (4.152)$$

Nas equações (4.151) e (4.152), as parcelas $r_{20.1}[GCLGA]$ e $r_{20.2}[GCLGN]$ representam a produção da glutatona sobre o glutamato-cisteína ligase, $r_{21.1}[GCLA][GSHA]$ e $r_{21.2}[GCLN][GSHN]$, o consumo da glutatona sintetase ocupada com a glutatona. Enquanto as parcelas $m_{10.1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA]$, $m_{14.1}[GCLGCA]$, $m_{10.2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN]$ e $m_{14.2}[GCLGCN]$ descrevem a variação da glutamato cisteína ligase, onde a produção se dá através da glutamato cisteína ligase ocupada com a cisteinilglicina. Já a redução é dada através da glutatona intracelular com a cisteína e com a adenosina trifosfato.

Temos que $[GCLGA]$ é a concentração nos astrócitos e $[GCLGN]$ nos neurônios. Desta forma, podemos definir:

$$\frac{d[GCLGA]}{dt} = r_{21.1}[GCLA][GSHA] - r_{20.1}[GCLGA] \quad (4.153)$$

$$\frac{d[GCLGN]}{dt} = r_{21.2}[GCLN][GSHN] - r_{20.2}[GCLGN] \quad (4.154)$$

Nas equações (4.153) e (4.154) as parcelas $r_{21.1}[GCLA][GSHA]$, $r_{20.1}[GCLGA]$, $r_{21.2}[GCLN][GSHN]$ e $r_{20.2}[GCLGN]$ representam a variação da glutatona sintetase ocupada com a glutatona, sendo sua produção dada produção de glutatona através da inibição que ela própria exerce sobre a enzima glutatona sintetase, e seu consumo, dado pela desinibição da glutatona, que se dá através da glutatona sintetase ocupada com a glutatona.

A glicose é o principal substrato do cérebro, fornecendo energia para o metabolismo cerebral, dessa forma [19] define todas as substâncias que estão envolvidas na sua produção como, $[GLA]$ é a concentração de glicose nos astrócitos e $[GLN]$ nos neurônios:

$$\frac{d[GLA]}{dt} = m_{15.1}[TGGA] - m_{16.1}[GLA][PPGA] \quad (4.155)$$

$$\frac{d[GLN]}{dt} = m_{15.2}[TGGN] - m_{16.2}[GLN][PPGN] \quad (4.156)$$

Nas equações (4.155) e (4.156) temos que $m_{15.1}[TGGA]$, $m_{16.1}[GLA][PPGA]$, $m_{15.2}[TGGN]$ e $m_{16.2}[GLN][PPGN]$ descrevem a variação da glicose intracelular, onde pode-se verificar que a concentração aumenta com sua captura do meio extracelular e diminui a medida que vai sendo utilizada. $[TGGA]$ é a concentração de transportadores de glicose ocupados com glicose nos astrócitos e $[TGGN]$, a concentração nos neurônios. $[PPGA]$ é a concentração da proteína de processamento de glicose nos astrócitos e $[PPGN]$ é a concentração nos neurônios. As constantes $m_{15.1}$ e $m_{16.2}$ são positivas.

$[TGGA]$ é a concentração de transportadores de glicose ocupados com glicose nos astrócitos e $[TGGN]$ nos neurônios. Assim,

$$\frac{d[TGGA]}{dt} = m_{17.1}[TGA] - m_{18.1}[TGA] - m_{15.1}[TGGA] \quad (4.157)$$

$$\frac{d[TGGN]}{dt} = m_{17.2}[TGN] - m_{18.2}[TGN] - m_{15.2}[TGGN] \quad (4.158)$$

Nas equações (4.157) e (4.158) as parcelas $m_{17.1}[TGA]$, $m_{18.1}[TGA]$, $m_{15.1}[TGGA]$, $m_{17.2}[TGN]$, $m_{18.2}[TGN]$ e $m_{15.2}[TGGN]$ representam a variação da concentração dos transportadores de glicose, onde nota-se que a concentração aumenta de acordo com a captura da glicose do meio extracelular pelos transportadores de glicose ocupados com glicose, e diminuem com a captura da glicose no meio intracelular. As constantes $m_{17.1}$ a $m_{18.2}$ têm valores positivos. Temos que $[TGA]$ é a concentração de transportadores de glicose nos astrócitos e $[TGN]$ é a concentração nos neurônios, cujas variações são dadas por:

$$\frac{d[TGA]}{dt} = m_{15.1}[TGGA] - m_{17.1}[TGA] - m_{18.1}[TGA] \quad (4.159)$$

$$\frac{d[TGN]}{dt} = m_{15.2}[TGGN] - m_{17.2}[TGN] - m_{18.2}[TGN] \quad (4.160)$$

Nas equações (4.159) e (4.160) as parcelas $m_{17.1}[TGA]$, $m_{18.1}[TGA]$, $m_{15.1}[TGGA]$, $m_{17.2}[TGN]$, $m_{18.2}[TGN]$ e $m_{15.2}[TGGN]$ descrevem a variação da concentração dos transportadores de glicose ocupados com glicose, onde a concentração aumenta com a captura da glicose no meio intracelular, e diminuem de acordo com a captura da glicose do meio extracelular pelos transportadores de glicose ocupados com glicose.

Considere que $[PPGA]$ é a concentração da proteína de processamento de glicose nos astrócitos e $[PPGN]$ é a concentração nos neurônios.

$$\frac{d[PPGA]}{dt} = l_{6.1}[PPGGA] - m_{16.1}[GLA][PPGA] \quad (4.161)$$

$$\frac{d[PPGN]}{dt} = l_{6.2}[PPGGN] - m_{16.2}[GLN][PPGN] \quad (4.162)$$

Nas equações (4.161) e (4.162), $l_{6.1}[PPGGA]$, $m_{16.1}[GLA][PPGA]$, $l_{6.2}[PPGGN]$ e $m_{16.2}[GLN][PPGN]$ representam a variação de proteína do processamento da glicose, de forma que, a sua produção se dá através da proteína de processamento de glicose ocupada com glicose, e sua queda da concentração ocorre através da glicose intracelular e da proteína do processamento de glicose. Temos que $[PPGGA]$ é a concentração de proteína de processamento de glicose ocupada com glicose nos astrócitos e $[PPGGN]$ nos neurônios. Suas variações são definidas como:

$$\frac{d[PPGGA]}{dt} = m_{16.1}[GLA][PPGA] - l_{6.1}[PPGGA] \quad (4.163)$$

$$\frac{d[PPGGN]}{dt} = m_{16.2}[GLN][PPGN] - l_{6.2}[PPGGN] \quad (4.164)$$

Nas equações (4.163) e (4.164), $l_{6.1}[PPGGA]$, $m_{16.1}[GLA][PPGA]$, $l_{6.2}[PPGGN]$ e $m_{16.2}[GLN][PPGN]$ representam a variação de proteína do processamento da glicose ocupada com glicose, de forma que, a sua produção ocorre através da concentração da glicose intracelular e da proteína do processamento de glicose e sua queda, da proteína de processamento de glicose ocupada com glicose.

temos que $[ATPA]$ é a concentração de adenosina trifosfato nos astrócitos e $[ATPN]$, nos neurônios.

$$\begin{aligned} \frac{d[ATPA]}{dt} = & m_{19.1}l_{6.1}[PPGGA] - m_{20.1}[ATPA] + k_2[A\beta][MA] - m_{21}[GLUA][ATPA][GLNS] + \\ & - m_{10.1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA] + \\ & - m_{13.1}[GGCA][GLIA][ATPA][GSA] - m_{22}[GLNA] \quad (4.165) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[ATPN]}{dt} = & m_{19.2}l_{6.2}[PPGGN] - m_{20.2}[ATPN] + k_2[A\beta][MA] - m_{23}[IP][ATPN][BION] + \\ & - m_{10.2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN] + \\ & - m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN] \quad (4.166) \end{aligned}$$

Nas equações (4.163) e (4.164) as parcelas $m_{19.1}l_{6.1}[PPGGA]$, $m_{20.1}[ATPA]$, $m_{19.2}l_{6.2}[PPGGN]$ e $m_{20.2}[ATPN]$ representam concentração da adenosina trifosfato na glicose, onde a produção de adenosina trifosfato é dada pela proteína no processamento de glicose ocupada com glicose, dando origem a quantidades distintas. Já o consumo ocorre pela proteína do processamento da glicose junto com a glicose intracelular. A parcela $k_2[A\beta][MA]$ representa a queda dos seus níveis após a adição de β -amilóide.

As parcelas $m_{10.1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA]$, $m_{13.1}[GGCA][GLIA][ATPA][GSA]$, $m_{10.2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN]$ e $m_{13.2}[GGCN][GLIN][ATPN][GSN]$ demonstram o consumo da adenosina trifosfato no ciclo da glutatona, pois a síntese da glutatona pela γ -glutamila-ligase é proveniente da quebra da adenosina trifosfato. A partir daqui, as equações da adenosina trifosfato nos astrócitos e neurônios, não possuem mais termos em comum. Iremos primeiramente colocar a explicação dos astrócitos e depois para os neurônios. Na equação dos astrócitos temos a parcela $m_{21}[GLUA][ATPA][GLNS]$ e $m_{22}[GLNA]$ representam o consumo de adenosina trifosfato devido à conversão do glutamato em glutamina, onde $[GLNS]$ é a concentração glutamina sintetase e $[GLNA]$ é a concentração de glutamina nos astrócitos. Já nos neurônios, temos a parcela $m_{23}[IP][ATPN][BION]$ que faz parte do metabolismo da excitotoxicidade, onde a remoção dos íons das células realizadas por bombas iônicas consomem adenosina trifosfato, onde $[IP]$ é a concentração de íons positivos e $[BION]$ é a concentração de bombas iônicas. Os valores das constantes $m_{19.1}$ até m_{23} são positivos.

Temos que o processamento do glutamato nos astrócitos $GLNS$ foi definido por [19] como:

$$\frac{d[GLNS]}{dt} = m_{24}[GLNSG] - m_{22}[GLUA][ATPA][GLNS] - m_{25}[GLNA] \quad (4.167)$$

Na equação (4.167) temos que parcelas $m_{24}[GLNSG]$, $m_{22}[GLUA][ATPA][GLNS]$, $m_{25}[GLNA]$ representam a variação da concentração da glutamina sintase, onde a sua produção é dada através da glutamina sintase ocupada com glutamato e seu consumo através da conversão do glutamato em glutamina, onde essa ação depende da ATP. Temos que $[GLNSG]$ é a concentração de glutamina sintase ocupada com glutamato, definida na equação (4.168), e $[GLNA]$ é a concentração de glutamina sintase nos astrócitos, definida na equação (4.169). As constantes m_{22} até m_{25} são positivas.

$$\frac{d[GLNSG]}{dt} = m_{22}[GLUA][ATPA][GLNS] - m_{25}[GLNA] - m_{24}[GLNSG] \quad (4.168)$$

Na equação (4.168) temos que parcelas $m_{24}[GLNSG]$, $m_{22}[GLUA][ATPA][GLNS]$, $m_{25}[GLNA]$ representam a variação da concentração da glutamina sintase ocupada com glutamato, onde a sua produção é dada através da conversão do glutamato em glutamina. Essa ação depende da ATP e seu consumo se dá através da glutamina sintase ocupada com glutamato.

$$\frac{d[GLNA]}{dt} = m_{24}[GLNSG] - m_{26}[GLNA] - m_{28}[GLNE] \quad (4.169)$$

Na equação (4.169) temos que as parcelas $m_{24}[GLNSG]$, $m_{22}[GLUA][ATPA][GLNS]$, $m_{25}[GLNA]$ representam a variação da concentração da glutamina nos astrócitos, aumentando a medida que esta é produzida a partir do glutamato e diminuindo com a sua liberação para o meio extracelular.

Considere $[GLNE]$ a concentração da glutamina extracelular. Assim,

$$\frac{d[GLNE]}{dt} = m_{26}[GLNA] - m_{27}[GLNE] - m_{29}[GLNE][TGLN] - m_{28}[GLNN] \quad (4.170)$$

Na equação (4.170), as parcelas $m_{26}[GLNA]$ e $m_{27}[GLNE]$ é a produção de glutamina extracelular a partir das suas concentrações nos astrócitos e no meio extracelular. Já as parcelas $m_{29}[GLNE][TGLN]$, $m_{28}[GLNN]$ representam uma queda na concentração da glutamina extracelular, quando ela é capturada pelos neurônios no processamento do glutamato. lembrando que $[TGLN]$ é a concentração de proteínas transportadoras de glutamina nos neurônios, $[GLNN]$ é a concentração de glutamina nos neurônios. As constantes m_{26} até m_{29} são positivas.

Temos que o processamento do glutamato nos neurônios foi definido por [19] como $GLNN$:

$$\frac{d[GLNN]}{dt} = m_{29}[TGLNG] - m_{30}[GLNN][GLNASE] - p_1[GLUN] \quad (4.171)$$

Na equação (4.171) temos que $m_{29}[TGLNG]$, $m_{30}[GLNN][GLNASE]$ e $p_1[GLUN]$ descreve a variação da glutamina, onde ela aumenta com sua captura do meio extracelular, mas diminui com a conversão dessa substância em glutamato. Temos que $[TGLNG]$ é a concentração da proteína transportadora de glutamina, $[GLNASE]$ é a concentração da glutaminase. Os valores das constantes m_{30} e p_1 são positivos. $[GLNASEG]$ é a concentração da glutaminase ocupada com a glutaminase. Sua variação é definida por:

$$\frac{d[GLNASEG]}{dt} = m_{30}[GLNN][GLNASE] - p_1[GLUN] - p_2[GLNASEG] \quad (4.172)$$

Na equação (4.172) as parcelas $m_{30}[GLNN][GLNASE]$, $p_1[GLUN]$ e $p_2[GLNASEG]$ representam a variação da glutamina ocupada com glutamato, de forma que há um aumento quando a glutaminase está ocupada com a glutamina e uma queda quando a glutaminase reage com a glutaminase nos neurônios e o glutamato nos neurônios. $[GLNASE]$ é a concentração da glutaminase, definida na equação (4.173), $[GLUN]$ é a concentração de glutamato nos neurônios. p_2 é uma constante positiva.

$$\frac{d[GLNASE]}{dt} = p_2[GLNASEG] - m_{30}[GLNN][GLNASE] \quad (4.173)$$

Na equação (4.173) as parcelas $m_{30}[GLNN][GLNASE]$, $p_1[GLUN]$ e $p_2[GLNASEG]$ representam a variação da glutamina ocupada com glutamato, de forma que há um aumento

quando a glutaminase reage com glutaminase nos neurônios e o glutamato nos neurônios e sofre uma queda quando a glutaminase está ocupada com a glutamina.

$[TGLNG]$ é a concentração a proteína transportadora ocupada com a glutamina. Logo,

$$\frac{d[TGLNG]}{dt} = m_{29}[GLNE][TGLN] - m_{28}[GLNN] - p_1[TGLNG] \quad (4.174)$$

Na equação (4.174) temos que $m_{29}[GLNE][TGLN]$, $m_{28}[GLNN]$ e $p_1[TGLNG]$ descrevem a variação da proteína transportadora de glutamina nos neurônios. A concentração da substância aumenta pela proteína transportadora de glutamina ocupada com a glutamina e sofre uma queda quando a glutamina é captura pelos neurônios do meio extracelular pelas proteínas transportadoras.

$[TGLN]$ é a concentração de proteínas transportadoras de glutamina nos neurônios. Sua variação é dada por:

$$\frac{d[TGLN]}{dt} = p_1[TGLNG] - m_{29}[GLNE][TGLN] - m_{28}[GLNN] \quad (4.175)$$

Na equação (4.175) temos $m_{29}[GLNE][TGLN]$, $m_{28}[GLNN]$ e $p_1[TGLNG]$ descrevem a variação da proteína transportadora de glutamina nos neurônios. Sua concentração aumenta quando a glutamina é capturada pelos neurônios do meio extracelular, e pelas proteínas transportadoras, e diminui através da proteína transportadora de glutamina ocupada com a glutamina. Temos que $[TGLNG]$ é a concentração da proteína transportadora.

Os processos que envolvem a captura do glutamato extracelular, foram definidos por [19] como:

$$\frac{d[TGLUA]}{dt} = p_{3.1}[TGLUGLUA] - p_{4.1}[TGLUA][GLUE] - p_{5.1}[GLUA] \quad (4.176)$$

$$\frac{d[TGLUN]}{dt} = p_{3.2}[TGLUGLUN] - p_{4.2}[TGLUN][GLUE] - p_{5.2}[GLUN] \quad (4.177)$$

Nas equações (4.176) e (4.177), $[TGLUA]$ é a concentração do transportadores de glutamato nos astrócitos e $[TGLUN]$ nos neurônios. Define-se ainda as parcelas $p_{3.1}[TGLUGLUA]$ e $p_{3.2}[TGLUGLUN]$ descrevem o aumento dos transportadores do glutamato através do transporte do glutamato ocupado com glutamato nos neurônios/astrócitos. As parcelas $p_{4.1}[TGLUA][GLUE]$, $p_{5.1}[GLUA]$, $p_{4.2}[TGLUN][GLUE]$, $p_{5.2}[GLUN]$ representam uma queda na concentração, através dos transportadores junto com o glutamato extracelular e o glutamato intracelular. Já $[TGLUGLUA]$ é a concentração do transportadores de glutamato ocupados com glutamato nos astrócitos, definida em (4.178), $[TGLUGLUN]$ é a concentração nos neurônios, definida em (4.179), $[TGLUA]$ é a concentração do transportadores de glutamato nos astrócitos e $[TGLUN]$ nos neurônios. As constantes $p_{3.1}$ até $p_{5.2}$ são positivas.

$$\frac{d[TGLUGLUA]}{dt} = p_{4.1}[TGLUA][GLUE] - p_{5.1}[GLUA] - p_{3.1}[TGLUGLUA] \quad (4.178)$$

$$\frac{d[TGLUGLUN]}{dt} = p_{4.2}[TGLUN][GLUE] - p_{5.2}[GLUN] - p_{3.2}[TGLUGLUN] \quad (4.179)$$

Nas equações (4.178)-(4.179), as parcelas $p_{4.1}[TGLUA][GLUE]$, $p_{5.1}[GLUA]$, $p_{4.2}[TGLUN][GLUE]$, $p_{5.2}[GLUN]$ representam um aumento na concentração através dos transportadores junto com o glutamato extracelular e o glutamato intracelular. Já as parcelas $p_{3.1}[TGLUGLUA]$ e $p_{3.2}[TGLUGLUN]$ descrevem uma queda nos transportadores do glutamato através do transporte do glutamato ocupado com glutamato nos neurônios/astrocitos.

Temos que $[GLUE]$ é a concentração de glutamato extracelular, e sua variação é definida como:

$$\begin{aligned} \frac{d[GLUE]}{dt} = & -p_{4.2}[TGLUN][GLUE] - p_{5.2}[GLUN] - p_{4.1}[TGLUA][GLUE] - p_{5.1}[GLUA] + \\ & + p_6[IP]([GLUN] - [GLUE]) + p_7[MA]([GLUM] - [GLUE]) + \\ & - p_8[MI][GLUE] - p_9[GLUM] + p_{10}[GLUN] \quad (4.180) \end{aligned}$$

Na equação (4.180), as parcelas $p_{4.2}[TGLUN][GLUE]$, $p_{5.2}[GLUN]$, $p_{4.1}[TGLUA][GLUE]$, $p_{5.1}[GLUA]$, $p_6[IP]([GLUN] - [GLUE])$, representam as variações do glutamato extracelular dentro do processo de captura do glutamato, onde temos o consumo da concentração pelos transportes de glutamato nos neurônios e astrocitos, e sua produção que se dá através do transporte invertido, que é o transporte do glutamato relacionado à concentração de íons nas células. Já as próximas parcelas $p_7[MA]([GLUM] - [GLUE])$, $p_8[MI][GLUE]$, $p_9[GLUM]$ representam as variações no glutamato presente na microglia, definidas pelas velocidades de armazenagem e liberação pelas células microgliais. E por fim, a parcela $p_{10}[GLUN]$ é a liberação do glutamato nas sinapses, proporcional ao glutamato no interior dos neurônios. Temos que $[GLUN]$ é a concentração de glutamato nos neurônios (equação (4.182)), e $[GLUA]$ é a concentração do glutamato nos astrocitos (equação (4.181)). As constantes p_6 a p_{10} são positivas.

$$\begin{aligned} \frac{d[GLUA]}{dt} = & p_{3.1}[TGLUGLUA] + p_{11} - p_{12}[GLUA] - m_{21}[GLUA][ATPA][GLNS] + \\ & - m_{25}[GLNA] - p_{13}[GLUA] - m_{10.1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA] \quad (4.181) \end{aligned}$$

Na equação (4.181) temos que as parcelas $p_{3.1}[TGLUGLUA]$ e $p_{11} - p_{12}[GLUA]$ representam a produção de glutamato nos astrocitos onde eles são produzidos quando o glutamato extracelular é transportado para o meio intracelular. As parcelas $m_{21}[GLUA][ATPA][GLNS]$ e $m_{25}[GLNA]$ representam uma queda do glutamato nos astrocitos. Isto ocorre porque na reação entre o glutamato e o ATP o glutamato nos astrocitos é consumido. As parcelas $p_{13}[GLUA]$ e $m_{10.1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA]$ representa o consumo do glutamato através da glutatona quando reage com as substâncias ATP, cisteína e GCL. As constantes p_{11} a p_{13} são positivas.

$$\begin{aligned} \frac{d[GLUN]}{dt} = & p_{3.2}[TGLUGLUN] + p_{14} - p_{17}[GLUN] - p_6[IP]([GLUN] - [GLUE]) + \\ & + p_2[GLNASEG] - p_{18}[GLUN] - p_{10}[GLUN] + \\ & + m_{10.2}[GLUN][ATPN][CISN][GCLN] \quad (4.182) \end{aligned}$$

Na equação (4.182), as parcelas $p_{3.2}[TGLUGLUN]$, $p_{14} - p_{17}[GLUN]$ e $p_6[IP]([GLUN] - [GLUE])$ representam a produção de glutamato nos neurônios, onde eles são produzidos quando o glutamato extracelular é transportado para o meio intracelular e também do transporte invertido, que é o transporte do glutamato relacionado à concentração de íons nas células que

influência a produção de glutamato nos neurônios. As parcelas $p_2[GLNASEG]$ e $p_{18}[GLUN]$ e $p_{10}[GLUN]$ descrevem que os níveis de glutamato nos neurônios aumentam com a conversão da glutamina, mas diminuem com os outros usos que os neurônios podem fazer do glutamato. E por fim, $m_{10.1}[GLUA][ATPA][CISA][GCLA]$ representa o consumo do glutamato através da glutatona quando reage com as substâncias: ATP, cisteína e GCL. As constantes p_{14} a p_{18} são positivas.

$[GLUM]$ é a concentração de glutamato na micróglia, com sua variação dada por:

$$\frac{d[GLUM]}{dt} = p_8[MI][GLUE] - p_9[GLUM] - p_7[MA]([GLUM] - [GLUE]) + \\ - p_{17}[GLUM] \quad (4.183)$$

Na equação (4.183) temos que as parcelas $p_7[MA]([GLUM] - [GLUE])$, $p_8[MI][GLUE]$, $p_9[GLUM]$ e $p_{17}[GLUM]$ representam as variações no glutamato presente na micróglia, definidas pelas velocidades de armazenagem e liberação pelas células microgliais. O glutamato na micróglia pode ter outros usos.

Temos que $[IP]$ é a concentração dos íons positivos nos neurônios,

$$\frac{d[IP]}{dt} = p_{4.2}[TGLUN][GLUE] - p_{5.2}[GLUN] + p_{18}[RNMDAAIP] + \\ - m_{23}[IP][ATPN][BION] \quad (4.184)$$

Na equação (4.184), $p_{4.2}[TGLUN][GLUE]$ e $p_{5.2}[GLUN]$ representam a entrada de íons positivos nos neurônios com velocidade proporcional à captura do glutamato do meio extracelular. E as parcelas $p_{18}[RNMDAAIP]$ e $m_{23}[IP][ATPN][BION]$ descrevem a entrada e a saída de íons positivos das células, sendo ativados pelos receptores NMDA inativos e desativados pelas bombas iônicas juntamente com a ATP. $[RNMDAAIP]$ é a concentração de receptores NMDA inativos ocupados com íons positivos.

O estresse oxidativo pode afetar o metabolismo de energia das células, diminuindo a quantidade disponível de ATP e inibindo vários processos importantes para a manutenção celular. Quando o metabolismo energético está perturbado, o transporte de íons através da membrana celular, realizado pelas bombas iônicas, fica comprometido, já que essas bombas utilizam ATP para realizar seu trabalho, e a membrana celular perde seu potencial, sofrendo uma despolarização. Este processo foi descrito por [19] como:

$$\frac{d[RNMDAA]}{dt} = p_{19}[RNMDAI][GLUE] + p_{20}[IP][RNMDAI][GLUE] + \\ + p_{18}[RNMDAAIP] - p_{21}[RNMDAA] - p_{22}[RNMDAA] - p_{23}[IP] \quad (4.185)$$

Na equação (4.185), $[RNMDAA]$ é a concentração de receptores NMDA ativos. As parcelas $p_{19}[RNMDAI][GLUE]$, $p_{20}[IP][RNMDAI][GLUE]$, $p_{18}[RNMDAAIP]$, $p_{21}[RNMDAA]$, $p_{22}[RNMDAA]$ e $p_{23}[IP]$ representam a variação da concentração de receptores NMDA ativos, onde o aumento da sua concentração é dado pela ativação dos receptores NMDA e pela entrada de íons positivos nos receptores que são considerados ocupados durante o processo. Já sua diminuição é dada pela desativação desses receptores e pelo consumo de íons através dos receptores. Temos que $[RNMDAI]$ é a concentração de receptores NMDA inativos

(equação (4.186)), e $[RNMDAAIP]$ a concentração de receptores NMDA ativos ocupados com íons positivos (equação (4.187)). As constantes p_{19} a p_{23} são positivas.

$$\frac{d[RNMDAI]}{dt} = p_{21}[RNMDAA] - p_{19}[RNMDAI][GLUE] + p_{20}[IP][RNMDAI][GLUE] \quad (4.186)$$

Na equação (4.186), $p_{21}[RNMDAA]$, $p_{19}[RNMDAI][GLUE]$ e $p_{20}[IP][RNMDAI][GLUE]$ descrevem a variação dos receptores NMDA inativos, que é dada pela desativação desses receptores, aumentando sua concentração e a ativação dos receptores elevando a uma queda.

$$\frac{d[RNMDAAIP]}{dt} = p_{22}[RNMDAA] - p_{23}[IP] - p_{18}[RNMDAAIP] \quad (4.187)$$

Na equação (4.187), temos que $p_{22}[RNMDAA]$, $p_{23}[IP]$, $p_{18}[RNMDAAIP]$ representam a variação dos receptores NMDA ativos ocupados com íons positivos, onde a entrada de íons através dos receptores livres representam um aumento na concentração e quando esses receptores se tornam ocupados, e então temos uma diminuição na concentração.

Temos que $[BION]$ é a concentração de bombas iônicas. Assim,

$$\frac{d[BION]}{dt} = p_{24}[BIONP] - p_{25}[IP][ATPN][BION] \quad (4.188)$$

Na equação (4.188), $p_{24}[BIONP]$ $p_{25}[IP][ATPN][BION]$ representam que as bombas iônicas ficam ocupadas enquanto retiram os íons das célula, consumindo ATP durante o processo. As constantes p_{24} e p_{25} são positivas. Já $[BIONP]$ é a concentração das bombas iônicas ocupadas nos íons positivos, definida como:

$$\frac{d[BIONP]}{dt} = p_{25}[IP][ATPN][BION] - p_{24}[BIONP] \quad (4.189)$$

Na equação (4.189), $p_{24}[BIONP]$ $p_{25}[IP][ATPN][BION]$ representa a variação da concentração das bombas iônicas ocupadas nos íons positivos, indicado que há um aumento quando as bombas iônicas reagem com o ATP, e diminuem conforme elas ficam ocupadas.

Uma célula pode sobreviver a uma despolarização moderada e temporária, mas pode morrer caso a despolarização seja alta e/ou demorada. A partir desse fato, [19] modelou a sobrevivência neural SN como:

$$\frac{d[SN]}{dt} = p_{26}[SN](1 - [SN]) - p_{27}[IP] \quad (4.190)$$

Na equação (4.190), as parcelas $p_{26}[SN](1 - [SN])$ e $p_{27}[IP]$ descrevem a sobrevivência neuronal, indicando que esta irá variar de acordo com a capacidade de adaptação e recuperação dos neurônios e com os danos causados pela entrada de íons positivos no meio intracelular.

A Figura 4.1 ilustra o modelo inicial proposto por [19]. O leitor poderá acompanhar através do diagrama apresentado, quais substâncias participam de cada processo descrito neste capítulo. Observe que o processo de inflamação dá início ao estresse oxidativo que, por sua vez, é subdividido em três processos: produção e reciclagem de substâncias antioxidantes, eliminação de substâncias oxidantes e proteção dos componentes celulares. Com o estresse oxidativo

as substâncias oxidantes irão alterar o equilíbrio do glutamato no meio extracelular, que é o responsável pela memória e o aprendizado. Além disso, o estresse oxidativo pode oxidar proteínas do metabolismo energético, diminuindo assim a quantidade de energia essencial para a sobrevivência da célula, levando à morte neural.

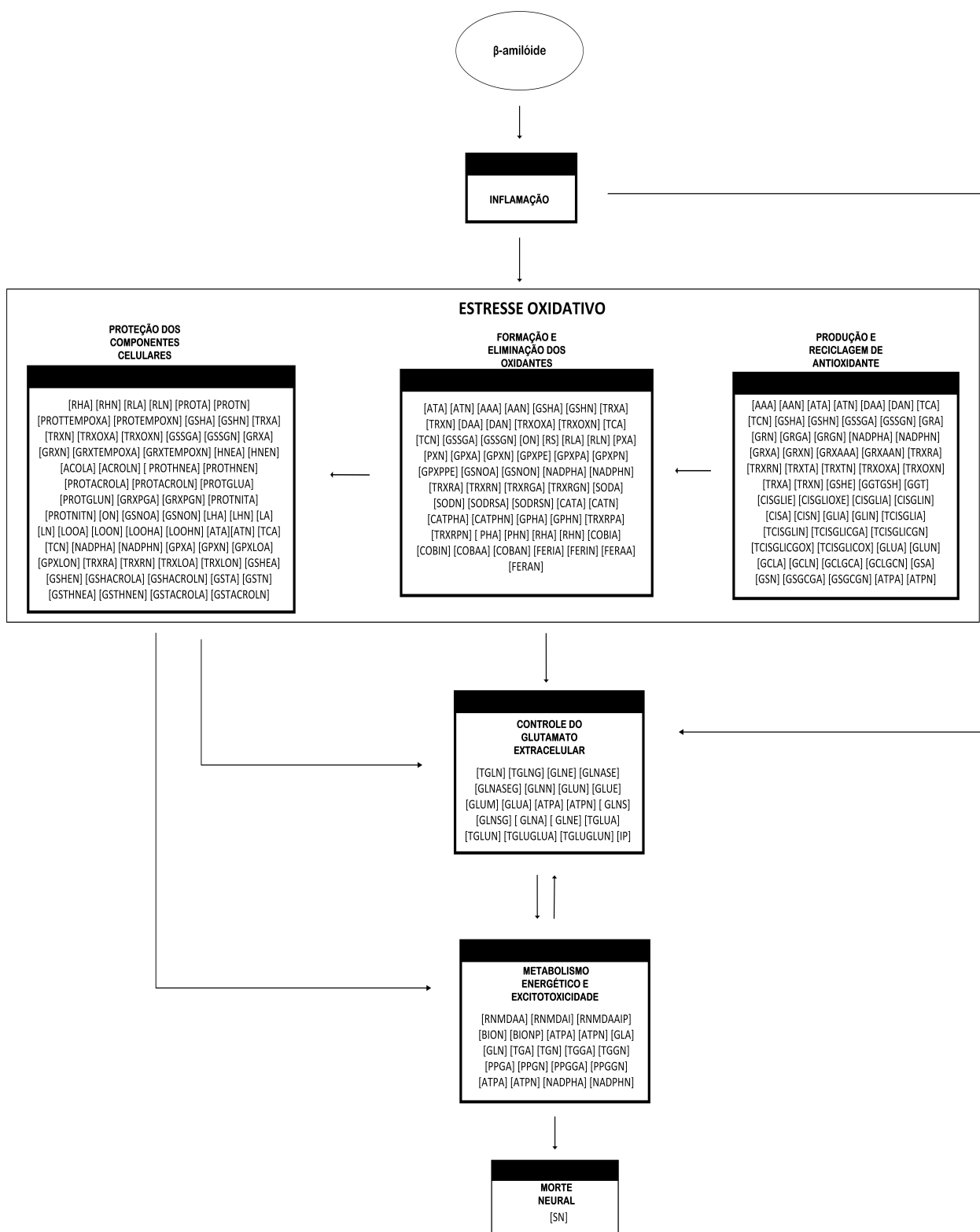


Figura 4.1 – Modelo Geral.

4.2 Modelo Proposto

Os valores de referência da homocisteína (HCT) no plasma de indivíduos saudáveis é de 6 à 12 $\mu\text{mol/L}$ em mulheres e de 8 à 14 $\mu\text{mol/L}$ em homens. O aumento dos níveis de homocisteína é considerado hiperhomocisteinemia, sendo considerada moderada entre 16 e 30 $\mu\text{mol/L}$, intermediária entre 30 e 100 $\mu\text{mol/L}$ e severa para valores acima de 100 $\mu\text{mol/L}$ [8].

Quando a homocisteína é liberada no plasma, ocorre a auto-oxidação da homocisteína, levando a formação de homocistina, dissulfetos mistos e homocisteína tiolactona. Durante o processo de auto-oxidação também são produzidos oxidantes, como peróxido de hidrogênio, radical superóxido e radical hidroxila [16]. A auto-oxidação da HCT também pode causar irregularidades no sistema antioxidante, principalmente na glutathione peroxidase (GPX) e no superóxido dismutase (SOD), levando ao aumento da indução do estresse oxidativo [10]. O presente trabalho pretende verificar o efeito da homocisteína sobre o estresse oxidativo e como os níveis dessa substância estão relacionados às funções cerebrais que levam à morte neural. Uma vez que, a hiperhomocisteinemia sofre influência por fatores nutricionais, hereditários e medicamentosos, a produção da homocisteína sofre interferências externas, tornando o modelo extremamente complexo. Dessa forma optamos por apenas utilizar a variação da homocisteína não sendo considerada no modelo sua produção. Ao modelo inicial apresentado, são acrescentadas as seguintes equações:

$$\frac{d[HCTA]}{dt} = -n_{1,1}[HCTA][RS] - n_{2,1}[HCTA][PHA] - n_{3,1}[HCTA][RHA] \quad (4.191)$$

$$\frac{d[HCTN]}{dt} = -n_{1,2}[HCTN][RS] - n_{2,2}[HCTN][PHN] - n_{3,2}[HCTN][RHN] \quad (4.192)$$

Nas equações (4.191) e (4.192), as parcelas $n_{1,1}[HCTA][RS]$ e $n_{1,2}[HCTN][RS]$ descrevem o consumo da concentração da homocisteína pelo radical superóxido, onde $[HCTA]$ é a concentração da homocisteína nos astrócitos e $[HCTN]$ sua concentração nos neurônios. As constantes $n_{1,1}$ e $n_{1,2}$ são positivas. As parcelas $n_{2,1}[HCTA][PHA]$ e $n_{2,2}[HCTN][PHN]$ correspondem a diminuição na concentração da homocisteína pelo peróxido de hidrogênio, e $n_{3,1}[HCTA][RHA]$ e $n_{3,2}[HCTN][RHN]$ representam o consumo de homocisteína pelo radical hidroxila. Considerando que $n_{2,1}$ a $n_{3,2}$ são constantes positivas.

Como vimos acima, a homocisteína aumenta os níveis dos oxidantes: radical superóxido, peróxido de hidrogênio e também do radical hidroxila. Dessa forma, foi adicionada uma parcela que leva em conta a influência da homocisteína nas equações referentes a essas substâncias no modelo original [19]. De forma que a equação (4.7) será substituída pela equação (4.193) considerando que a homocisteína, tanto nos astrócitos como nos neurônios, altera os níveis da concentração do radical superóxido.

$$\begin{aligned} \frac{d[RS]}{dt} = & k_8[MA] + k_9[AA] - k_{10}[RS][ON] - 2k_{11,1}[RS] - 2k_{12,1}[SODA][RS] - 2k_{11,2}[RS] + \\ & - 2k_{12,2}[SODN][RS] - k_{13,1}[RS][COBIA] - k_{14,1}[RS][FERIA] + \\ & - k_{13,2}[RS][COBIN] - k_{14,2}[RS][FERIN] + \\ & + n_{1,1}[HCTA][RS] + n_{1,2}[HCTN][RS] \end{aligned} \quad (4.193)$$

As equações do peróxido de hidrogênio nos astrócitos (4.36) e nos neurônios (4.37) serão substituídas pelas novas equações (4.194) para os astrócitos e (4.195) para os neurônios, também de modo a considerar a homocisteína como um fator que leva ao aumento da concentração desse oxidante.

$$\begin{aligned} \frac{d[PHA]}{dt} = & k_{11.1}[RS] - k_{23.1}[SODRSA] - 2k_{25.1}[PHA][CATA] + \\ & - k_{26.1}[GSHA][PHA][GPXA] - r_{25.1}[NADPHA][PHA][TRXA] - l_{8.1}[COBAA][PHA] + \\ & - l_{9.1}[PHA][FERAA] + n_{2.1}[HCTA][PHA] \quad (4.194) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[PHN]}{dt} = & k_{11.2}[RS] - k_{23.2}[SODRSN] - 2k_{25.2}[PHN][CATN] + \\ & - k_{26.2}[GSHN][PHN][GPXN] - r_{25.2}[NADPHN][PHN][TRXN] - l_{8.2}[COBAN][PHN] + \\ & - l_{9.2}[PHN][FERAN] + n_{2.2}[HCTN][PHN] \quad (4.195) \end{aligned}$$

Por fim, as equações referentes ao radical hidroxila nos astrócitos (4.44) e nos neurônios (4.45) foram substituídas por novas equações (4.196) para os astrócitos e (4.197) para os neurônios. Assim, também está sendo levada em consideração a influência da homocisteína no aumento da concentração desse oxidante, o radical hidroxila.

$$\begin{aligned} \frac{d[RHA]}{dt} = & l_{8.1}[COBAA][PHA] + l_{9.1}[FERAA][PHA] - k_{28.1}[RHA][GSHA] + \\ & - l_{18.1}[RHA][ATA] - l_{19.1}[RHA][AAA] - l_{20.1}[RHA][TRXA] + \\ & - l_{21.1}[RHA][PROTA] - l_{22.1}[RHA][PROTEMPOXA] + \\ & - l_{23.1}[RHA][LHA] + n_{3.1}[HCTA][RHA] \quad (4.196) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d[RHN]}{dt} = & l_{8.2}[COBAN][PHN] + l_{9.2}[FERAN][PHN] - k_{28.2}[RHN][GSHN] + \\ & - l_{18.2}[RHN][ATN] - l_{19.2}[RHN][AAN] - l_{20.2}[RHN][TRXN] + \\ & - l_{21.2}[RHN][PROTN] - l_{22.2}[RHN][PROTEMPOXN] + \\ & - l_{23.2}[RHN][LHN] + n_{3.2}[HCTN][RHN] \quad (4.197) \end{aligned}$$

Uma vez proposta a mudança no modelo original o próximo capítulo apresenta testes realizados através de métodos numéricos para a solução do sistema de equações diferenciais ordinárias resultante. O capítulo apresenta os resultados das simulações, exibindo através de gráficos comparativos a influência da homocisteína nos níveis de concentração dos oxidantes.

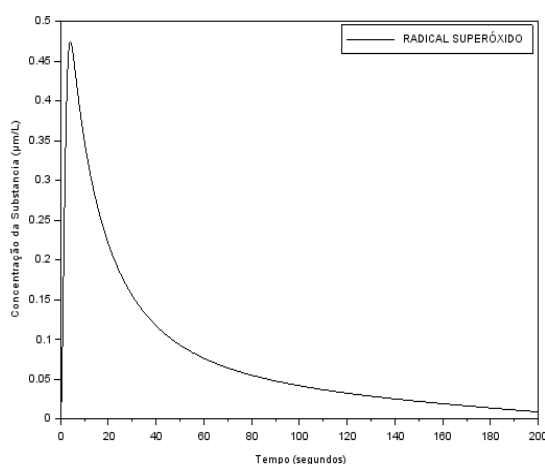
Testes Numéricos

Iremos apresentar neste capítulo os resultados das simulações realizadas. O modelo foi implementado via Scilab®, utilizando o método de Runge-Kutta de 4ª ordem na solução do sistema de EDO's resultante, equações (4.1)-(4.197).

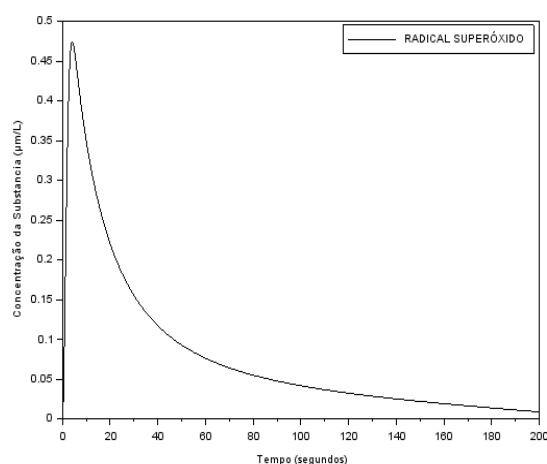
Para os valores iniciais das concentrações, foram considerados os menores valores que cada substância pode admitir em um indivíduo saudável com base na literatura. No Apêndice A, é possível encontrar os valores adotados e suas referências. Já os parâmetros ou taxas foram admitidos de forma empírica. Estes valores também estão disponíveis no Apêndice A.

Como uma primeira etapa correspondente a validação do código, os resultados do modelo inicial, sem a consideração da participação da homocisteína, foram validados a partir da comparação com os resultados de [19]. Em seguida, iniciou-se o estudo comparativo entre as soluções dos oxidantes sem a presença da homocisteína e com a presença da mesma, sob diferentes concentrações iniciais.

Na Figura 5.1(a), temos as concentrações do radical superóxido sem a adição da homocisteína no processo. Já na Figura 5.1(b) podemos observar a concentração do radical superóxido quando da adição inicial da homocisteína igual a $10 \mu\text{mol/L}$ no processo.



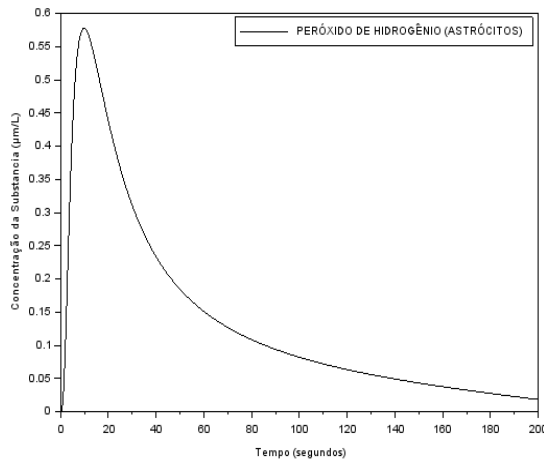
(a) RS (sem HCT).



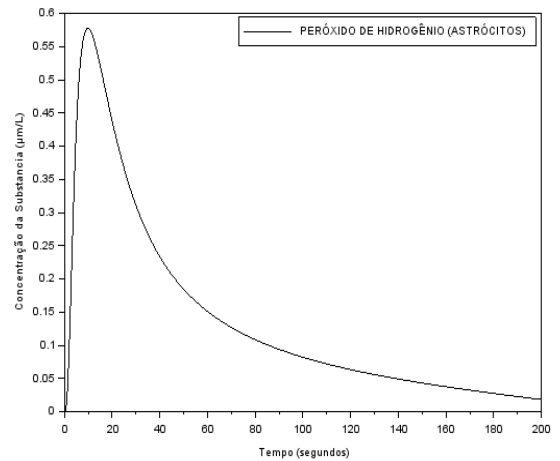
(b) RS (HCT(0) = $10 \mu\text{mol/L}$).

Figura 5.1 – Concentrações do Radical Superóxido.

Na Figura 5.2(a), podemos observar as concentrações do peróxido de hidrogênio nos astrócitos sem a adição da homocisteína. Enquanto que na Figura 5.2(b) temos o peróxido de hidrogênio nos astrócitos com homocisteína inicial igual a $10 \mu\text{mol/L}$.



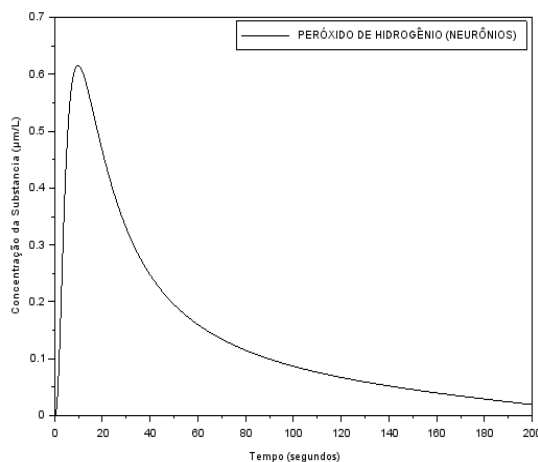
(a) PHA (sem HCT).



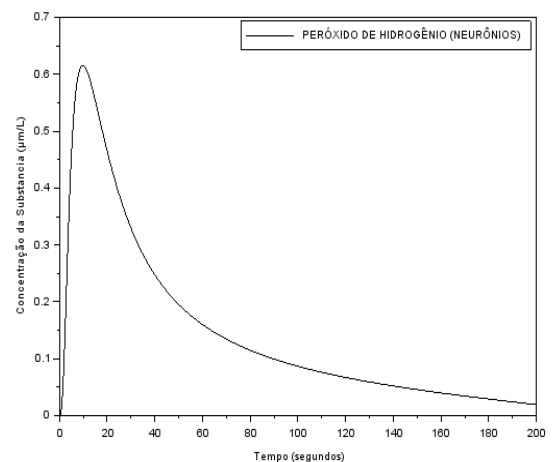
(b) PHA (HCT(0) = $10 \mu\text{mol/L}$).

Figura 5.2 – Concentrações de Peróxido de Hidrogênio nos Astrócitos.

Para o peróxido de hidrogênio nos neurônios, observamos as concentrações através da Figura 5.3(a), sem a adição da homocisteína. E na Figura 5.3(b) com homocisteína inicial igual a $10 \mu\text{mol/L}$.



(a) PHN (sem HCT).

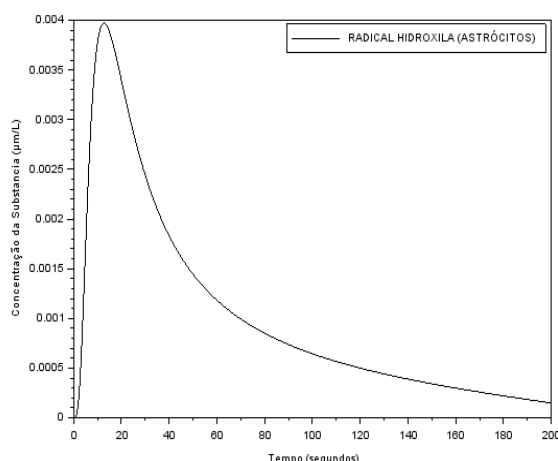


(b) PHN (HCT(0) = $10 \mu\text{mol/L}$).

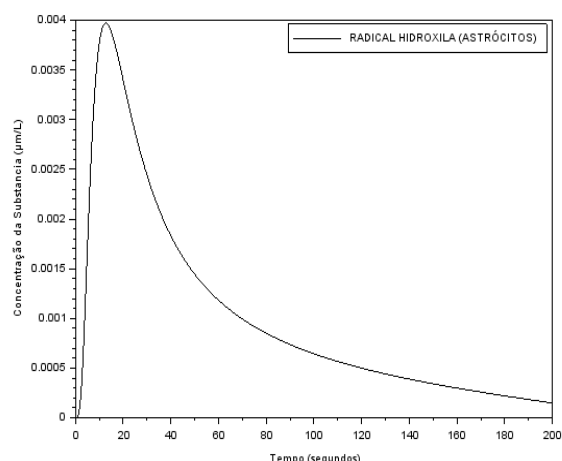
Figura 5.3 – Concentrações de Peróxido de Hidrogênio nos Neurônios.

Na Figura 5.4(a), observamos as concentrações do radical hidroxila nos astrócitos sem a adição da homocisteína. E na Figura 5.4(b) as concentrações do radical hidroxila nos astrócitos com homocisteína inicial igual a $10 \mu\text{mol/L}$.

Na Figura 5.5(a), apresentamos as concentrações do radical hidroxila nos neurônios sem a adição da homocisteína. E na Figura 5.5(b) as concentrações do radical hidroxila nos



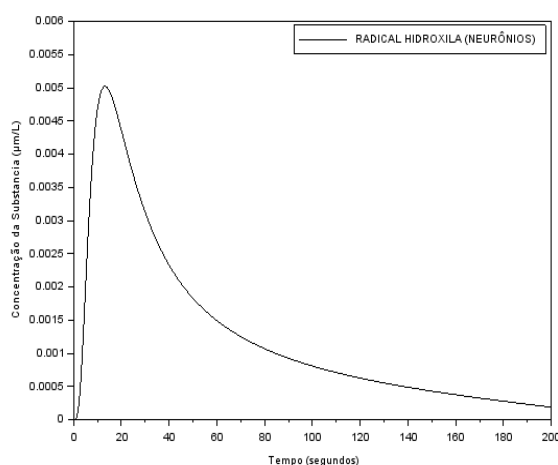
(a) RHA (sem HCT).



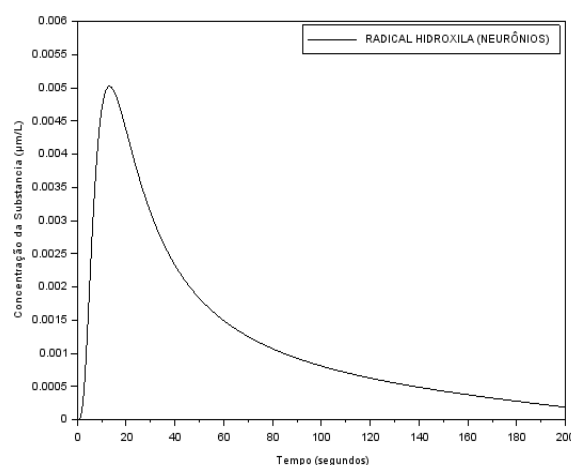
(b) RHA ($HCT(0) = 10 \mu\text{mol/L}$).

Figura 5.4 – Concentrações de Radical Hidroxila nos Astrócitos.

neurônios com homocisteína inicial igual a $10 \mu\text{mol/L}$.



(a) RHN (sem HCT).



(b) RHN ($HCT(0) = 10 \mu\text{mol/L}$).

Figura 5.5 – Concentrações de Radical Hidroxila nos Neurônios.

Os resultados apresentados nas Figuras 5.1(a) - 5.5(a), são equivalentes aos encontrados por [19], validando assim o código antes da modificação proposta. Da análise dos resultados apresentados nas Figuras 5.1(b) - 5.5(b) podemos concluir que com a adição inicial de homocisteína igual a $10 \mu\text{mol/L}$, valor este considerado normal, a presença desta substância não afeta consideravelmente as concentrações dos oxidantes estudados.

Em seguida, analisamos as concentrações dos oxidantes: radical superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, sob a influência da homocisteína em três diferentes níveis de concentração. No experimento anterior, utilizamos um valor de concentração de homocisteína igual a $10 \mu\text{mol/L}$. Esse valor é uma média dos níveis de homocisteína no plasma para indivíduos saudáveis, tanto para o sexo masculino, como feminino. Como esperado, devido

os valores da homocisteína estarem dentro da normalidade, não se percebeu alterações significativas nos resultados dos oxidantes. Nas novas simulações, alteramos a concentração inicial da homocisteína para um valor intermediário de $50 \mu\text{mol/L}$. Espera-se assim, um aumento nas concentrações desses oxidantes. Aumentando-se ainda mais a concentração inicial de homocisteína, para um valor de $150 \mu\text{mol/L}$, considerado elevado, espera-se um aumento significativo nas concentrações dos oxidantes.

Analisando o radical superóxido, por exemplo, observamos na Figura 5.6 a comparação entre as concentrações deste oxidante para valores iniciais de homocisteína de $10 \mu\text{mol/L}$, $50 \mu\text{mol/L}$ e $150 \mu\text{mol/L}$. Comparando-se os resultados numéricos, percebe-se um aumento da ordem de $0,03 \mu\text{mol/L}$ ou um aumento de $0,03 \%$ no pico da concentração do radical superóxido, quando a concentração inicial da homocisteína é um valor intermediário de $50 \mu\text{mol/L}$, confirmando o comportamento descrito na literatura. Para a concentração inicial da homocisteína com um valor considerado severo de $150 \mu\text{mol/L}$, novamente observamos a alteração nos níveis da concentração desse oxidante, com aumento de aproximadamente $0,13 \mu\text{mol/L}$ ou um aumento de $27,4 \%$ no pico da concentração do radical superóxido. Os resultados corroboram com o fato da concentração elevada de homocisteína provocar o aumento da concentração do radical superóxido durante o estresse oxidativo.

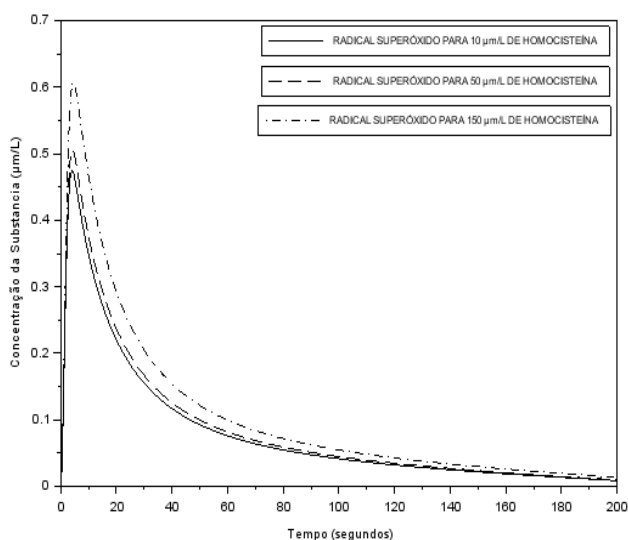
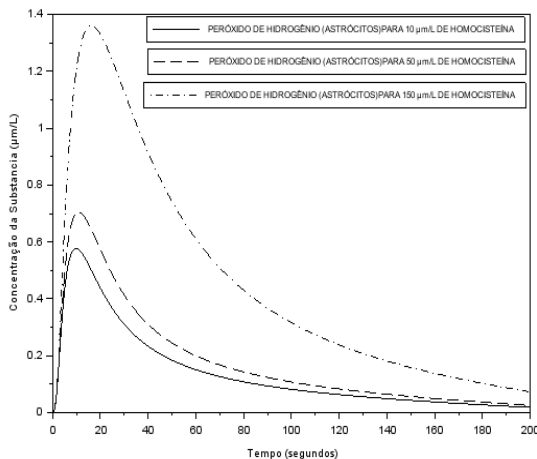


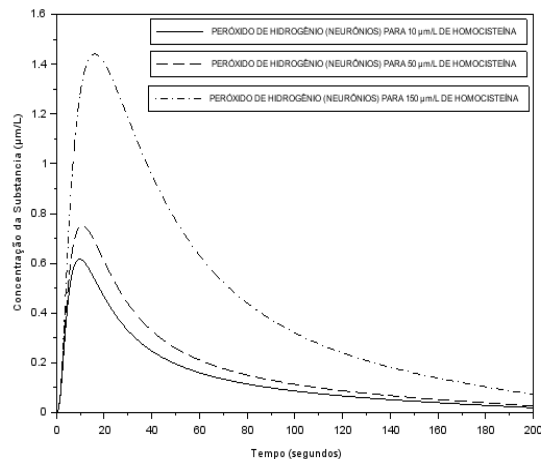
Figura 5.6 – Concentrações do Radical Superóxido sob Diferentes HCT(0).

Analisaremos agora como a homocisteína influencia a concentração do peróxido de hidrogênio nos astrócitos e neurônios. Para tanto, assim como fizemos para o radical superóxido, vamos comparar os resultados obtidos com três diferentes valores de concentrações iniciais de homocisteína. Ao alterarmos a concentração inicial da homocisteína de $10 \mu\text{mol/L}$ para um valor intermediário de $50 \mu\text{mol/L}$, percebemos um aumento de aproximadamente $0,12 \mu\text{mol/L}$ ou um aumento de $20,6\%$ no pico da concentração do peróxido de hidrogênio nos astrócitos e um aumento de aproximadamente $0,13 \mu\text{mol/L}$ ou um aumento de $21,1\%$ no pico da concentração do peróxido de hidrogênio nos neurônios. Considerando-se a concentração inicial da homocisteína com um valor severo de $150 \mu\text{mol/L}$, observamos novamente uma alteração nos níveis da concentração do peróxido de hidrogênio, desta vez de aproximadamente $0,78 \mu\text{mol/L}$ ou de $134,4 \%$, no caso dos astrócitos e de $0,82 \mu\text{mol/L}$ ou $133,3 \%$ no caso dos neurônios.

As curvas encontradas na Figura 5.7(a) descrevem essa variação nos astrócitos e as curvas na Figura 5.7(b) descrevem essa variação nos neurônios.



(a) Peróxido de Hidrogênio (Astrócitos).



(b) Peróxido de Hidrogênio (Neurônios).

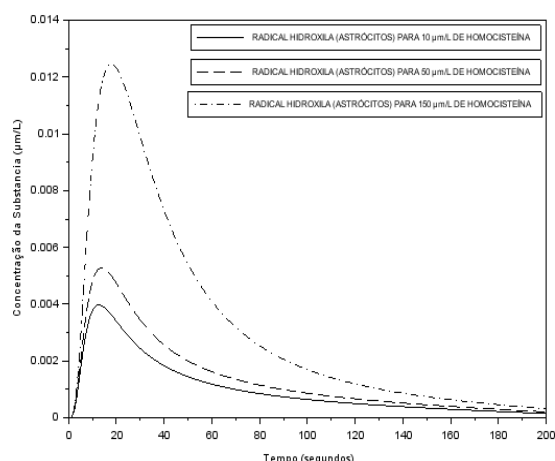
Figura 5.7 – Concentrações de Peróxido de Hidrogênio sob Diferentes HCT(0).

Analisaremos agora como a homocisteína influencia as concentrações do radical hidroxila, nos astrócitos e neurônios. Como antes, alterando-se o valor inicial da concentração de homocisteína de 10 µmol/L para 50 µmol/L, percebemos um aumento de aproximadamente 0,0013 µmol/L ou um aumento de 0,0013 % no pico da concentração do radical hidroxila nos astrócitos e um aumento de aproximadamente 32,5 µmol/L ou um aumento de 32,7% no pico da concentração do radical hidroxila nos neurônios. Já para uma concentração inicial de homocisteína de 150 µmol/L, observamos novamente uma alteração nos níveis da concentração do radical hidroxila, desta vez de aproximadamente 0,008 µmol/L ou um aumento de 200 % nos astrócitos e 0,01 µmol/L ou 192,3 % nos neurônios. Podemos verificar esta variação observando a Figura 5.8(a) que descreve a variação nos astrócitos, e a Figura 5.8(b) que descreve essa variação nos neurônios.

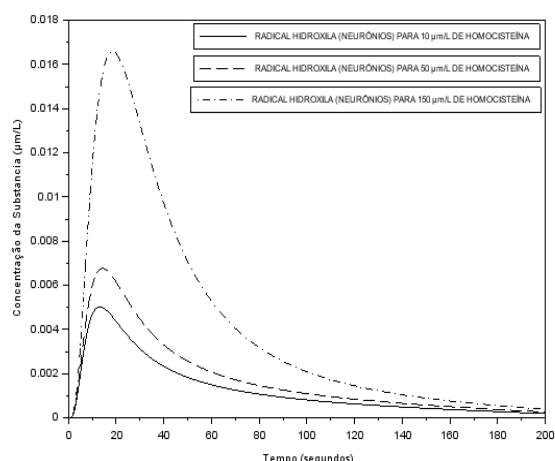
Considerando-se os três oxidantes estudados, podemos verificar que a homocisteína exerce uma maior influência sob o radical hidroxila. Sendo a menor influência exercida sob o radical superóxido. Esses resultados podem ser claramente verificados através da Tabela 5.1.

Devido o aumento da oxidação proveniente da β-amiloide [19] juntamente com a homocisteína, os níveis de antioxidantes utilizados caem rapidamente, voltando a estabilidade conforme a degradação da β-amiloide e da homocisteína. Isto ocorre porque os antioxidantes irão eliminar essas substâncias nocivas ao cérebro, na tentativa de manter os processos cerebrais normais. Um dos principais antioxidantes que participam da proteção celular é a glutathione. Analisaremos o consumo desse antioxidante nos astrócitos e neurônios para níveis de homocisteína iguais a 10 µmol/L, 50 µmol/L e 150 µmol/L.

Para um valor inicial da concentração da homocisteína igual a 10 µmol/L, não há alterações na produção de oxidantes e consequentemente não há alteração no ciclo da glutathione. Já para o nível de concentração inicial de 50 µmol/L, onde percebemos um aumento nos níveis de



(a) Radical Hidroxila (Astrócitos).



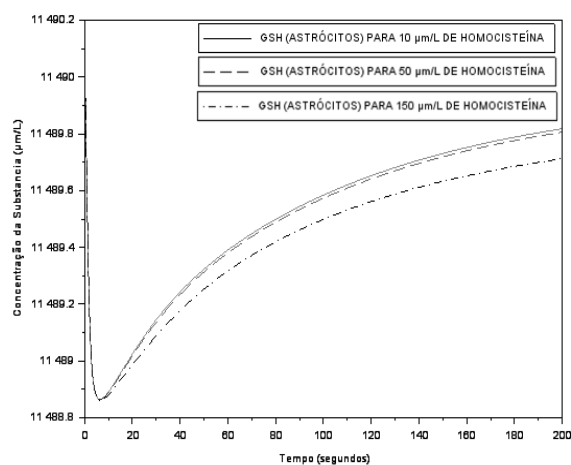
(b) Radical Hidroxila (Neurônios).

Figura 5.8 – Concentrações de Radical Hidroxila sob Diferentes HCT(0).

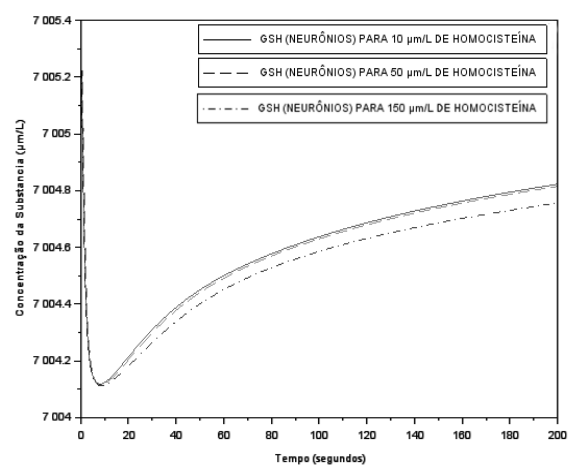
Tabela 5.1 – Aumento Relativo nas Concentrações dos Oxidantes Devido à Inclusão da HCT.

	Peróxido de Hidrogênio (PHA)	Peróxido de Hidrogênio (PHN)
Homocisteína 10 µmol/L	0%	0%
Homocisteína 50 µmol/L	20,6%	21,1%
, Homocisteína 150 µmol/L	134,4%	133,3%
	Radical Hidroxila (RHA)	Radical Hidroxila (RHN)
Homocisteína 10 µmol/L	0%	0%
Homocisteína 50 µmol/L	32,5%	32,7%
Homocisteína 150 µmol/L	200%	192,3%
	Radical Superóxido	
Homocisteína 10 µmol/L	0%	
Homocisteína 50 µmol/L	6,3%	
Homocisteína 150 µmol/L	27,4%	

oxidantes, a glutatona sofre uma pequena alteração na estabilização dos níveis de concentração. Por fim, para o valor de 150 µmol/L, a glutatona sofre uma alteração mais significativa no processo de estabilização. A Figura 5.9(a) descreve essa variação nos astrócitos, enquanto que a Figura 5.9(b), nos neurônios.



(a) Glutathione (Astrócitos).



(b) Glutathione (Neurônios).

Figura 5.9 – Concentrações de Glutathione sob Diferentes HCT(0).

Conclusões

As doenças neurodegenerativas são doenças incuráveis e debilitantes que têm como consequência a degeneração progressiva e/ou morte dos neurônios, que afetam os movimentos e a perda das funções cognitivas. Muitas dessas doenças estão relacionadas ao estresse oxidativo, onde o excesso de oxidantes pode causar lesões nos neurônios, promovendo a neurodegeneração. Dentro deste contexto, o presente trabalho apresenta a influência dos níveis de homocisteína nos oxidantes. No modelo proposto foi considerada a variação da homocisteína, afetando os seguintes oxidantes: radical superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila.

Na análise dos resultados foi possível perceber que a influência da homocisteína nos oxidantes fica mais nítida para valores acima de $100 \mu\text{mol/L}$ devido ao aumento considerável na concentração dos oxidantes observados. Para níveis menores de homocisteína as alterações foram mínimas. O radical hidroxila, que é uma das substâncias mais nocivas à sobrevivência neural por ser extremamente reativo, foi o oxidante que mais sofreu alterações. Isso ocorre possivelmente por sua produção depender do peróxido de hidrogênio que aumenta de forma significativa com a influência da homocisteína, além do aumento que a própria homocisteína causa no radical hidroxila.

A glutathione é um dos principais antioxidantes que atuam na defesa das células contra o estresse oxidativo. Com a introdução da homocisteína no modelo, o ciclo da glutathione sofreu alterações acarretando um atraso na sua estabilização. Isto ocorre porque com um maior excesso de oxidantes, em razão da adição da homocisteína, a glutathione terá um trabalho maior para eliminar as substâncias nocivas ao cérebro, na tentativa de manter os processos cerebrais normais. Essas alterações ficam nítidas para níveis de concentração de homocisteína a partir de $100 \mu\text{mol/L}$, tendo em vista o consequente aumento nos níveis dos oxidantes.

Com esta análise podemos perceber que uma baixa concentração de homocisteína influencia pouco o estresse oxidativo. Para causar alterações significativas é necessário que os níveis sejam críticos. Para trabalhos futuros, pretendemos realizar a adição do alumínio ao modelo, este é um agente pró oxidante, que pode se complexar ao radical superóxido tornando-o ainda mais reativo, e desta forma incrementando o estresse oxidativo.

Referências bibliográficas

- [1] ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer. O que é Alzheimer. São Paulo, 2020. Acessado em 07 de julho de 2020. Disponível em: <http://www.abraz.com.br>.
- [2] ABP. Associação Brasil de Parkinson. O que é Parkinson. São Paulo, 2020. Acessado em 10 de novembro de 2020. Disponível em: <http://www.parkinson.org.br/>.
- [3] AMOR, S., PEFEROEN, L. A. N., VOGEL, D. Y. S., BREUR, M., VAN DER VALK, P., BAKER, D., VAN NOORT, J. M. *Inflammation in Neurodegenerative Diseases - an update*. Immunology, v. 142, n. 2, 151-166, 2013.
- [4] AMORIM, F., REZENDE, L. C. D, COITINHO, L., FREITAS, J. V. *Bioquímica clínica da aterosclerose provocada por hiperhomocisteinemia*. Revista Eletrônica de Farmácia, v.3, n. 1, 36-59, 2011.
- [5] AMERMAN, E. C. *Human Anatomy & Physiology*. 1st Ed. Pearson, 2016.
- [6] BARBOSA, E.R., SALLEM, F. A. S. *Doença de Parkinson – Diagnóstico*. Neurociências, v. 13, n. 3, 158-165, 2005.
- [7] BELLAYER, B. *O papel dos astrócitos no envelhecimento cerebral: avaliação de parâmetros glutamatérgicos, oxidativos e inflamatórios em culturas hipocâmpais de ratos Wistar*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciências Básicas e de Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015.
- [8] CARDOSO, I. L. *Homocisteína e Doença Cardiovascular*. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde, v. 6, 198-206. 2009.
- [9] CARTEIRO, J. M. R. *Doença de Alzheimer e homocisteína: a dieta mediterrânea como possível fator modificador*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2017.
- [10] DEMINICE, R., VILHENA, R., PORTARI G. V., JORDÃO, A. A. *Suplementação de creatina, homocisteína e estresse oxidativo*. Revista Medicina Ribeirão Preto, v. 30, n. 3, 368-377, 2007.

- [11] DOMINGOS, M. D. B. A. *Chasing The Dragon: Neurodegeneração Quimicamente Induzida por Heroína Fumada*. Dissertação de Mestrado. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015.
- [12] FALCO, A., CUKIERMAN, D. S., HAUSER-DAVIS, R. A., REY, N. A. *Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento*. Química Nova, v. 39, n. 1, 63-80, 2016.
- [13] GIL-MOHAPEL, J. M. R., REGO, A. C. *Doença de Huntington: uma revisão dos aspectos fisiopatológicos*. Neurociências, v. 19, n. 4, 724-734, 2011.
- [14] GRAVINA-TADDEI, C. F., BATLOUNI, M, SARTESCHI, C., BALTAR, V.T., SALVARINI, N. A. C., BERTOLAMI, Marcelo C., SOUSA, J. E. M. R. *Hiper-Homocisteinemia como Fator de Risco para Doença Aterosclerótica Coronariana em Idoso*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 85, n. 3, 166-173, 2005.
- [15] GUZEN, F. P., CAVALCANTI, J. R. L. P. *Influência das Proteínas Beta Amilóide e Tau na Doença de Alzheimer*. Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança, v. 10, n.1, 57-60, 2012.
- [16] MATOS, H. C. *A homocisteína e sua correlação com doenças cardiovasculares*. Monografia, Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário De Brasília, 2003.
- [17] NCI. National Cancer Institute. *Anatomy & Physiology*. Acessado em 8 de novembro de 2020. Disponível em: <http://www.training.seer.cancer.gov/anatomy/nervous/>.
- [18] OLIVEIRA, C. A. R. *Influência de Contaminantes Ambientais na Patogênese de Doenças Neurodegenerativas*. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade da Beira Interior, 2019.
- [19] REIS, A. E. S. *Um Modelo Matemático-Computacional do Estresse Oxidativo na Doença de Alzheimer*. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Engenharia de Sistemas e Computação, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.
- [20] REIS, A. E. S., VIANNA, G. K., BARRETO, F., CARVALHO, L. A. V. A. *Computational Mathematical Model of Neuronal Death Caused by Oxidative Stress in Alzheimer's Disease*. Lecture Notes in Computer Science, v. 3991, n.1, 842-845, 2006.
- [21] SANTOS, M. R. *Esclerose Lateral Amiotrófica: uma breve abordagem bibliográfica*. Monografia de graduação. Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Universidade da Beira Interior, 2016.
- [22] SACHDEV, P. *Homocisteína e transtornos psiquiátricos*. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 26, n. 1, 50-56, 2004.
- [23] SIQUEIRA, L. D. *Estudo dos mecanismos de deficit cognitivo associado ao envelhecimento: o papel da resposta inflamatória*. Dissertação de Mestrado. Programa de Biologia Celular e Molecular, Fundação Oswaldo Cruz, 2016.
- [24] SILVERMAN, J. M., SMITH, C. J., MARIN, D. B., SCHNAIDER-BEERI, M. *Variability of Family Risk of Alzheimer Disease Across the Late Life Span*. Arch Gen Psychiatry, v. 62, 565-573, 2005.

- [25] SOUZA, C. F. M., ALMEIDA, H. C. P., SOUSA, J. B., COSTA, P. H., SILVEIRA, Y. S. S., BEZERRA, J. C. L., *A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: uma revisão de literatura*. Neurociências, v. 19, n. 4, 718-723, 2011.
- [26] TRUZZI, A., LAKS, J. *Doença de Alzheimer Esporádica de Início Precoce*. Revista de Psiquiatria Clínica, v. 32, n. 1, 43-46, 2005.
- [27] U.S. TRAINNING. *The Central Nervous Central*. U. S. Army Medical Department Center and School, Fort Sam Houston, Texas, 2016. Apostila disponível em: <http://operationalmedicine.org/Army/MD0572.pdf>.
- [28] VIANNA, G. K. *Um Modelo Neurocomputacional do Papel do Colesterol no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer*. Tese de Doutorado. Programa de Pós-graduação em Engenharia de Sistemas e Computação, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.
- [29] VIANNA, G. K., REIS, A. E. S., CARVALHO, L. A. V. *Neurociência Computacional: Um Enfoque Matemático sobre a Doença de Alzheimer*. In: Neurociências: diálogos e interseções. 1a Ed, Rio de Janeiro, Editora Rubio Ltda, 553-574, 2012.
- [30] VILAÇA, C. O., FREITAS, M. R. G., NASCIMENTO, O. J. M., ORSINI, M., LEITE, M. A. A., SOUZA, J. A. *Metabolismo da homocisteína em doenças neurológicas*. Revista Brasileira de Neurologia, v. 51, n. 3, 73-78, 2015.
- [31] YAN, S. D., ZHU, H., FU, J., YAN, S. F., ROHER, A., TOURTELLOTE, W. W., RAJAVASHISTH, T., CHEN, X., GODMAN, G. C., STERN, D., SCHMIDT, A. M. *Amyloid-beta peptide - receptor for advanced glycation endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer's disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, v. 94, 5296-5301, 1997.
- [32] ZHU, X.; PERRY, G.; MOREIRA, P. I., ALIEV, G., CASH, A. D., HIRAI, K., SMITH, M. A. *Mitochondrial abnormalities and oxidative imbalance in Alzheimer disease*. Journal of Alzheimer's Disease, v. 9, n. 2, 147-153, 2006.

..

Apêndice A

Tabela 7.1 – Valores Iniciais para os Testes Numéricos [19].

Variável	Valor Inicial	Unidade	Variável	Valor Inicial	Unidade
[MA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[RHA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[MI]	1	$\mu\text{mol/L}$	[RHN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[A β]	1	$\mu\text{mol/L}$	[COBAA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[CI]	0	$\mu\text{mol/L}$	[COBIA]	1	$\mu\text{mol/L}$
[AI]	1	$\mu\text{mol/L}$	[COBAN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[AA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[COBIN]	1	$\mu\text{mol/L}$
[ON]	0	$\mu\text{mol/L}$	[FERAA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[RS]	0	$\mu\text{mol/L}$	[FERIA]	1	$\mu\text{mol/L}$
[RLE]	0	$\mu\text{mol/L}$	[FERAN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[PEROX]	0	$\mu\text{mol/L}$	[FERIN]	1	$\mu\text{mol/L}$
[GSHPE]	109.7011	$\mu\text{mol/L}$	[ATA]	100	$\mu\text{mol/L}$
[GPXE]	0	$\mu\text{mol/L}$	[ATN]	100	$\mu\text{mol/L}$
[GPXPPE]	0	$\mu\text{mol/L}$	[AAA]	750	$\mu\text{mol/L}$
[SODA]	10	$\mu\text{mol/L}$	[AAN]	750	$\mu\text{mol/L}$
[SODN]	10	$\mu\text{mol/L}$	[TRXA]	10	$\mu\text{mol/L}$
[SODRSA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TRXN]	10	$\mu\text{mol/L}$
[SODRSN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[PROTA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[CATA]	50	$\mu\text{mol/L}$	[PROTN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[CATN]	50	$\mu\text{mol/L}$	[PROTTEMPOXA]	1	$\mu\text{mol/L}$
[CATPHA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[PROTTEMPOXN]	1	$\mu\text{mol/L}$
[CATPHN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GRXA]	1	$\mu\text{mol/L}$
[GSHA]	11490.0309	$\mu\text{mol/L}$	[GRXN]	1	$\mu\text{mol/L}$
[GSHN]	7005.3135	$\mu\text{mol/L}$	[GRXTEMPOXA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GPXA]	10	$\mu\text{mol/L}$	[GRXTEMPOXN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GPXN]	10	$\mu\text{mol/L}$	[TCA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GPHA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TCN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GPHN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[DAA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TRXRA]	2	$\mu\text{mol/L}$	[DAN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TRXRN]	2	$\mu\text{mol/L}$	[GSSGA]	0	$\mu\text{mol/L}$

Tabela 7.2 – Valores Iniciais para os Testes Numéricos [19].

Variável	Valor Inicial	Unidade	Variável	Valor Inicial	Unidade
[GLN]	5667.2135	$\mu\text{mol/L}$	[GLSNG]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TGGA]	0.0723	$\mu\text{mol/L}$	[GLNA]	150	$\mu\text{mol/L}$
[TGGN]	0.0723	$\mu\text{mol/L}$	[GLNE]	150	$\mu\text{mol/L}$
[PPGA]	9.9276	$\mu\text{mol/L}$	[LHA]	10	$\mu\text{mol/L}$
[PPGN]	9.9276	$\mu\text{mol/L}$	[LHN]	100	$\mu\text{mol/L}$
[PPGGA]	10	$\mu\text{mol/L}$	[LA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[PPGGN]	10	$\mu\text{mol/L}$	[LN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TGLUA]	10	$\mu\text{mol/L}$	[LOOHA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TGLUN]	10	$\mu\text{mol/L}$	[LOOHN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TGLUGLUA]	1	$\mu\text{mol/L}$	[GPXLOA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TGLUGLUN]	1	$\mu\text{mol/L}$	[GPXLON]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GLUE]	4.5605	$\mu\text{mol/L}$	[TRXLOA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[IP]	0.1377	$\mu\text{mol/L}$	[TRXLON]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GLUN]	7690.0527	$\mu\text{mol/L}$	[GSHNEA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GLUA]	7193.2833	$\mu\text{mol/L}$	[GSHNEN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[RNMDAA]	0.5252	$\mu\text{mol/L}$	[GSHACROLA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[RNMDAI]	0.0558	$\mu\text{mol/L}$	[GSHACROLN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[RNMDAAIP]	0.4188	$\mu\text{mol/L}$	[GSTA]	10	$\mu\text{mol/L}$
[BION]	10	$\mu\text{mol/L}$	[GSTN]	10	$\mu\text{mol/L}$
[BIONP]	4.1890	$\mu\text{mol/L}$	[GSTHNEA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[ATPN]	6.7758	$\mu\text{mol/L}$	[GSTHNEN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[ATPA]	6.9442	$\mu\text{mol/L}$	[GSTACROLA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[SN]	1	$\mu\text{mol/L}$	[GSTACROLN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GLUM]	75623847	$\mu\text{mol/L}$	[GLNASE]	1	$\mu\text{mol/L}$
[HNEA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TGLN]	10	$\mu\text{mol/L}$
[HNEN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TGLNG]	0	$\mu\text{mol/L}$
[ACROLA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GSHE]	109.7011	$\mu\text{mol/L}$
[ACROLN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GGTGSHE]	0.6457	$\mu\text{mol/L}$
[PROTHNEA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GGTE]	0	$\mu\text{mol/L}$
[PROTHNEN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GLNN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[PROTACROLA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GLNASEG]	300	$\mu\text{mol/L}$
[PROTACROLN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[CISGLIE]	2114.7563	$\mu\text{mol/L}$
[PROTGLUA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[CISGLIOXE]	528.6685	$\mu\text{mol/L}$
[PROTGLUN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[CISGLIA]	1704.5442	$\mu\text{mol/L}$
[GRXPGA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[CISGLIN]	1702.1652	$\mu\text{mol/L}$
[GRXPGN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[CISA]	192.2218	$\mu\text{mol/L}$
[GSNOA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[CISN]	108.4196	$\mu\text{mol/L}$
[GSNON]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GLIA]	961.6661	$\mu\text{mol/L}$
[PROTNITA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GLIN]	1042.3441	$\mu\text{mol/L}$
[PROTNITN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TCISGLIA]	0.5	$\mu\text{mol/L}$
[GLNS]	1	$\mu\text{mol/L}$	[TCISGLIN]	0.8217	$\mu\text{mol/L}$

Tabela 7.3 – Valores Iniciais para os Testes Numéricos [19].

Variável	Valor Inicial	Unidade	Variável	Valor Inicial	Unidade
[TCISGLICGA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GSGCGN]	0.1364	$\mu\text{mol/L}$
[TCISGLICGN]	0.1782	$\mu\text{mol/L}$	[GGCA]	0.0041	$\mu\text{mol/L}$
[TCISGLIOX]	0.8228	$\mu\text{mol/L}$	[GGCN]	0.0021	$\mu\text{mol/L}$
[TCISGLICGOX]	0.1771	$\mu\text{mol/L}$	[TOTALPROTA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GCLA]	0.0453	$\mu\text{mol/L}$	[TOTALPROTN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GCLN]	0.0468	$\mu\text{mol/L}$	[LOOA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GCLGCA]	0.08716	$\mu\text{mol/L}$	[LOON]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GCLGCN]	0.5465	$\mu\text{mol/L}$	[TGA]	9.9276	$\mu\text{mol/L}$
[TRXRPA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TGN]	9.9276	$\mu\text{mol/L}$
[TRXRPN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GCLGA]	1.0430	$\mu\text{mol/L}$
[NADPHA]	36.1724	$\mu\text{mol/L}$	[GCLGN]	0.6565	$\mu\text{mol/L}$
[NADPHN]	36.1724	$\mu\text{mol/L}$	[GSSGN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[PHA]	36.1724	$\mu\text{mol/L}$	[GRA]	10	$\mu\text{mol/L}$
[PHN]	36.1724	$\mu\text{mol/L}$	[GRN]	10	$\mu\text{mol/L}$
[TRXRGA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GRGA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[TRXRGN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GRGN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[PXA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GRXAAA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[PXN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[GRXAAN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GPXPA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TRXAAA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GPXPN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TRXAAN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[RLA]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TRXRTA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[RLN]	0	$\mu\text{mol/L}$	[TRXRTN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GSA]	0.7825	$\mu\text{mol/L}$	[TRXOXA]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GSN]	0.8635	$\mu\text{mol/L}$	[TRXOXN]	0	$\mu\text{mol/L}$
[GSGCGA]	0.2174	$\mu\text{mol/L}$	[GLA]	5667.2258	$\mu\text{mol/L}$

Tabela 7.4 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
k_1	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{1.1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
k_2	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{1.2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
k_3	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{2.1}$	$2.5 \mu\text{mol/s}$
k_4	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{2.2}$	$2.5 \mu\text{mol/s}$
k_5	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$r_{3.1}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
k_6	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{3.2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
k_7	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{4.1}$	$1 \mu\text{mol/s}$
k_8	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$r_{4.2}$	$1 \mu\text{mol/s}$
k_9	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$r_{5.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
k_{10}	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{5.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$k_{11.1}$	$4 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$r_{6.1}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$k_{11.2}$	$4.3 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$r_{6.2}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$k_{12.1}$	$2.5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$r_{7.1}$	$2 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$k_{12.2}$	$2.53 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$r_{7.2}$	$2 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$k_{13.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{8.1}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$k_{13.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{8.2}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$k_{14.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{9.1}$	$2 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$k_{14.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{9.2}$	$2 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
k_{15}	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$r_{10.1}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
k_{16}	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$r_{10.2}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$k_{17.1}$	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{11.1}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$k_{17.2}$	$1 \mu\text{mol/s}$	$r_{11.2}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$k_{18.1}$	$2 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$r_{12.1}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$k_{18.2}$	$2 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$r_{12.2}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$k_{19.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$r_{13.1}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$k_{19.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$r_{13.2}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
k_{20}	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$r_{14.1}$	$1 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
k_{21}	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$r_{14.2}$	$1 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
k_{22}	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$r_{15.1}$	$2 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
$k_{23.1}$	$2.5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{15.2}$	$2 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
$k_{23.2}$	$2.53 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{16.1}$	$5 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
$k_{24.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{16.2}$	$5 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
$k_{24.2}$	$1.3 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$r_{17.1}$	$2.5 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
$k_{25.1}$	$2.5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$r_{17.2}$	$2.5 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
$k_{25.2}$	$2.53 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$r_{18.1}$	$1.9 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$k_{26.1}$	$1 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$	$r_{18.2}$	$1.93 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$k_{26.2}$	$1.3 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$	$r_{19.1}$	$1 \times 10^{-9} \mu\text{mol/s}$
$k_{27.1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$r_{19.2}$	$1 \times 10^{-9} \mu\text{mol/s}$
$k_{27.2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$r_{20.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$k_{28.1}$	$2 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$r_{20.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$k_{28.2}$	$2 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$r_{21.1}$	$2 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$k_{29.1}$	$2 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$r_{21.2}$	$2 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$k_{29.2}$	$2 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$r_{22.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$k_{30.1}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$r_{22.2}$	$1.3 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$k_{30.2}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$r_{23.1}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$

Tabela 7.5 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
$r_{23.2}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$l_{16.1}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$r_{24.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{16.2}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$r_{24.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{17.1}$	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$r_{25.1}$	$2.5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$l_{17.2}$	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$r_{25.2}$	$2.53 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$l_{18.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$r_{26.1}$	$1.25 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$l_{18.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$r_{26.2}$	$1.253 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$l_{19.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$r_{27.1}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$l_{19.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$r_{27.2}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$l_{20.1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$r_{28.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{20.2}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$r_{28.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{21.1}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$r_{29.1}$	$2.5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$l_{21.2}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$r_{29.2}$	$2.5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$l_{22.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$r_{30.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{22.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$r_{30.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{23.1}$	$1 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$l_{1.1}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$l_{23.2}$	$1 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$l_{1.2}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$l_{24.1}$	$9 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$l_{2.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{24.2}$	$9.07 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$l_{2.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{25.1}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$l_{3.1}$	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$l_{25.2}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$l_{3.2}$	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$l_{26.1}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$l_{4.1}$	$5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$l_{26.2}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$l_{4.2}$	$5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$l_{27.1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$l_{5.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{27.2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$l_{5.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{28.1}$	$7.5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$l_{6.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{28.2}$	$7.5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$l_{6.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{29.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{7.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{29.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{7.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{30.1}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$l_{8.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$l_{30.2}$	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$l_{8.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$u_{1.1}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$l_{9.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$u_{1.2}$	$2 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$l_{9.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$u_{2.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{10.1}$	$5 \mu\text{mol/s}$	$u_{2.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{10.2}$	$5 \mu\text{mol/s}$	$u_{3.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{11.1}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$u_{3.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{11.2}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$u_{4.1}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$l_{12.1}$	$2.5 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$u_{4.2}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$l_{12.2}$	$2.5 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$u_{5.1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$l_{13.1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$u_{5.2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$l_{13.2}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$u_{6.1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$l_{14.1}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$u_{6.2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$l_{14.2}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$u_{7.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{15.1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$u_{7.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$l_{15.2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$u_{8.1}$	$5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$

Tabela 7.6 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
$u_{8,2}$	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	$m_{3,1}$	$2 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$u_{9,1}$	$2 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{3,2}$	$2 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$u_{9,2}$	$2 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{4,1}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$u_{10,1}$	$5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$m_{4,2}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$u_{10,2}$	$5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$m_{5,1}$	$1.05 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$u_{11,1}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$m_{5,2}$	$1.05 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$u_{11,2}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$m_{6,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{12,1}$	$5 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$m_{6,2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{12,2}$	$5 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$m_{7,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{13,1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$m_{7,2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{13,2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	$m_{8,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{14,1}$	$2 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$m_{8,2}$	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{14,2}$	$2 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$m_{9,1}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$u_{15,1}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$m_{9,2}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$u_{15,2}$	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$m_{10,1}$	$5 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$u_{16,1}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{10,2}$	$5 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$
$u_{16,2}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{11,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{17,1}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{11,2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{17,2}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{12,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{18,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$m_{12,2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{18,2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$m_{13,1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$u_{19,1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$m_{13,2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$u_{19,2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$m_{14,1}$	$2.5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{20,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$m_{14,2}$	$2.5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{20,2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$m_{15,1}$	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$u_{21,1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$m_{15,2}$	$5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$u_{21,2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	$m_{16,1}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$u_{22,1}$	$5 \mu\text{mol/s}$	$m_{16,2}$	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$u_{22,2}$	$5 \mu\text{mol/s}$	$m_{17,1}$	$7.5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$u_{23,1}$	$5 \mu\text{mol/s}$	$m_{17,2}$	$7.5 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
$u_{23,2}$	$5 \mu\text{mol/s}$	$m_{18,1}$	$1.25 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$u_{24,1}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{18,2}$	$1.25 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
$u_{24,2}$	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$m_{19,1}$	$3 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{25,1}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$m_{19,2}$	$3 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{25,2}$	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	$m_{20,1}$	$1.5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{26,1}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$m_{20,2}$	$1.5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$u_{26,2}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	m_{21}	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$u_{27,1}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	m_{22}	$1.93 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$u_{27,2}$	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	m_{23}	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
u_{28}	$5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	m_{24}	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
u_{29}	$1 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$	m_{25}	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
u_{30}	$8.35 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	m_{26}	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$m_{1,1}$	$7.5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	m_{27}	$2 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$m_{1,2}$	$7.5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	m_{28}	$1 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$
$m_{2,1}$	$5 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	m_{29}	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
$m_{2,2}$	$5 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	m_{30}	$5 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$

Tabela 7.7 – Valores dos Parâmetros Adotados nos Testes Numéricos.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
p_1	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	p_{16}	$2 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
p_2	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	p_{17}	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
$p_{3.1}$	$2.5 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$	p_{18}	$1 \mu\text{mol/s}$
$p_{3.2}$	$2.5 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$	p_{19}	$1 \times 10^{-7} \mu\text{mol/s}$
$p_{4.1}$	$2.5 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	p_{20}	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$p_{4.2}$	$2.5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	p_{21}	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$p_{5.1}$	$1.93 \times 10^{-9} \mu\text{mol/s}$	p_{22}	$1 \times 10^{-5} \mu\text{mol/s}$
$p_{5.2}$	$1 \times 10^{-10} \mu\text{mol/s}$	p_{23}	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$
p_6	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	p_{24}	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
p_7	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	p_{25}	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
p_8	$1 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$	p_{26}	$4 \times 10^{-1} \mu\text{mol/s}$
p_9	$5 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	p_{27}	$5 \times 10^{-2} \mu\text{mol/s}$
p_{10}	$1 \times 10^{-6} \mu\text{mol/s}$	$n_{1.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
p_{11}	$5 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$n_{1.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
p_{12}	$1.93 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$	$n_{2.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
p_{13}	$2 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$n_{2.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
p_{14}	$4.05 \times 10^{-4} \mu\text{mol/s}$	$n_{3.1}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$
p_{15}	$2.5 \times 10^{-8} \mu\text{mol/s}$	$n_{3.2}$	$1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/s}$