

Statistical Physics Applied to Physiology: Lung, Complex fluids and Cell

Adriano M. Alencar, Ph.D.

Department of Pathology
University of São Paulo



August 21, 2008

Mapa de Colaboração

Physics

Prof. H. Eugene Stanley, Boston University

Physiology

Prof. Bela Suki, Boston University

Prof. Jeffrey J. Fredberg, Harvard

Mapa de Colaboração

Physics

Prof. H. Eugene Stanley, Boston University

Arnab Majumdar, Boston University

Prof. Sergey V. Buldyrev, Yeshiva University

Prof. James P. Butler, Harvard

Physiology

Prof. Bela Suki, Boston University

Prof. Dimitrije Stamenovic, Boston University

Prof. Zoltan Hantos, University of Szeged Hungary

Serboljub M. Mijailovich, Harvard

Prof. Jeffrey J. Fredberg, Harvard

Novas Colaborações

Henrique T. Moriya, Politécnica - USP

Mariangela Macchione, Patologia - FMUSP

Paulo Biselli, MD, Hospital Universitario - USP

Prof. Paulo H. Saldiva, Patologia - FMUSP

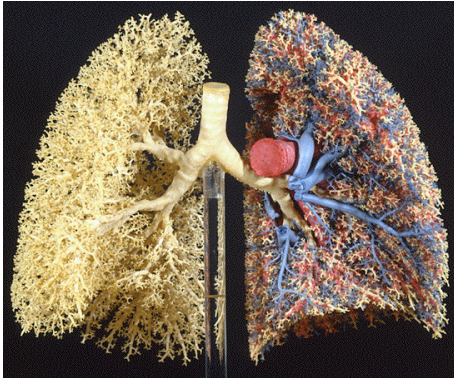
Prof. Walter Zin, Biofísica - UFRJ

Linhas Gerais da Apresentação

- 1 **Introdução**
 - Pulmão & Fluidos
 - Músculo Liso
 - Perguntas
- 2 **Macroscópico - Sons & P-V**
 - Visão Geral
 - Resultados (Crackles - Amplitude)
 - Resultados (Crackles - Intervalo Temporal)
 - Resultados (Instabilidade na curva P-V)
- 3 **Mesoscópico - Membrana líquida**
 - Introdução
 - Modelo
 - Resultados
- 4 **Novas direções**
 - Fluidos complexo
 - Reologia

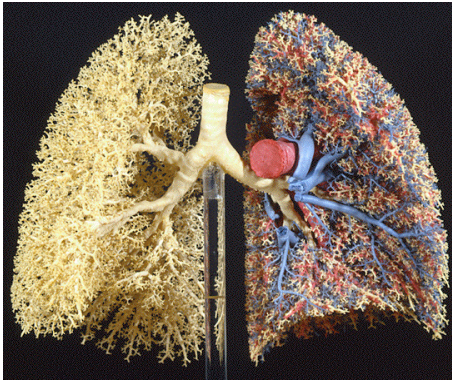
Estrutura do Orgão

Uma estrutura de **árvore**

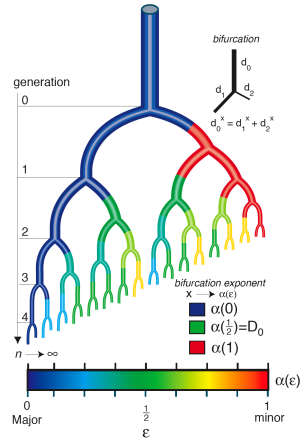


Estrutura do Órgão

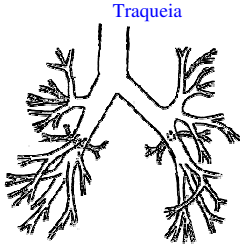
Uma estrutura de árvore

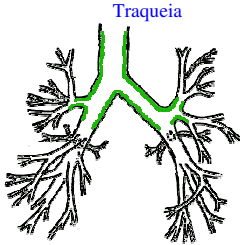


Cayley Tree

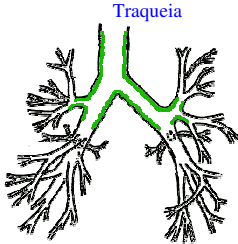


Fluidos pulmonares

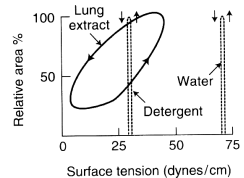
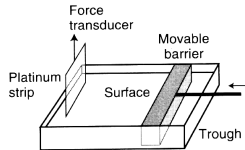




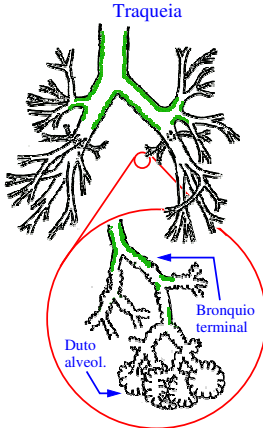
Fluidos pulmonares



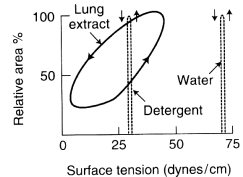
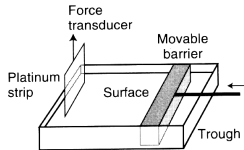
O Pulmão é revestido por um **fluido complexo**, Sufactante



Fluidos pulmonares

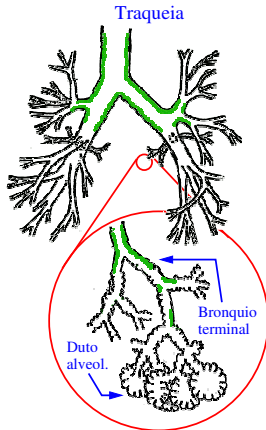


O Pulmão é revestido por um **fluido complexo**, Sufactante

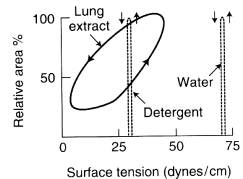
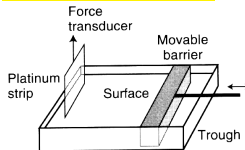


As trocas gasosas acontecem nos alvéolos, folhas;

Fluidos pulmonares



O Pulmão é revestido por um **fluido complexo**, Sufactante

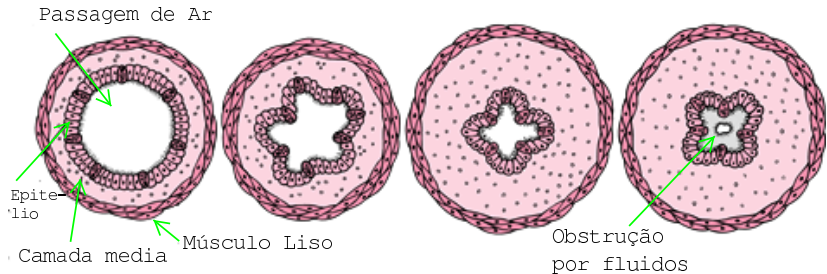


As trocas gasosas acontecem nos alvéolos, **folhas**;

Obstruções são frequentes em doenças (pneumonia, asma etc);

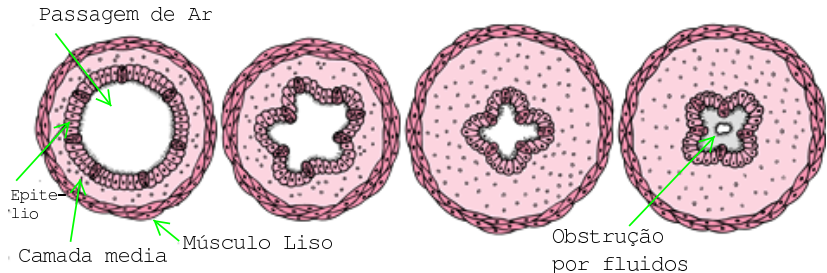
Tecido da via aerea

Corte transversal de vias aéreas (normal) → (inflamada)



Tecido da via aerea

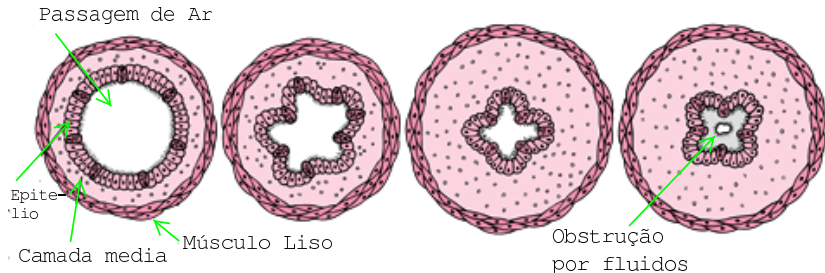
Corte transversal de vias aéreas (normal) → (inflamada)



O músculo liso possui uma característica vital para regular as vias aéreas:

Tecido da via aerea

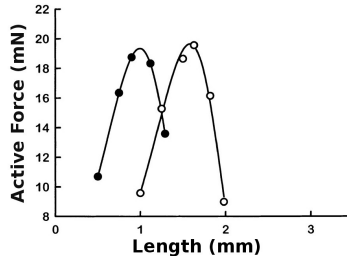
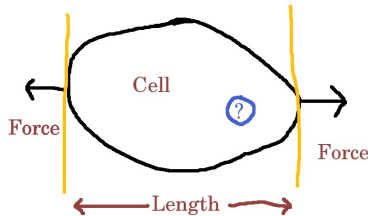
Corte transversal de vias aéreas (normal) → (inflamada)



O músculo liso possui uma característica vital para regular as vias aéreas:

Adaptação de tensão

Adaptação de comprimento



O músculo liso se adapta a novas “configurações”

[1] Wang et al., J. Apply. Physiology (2001)

Resumo

- (MACRO) Quais as relações entre a estrutura “Cayley Tree” do pulmão e sua dinâmica?

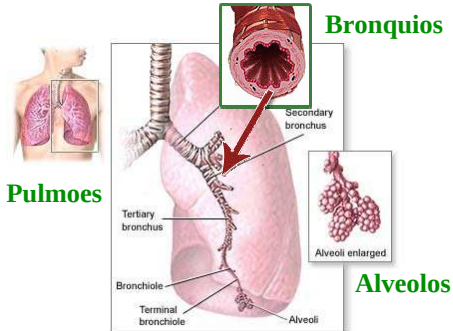
Resumo

- (MACRO) Quais as relações entre a estrutura “Cayley Tree” do pulmão e sua dinâmica?
- (MESO) Como o fluido pulmonar afeta a dinâmica respiratória?

Resumo

- (MACRO) Quais as relações entre a estrutura “Cayley Tree” do pulmão e sua dinâmica?
- (MESO) Como o fluido pulmonar afeta a dinâmica respiratória?
- (MICRO) Como características celulares afetam o todo?

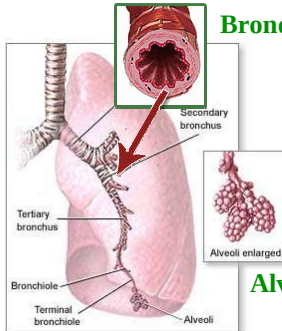
Laboratório de Escalas Múltiplas



Laboratório de Escalas Múltiplas



Pulmoes



Bronquios

Alveolos

Macro - Pulmão

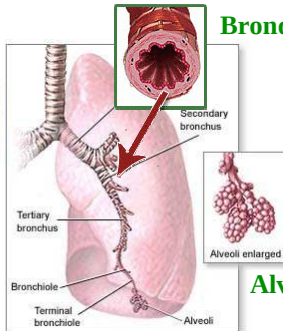
Mecânica, $P \times V$

Acústica, Crepitação

Laboratório de Escalas Múltiplas



Pulmoes



Bronquios

Alveolos

Macro - Pulmão

Mecânica, $P \times V$

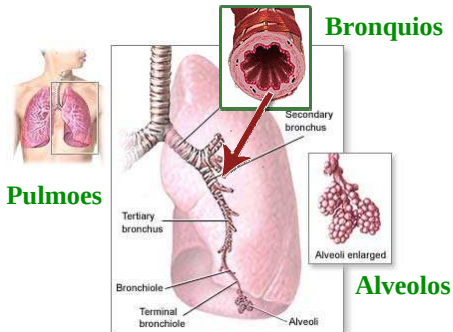
Acústica, Crepitação

Meso - Fluidos Pulmonares

Tensão Superficial, Surfactante

Colapso de Vias Aéreas

Laboratório de Escalas Múltiplas



Macro - Pulmão

Mecânica, PxV
Acústica, Crepitação

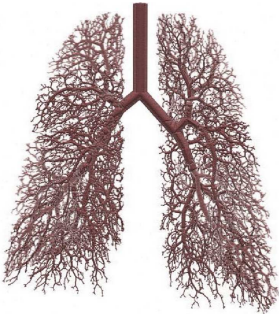
Meso - Fluidos Pulmonares

Tensão Superficial, Surfactante
Colapso de Vias Aéreas

Micro - Célula

Termodinâmica
Reologia

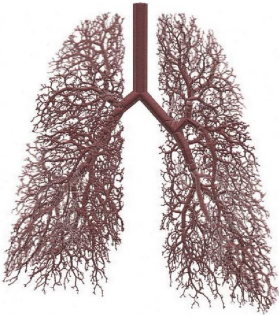
Obstrução de vias aéreas



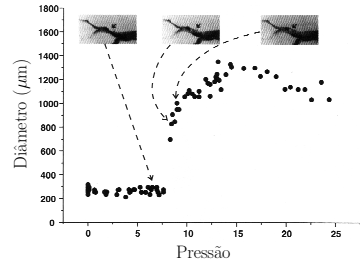
- 1 Qualquer obstrução em um ramo, afeta toda a **hierarquia** abaixo;

[2] Kitaoka, J. Appl. Physiol. (1997)

Obstrução de vias aéreas



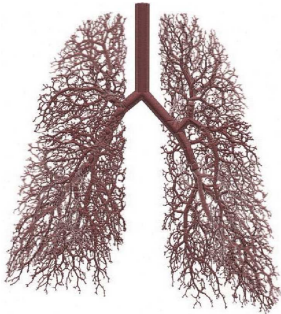
- 1 Qualquer obstrução em um ramo, afeta toda a **hierarquia** abaixo;
- 2 existe um limiar $P_{i,j}$ de reabertura



[2] Kitaoka, J. Appl. Physiol. (1997)

[3] Naureckas, J. Appl. Physiol. (1994)

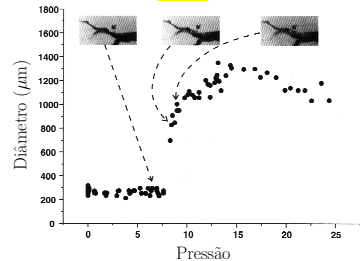
Obstrução de vias aéreas



[2] Kitaoka, J. Appl. Physiol. (1997)

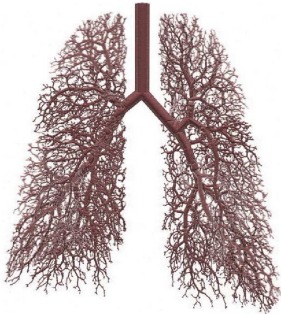
[3] Naureckas, J. Appl. Physiol.
(1994)

- 1 Qualquer obstrução em um ramo, afeta toda a **hierarquia** abaixo;
- 2 existe um limiar $P_{i,j}$ de reabertura

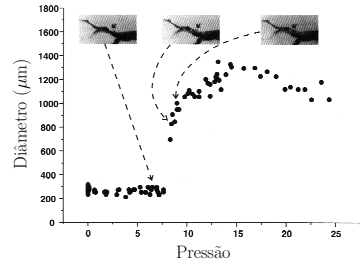


- 3 o que acontece se $P_{i,j} = \text{Rand}(0,1)$?

Obstrução de vias aéreas



- 1 Qualquer obstrução em um ramo, afeta toda a **hierarquia** abaixo;
- 2 existe um limiar $P_{i,j}$ de reabertura

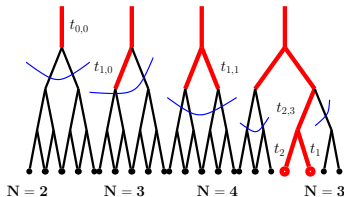


- 3 o que acontece se $P_{i,j} = \text{Rand}(0,1)$?
- 4 **avalanches** [4]

- [2] Kitaoka, J. Appl. Physiol. (1997)
[3] Naureckas, J. Appl. Physiol. (1994)
[4] Suki, Nature (1994)

Reabertura individual

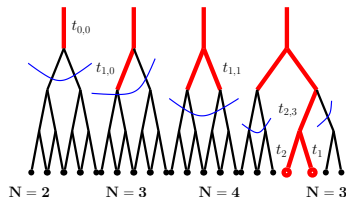
Durante a inflação a pressão $P(t)$ na traqueia (raiz) é incrementada



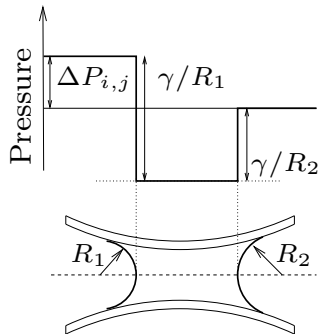
1 Para cada reabertura...

Reabertura individual

Durante a inflação a pressão $P(t)$ na traqueia (raiz) é incrementada

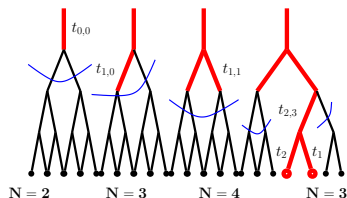


2 uma “explosão” (crackle)

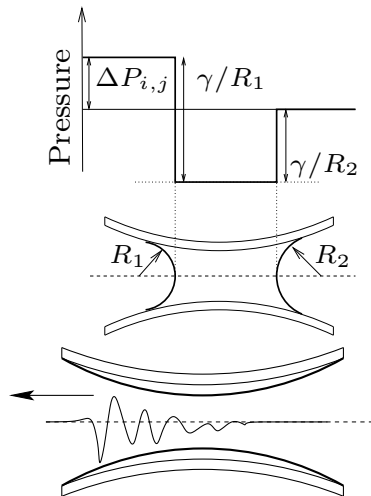


Reabertura individual

Durante a inflação a pressão $P(t)$ na traqueia (raiz) é incrementada

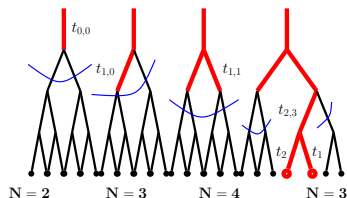


2 uma “explosão” (crackle)

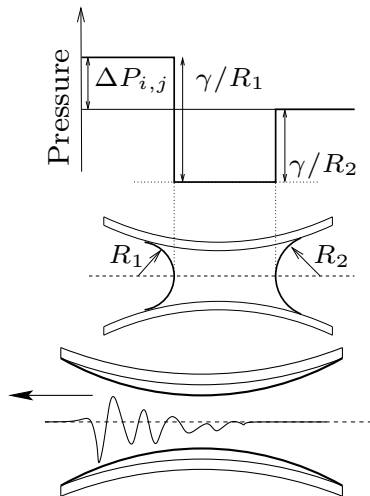


Reabertura individual

Durante a inflação a pressão $P(t)$ na traqueia (raiz) é incrementada

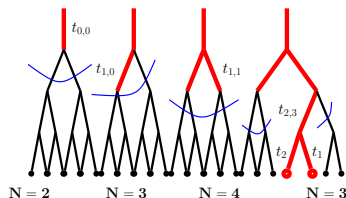


- 2 uma “explosão” (crackle)
- 3 instabilidades na curva $P \times V$

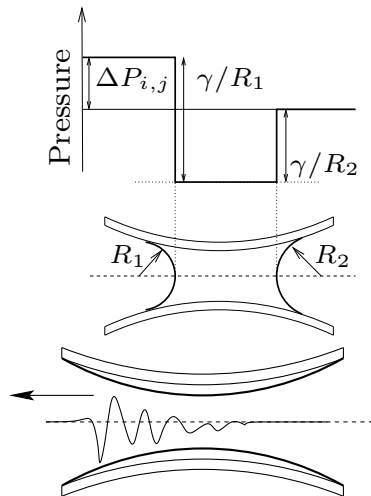


Reabertura individual

Durante a inflação a pressão $P(t)$ na traqueia (raiz) é incrementada

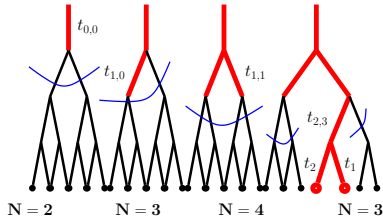


- ② uma “explosão” (crackle)
- ③ instabilidades na curva $P \times V$
- ④ As duas grandezas acima são mensuráveis



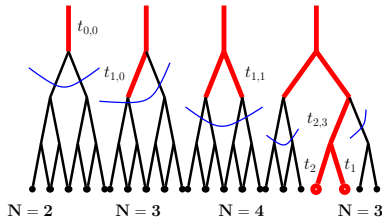
Conecção - Crackle & PxV

$$P_{(i,j)} = \eta$$



Conecção - Crackle & PxV

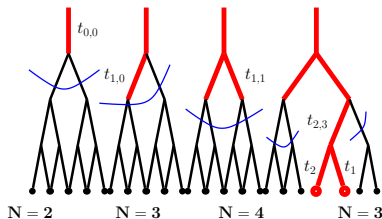
$$P_{(i,j)} = \eta$$



- se $P_{(i,j)} < P(t)$, esse ramo é recrutado (aberto)

Conecção - Crackle & PxV

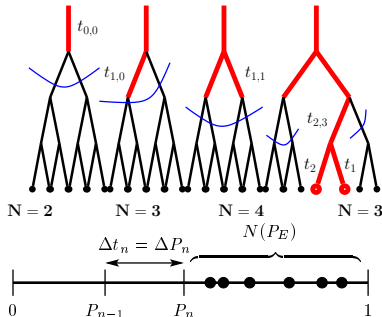
$$P_{(i,j)} = \eta$$



- se $P_{(i,j)} < P(t)$, esse ramo é recrutado (aberto)
- cada ramo recrutado, dois novos ramos a,b, “aparecem”

Conecção - Crackle & PxV

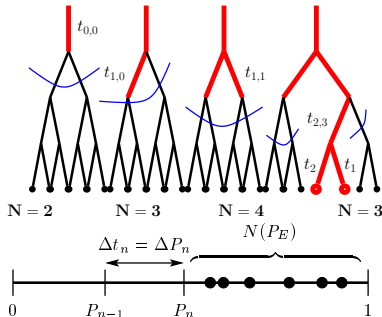
$$P_{(i,j)} = \eta$$



- se $P_{(i,j)} < P(t)$, esse ramo é recrutado (aberto)
- cada ramo recrutado, dois novos ramos a,b, “aparecem”
- se P_a ou $P_b < P(t)$ esses ramos também abrem definindo uma **avalanche**

Conecção - Crackle & PxV

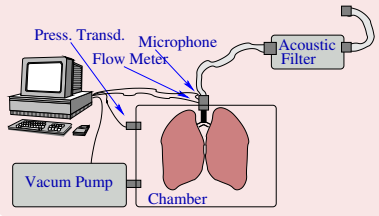
$$P_{(i,j)} = \eta$$



- se $P_{(i,j)} < P(t)$, esse ramo é recrutado (aberto)
- cada ramo recrutado, dois novos ramos a,b, “aparecem”
- se P_a ou $P_b < P(t)$ esses ramos também abrem definindo uma **avalanche**
- até atingir os alvéolos (folhas)

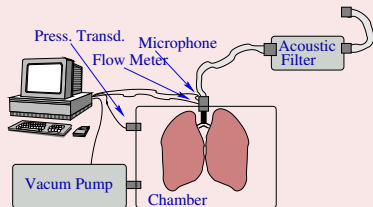
Experimentos

Setup

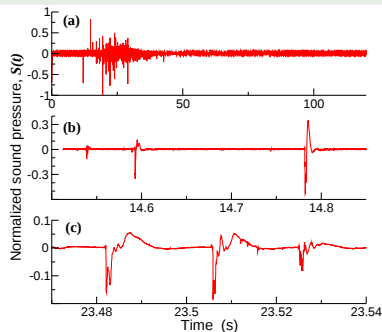


Experimentos

Setup

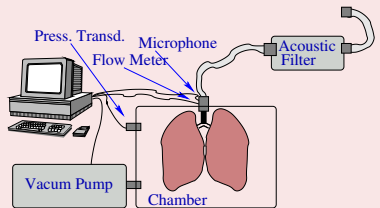


Sons durante a inflação (Crackles)

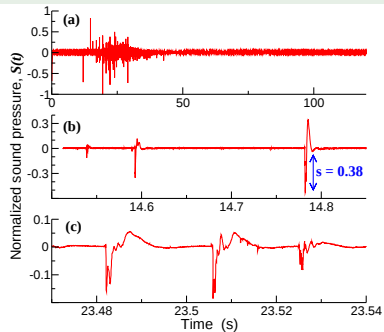


Experimentos

Setup



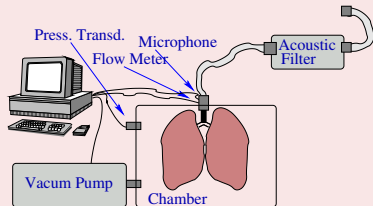
Sons durante a inflação (Crackles)



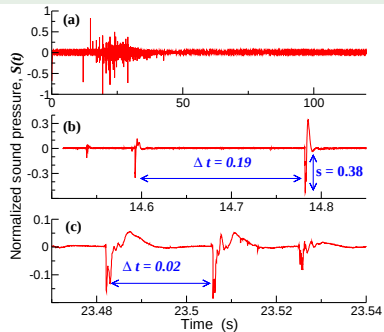
[5] Alencar et al., Phys. Rev. E (1998)

Experimentos

Setup



Sons durante a inflação (Crackles)

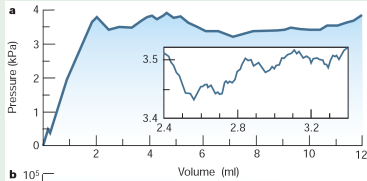


[5] Alencar et al., Phys. Rev. E (1998)

[6] Alencar et al., Phys. Rev. Lett. (2001)

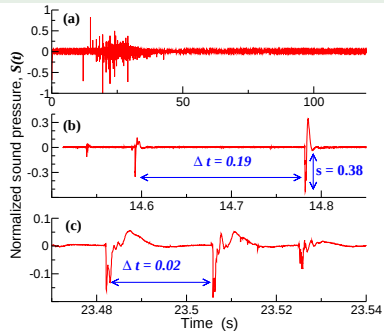
Experimentos

Curva P-V



[7] Alencar et al., Nature (2002)

Sons durante a inflação (Crackles)

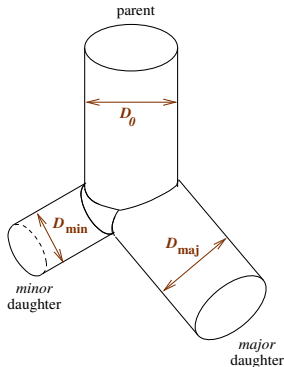


[5] Alencar et al., Phys. Rev. E (1998)

[6] Alencar et al., Phys. Rev. Lett. (2001)

Amplitude das explosões

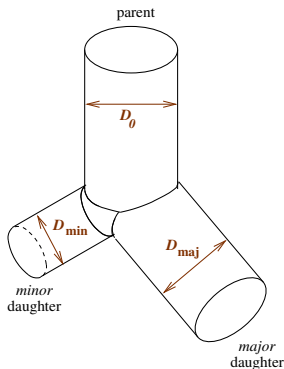
$$D_0^\beta = D_{\min}^\beta + D_{\max}^\beta$$



Amplitude das explosões

Sons são atenuados a cada bifurcação:

$$D_0^\beta = D_{\min}^\beta + D_{\text{maj}}^\beta$$

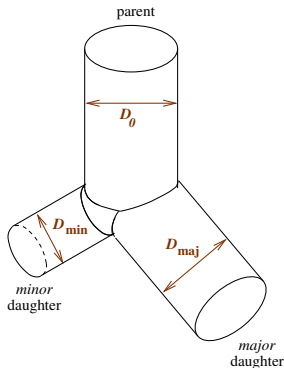


$$s_i = \frac{2A_i}{A_i + A_{\min} + A_{\text{maj}}} s_m = b_i s_m$$

Amplitude das explosões

Sons são atenuados a cada bifurcação:

$$D_0^\beta = D_{\min}^\beta + D_{\text{maj}}^\beta$$



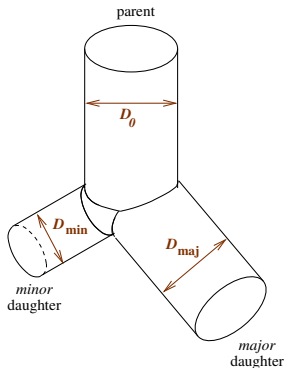
$$s_i = \frac{2A_i}{A_i + A_{\min} + A_{\text{maj}}} s_m = b_i s_m$$

Resultado analítico

Amplitude das explosões

Sons são atenuados a cada bifurcação:

$$D_0^\beta = D_{\min}^\beta + D_{\text{maj}}^\beta$$



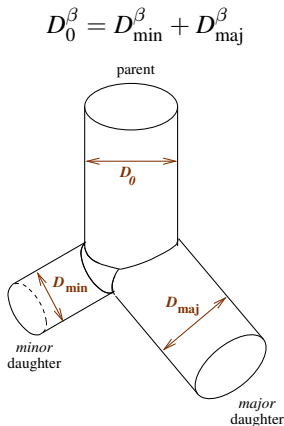
$M \rightarrow$ Número de gerações

$$s_i = \frac{2A_i}{A_i + A_{\min} + A_{\text{maj}}} s_m = b_i s_m$$

Resultado analítico

$$\Pi(s) = \frac{1}{b^M} f\left(\frac{s}{b^M}\right)$$

Amplitude das explosões



$M \rightarrow$ Número de gerações

Sons são atenuados a cada bifurcação:

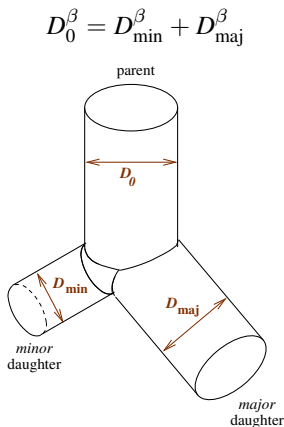
$$s_i = \frac{2A_i}{A_i + A_{\min} + A_{\text{maj}}} s_m = b_i s_m$$

Resultado analítico

$$\Pi(s) = \frac{1}{b^M} f\left(\frac{s}{b^M}\right)$$

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha-1} & \text{se } x < 1; \\ \frac{x^{-\alpha}}{\alpha-1} & \text{de outra forma.} \end{cases}$$

Amplitude das explosões



$M \rightarrow$ Número de gerações

Sons são atenuados a cada bifurcação:

$$s_i = \frac{2A_i}{A_i + A_{\min} + A_{\text{maj}}} s_m = b_i s_m$$

Resultado analítico

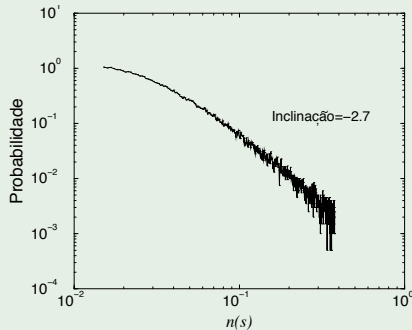
$$\Pi(s) = \frac{1}{b^M} f\left(\frac{s}{b^M}\right)$$

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{\alpha-1} & \text{se } x < 1; \\ \frac{x^{-\alpha}}{\alpha-1} & \text{de outra forma.} \end{cases}$$

$$\alpha = \frac{\ln(2/b)}{\ln(b)}$$

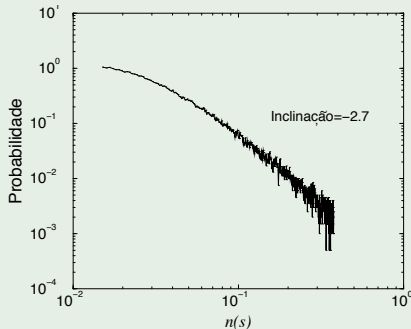
Amplitude das explosões

Resultado Experimental

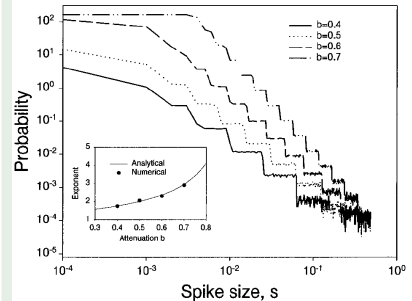


Amplitude das explosões

Resultado Experimental

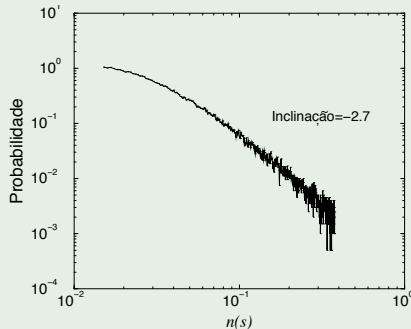


Modelo



Amplitude das explosões

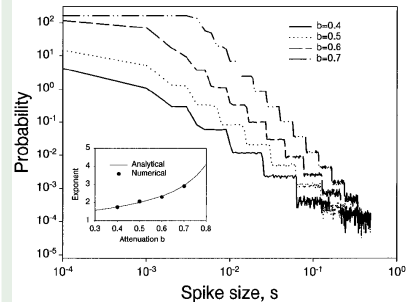
Resultado Experimental



Morfométrico

$$b = 0.62$$

Modelo

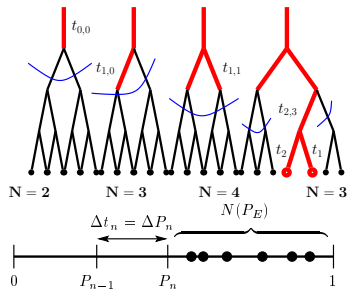


Ajuste

$$M = 15 \text{ e } b = 0.65$$

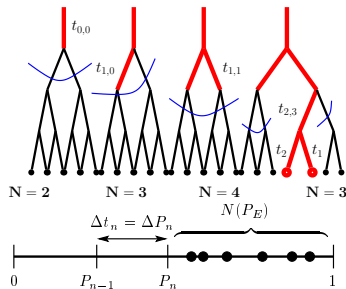
Intervalo temporal

Superfície ativa



Intervalo temporal

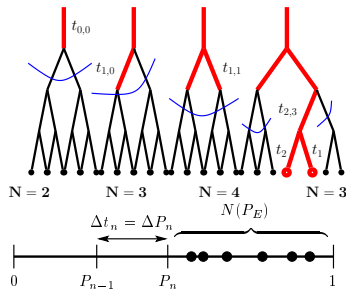
Superfície ativa



$$\Delta t_n = \Delta P_n = \min_{N(P_E)} \{P_{i,j}\}$$

Intervalo temporal

Superfície ativa



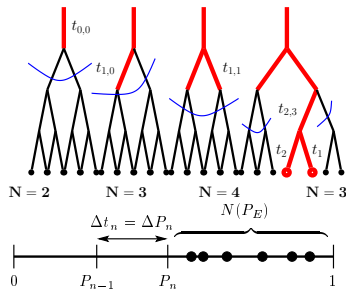
$$\Delta t_n = \Delta P_n = \min_{N(P_E)} \{P_{i,j}\}$$

para $P_{i,j}$ independente e $N \gg 1$

$$\Pi_n(\Delta t_n) = \frac{1}{\Delta t_n} e^{-\Delta t_n / \overline{\Delta t_n}}$$

Intervalo temporal

Superfície ativa



$$\Delta t_n = \Delta P_n = \min_{N(P_E)} \{P_{i,j}\}$$

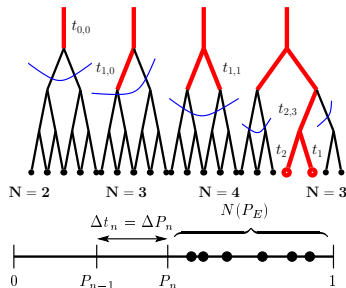
para $P_{i,j}$ independente e $N \gg 1$

$$\Pi_n(\Delta t_n) = \frac{1}{\overline{\Delta t_n}} e^{-\Delta t_n / \overline{\Delta t_n}}$$

onde $\overline{\Delta t_n} = (1 - P_E) / N(P_E)$

Intervalo temporal

Superfície ativa



$$\Delta t_n = \Delta P_n = \min_{N(P_E)} \{P_{i,j}\}$$

para $P_{i,j}$ independente e $N \gg 1$

$$\Pi_n(\Delta t_n) = \frac{1}{\overline{\Delta t_n}} e^{-\Delta t_n / \overline{\Delta t_n}}$$

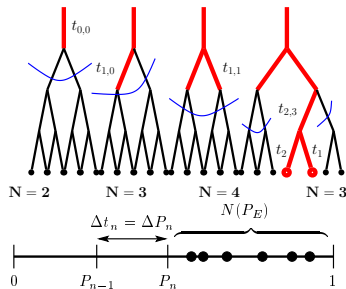
onde $\overline{\Delta t_n} = (1 - P_E) / N(P_E)$

Superfície Ativa

$$\langle N(P_E) \rangle = \frac{(2P_E)^M - 1}{2P_E - 1} (1 - P_E)$$

Intervalo temporal

Superfície ativa



$$\Delta t_n = \Delta P_n = \min_{N(P_E)} \{P_{i,j}\}$$

para $P_{i,j}$ independente e $N \gg 1$

$$\Pi_n(\Delta t_n) = \frac{1}{\Delta t_n} e^{-\Delta t_n / \overline{\Delta t_n}}$$

onde $\overline{\Delta t_n} = (1 - P_E) / N(P_E)$

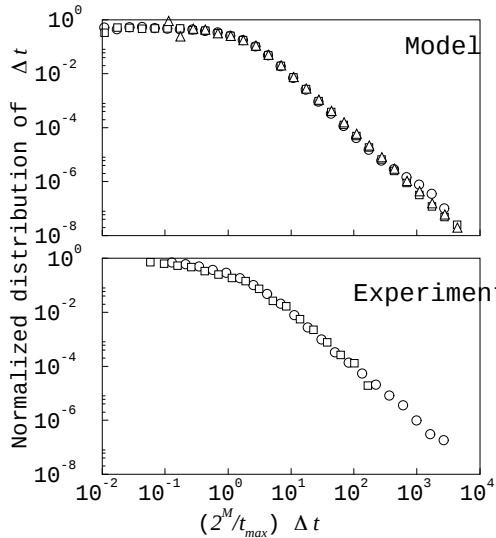
Superfície Ativa

$$\langle N(P_E) \rangle = \frac{(2P_E)^M - 1}{2P_E - 1} (1 - P_E)$$

Intervalo Temporal

$$\Pi(\Delta t) \approx 2^{-M+1} \Delta t^{-2-1/M}$$

Intervalo temporal



Modelo Numérico

M=12 (círculo)

M=16 (quadrado)

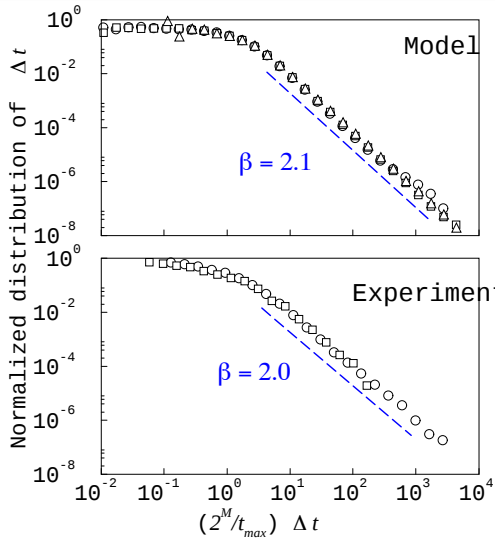
M=20 (triângulo)

Experimento

Tresh 1%, M=14 (circ)

Tresh 8%, M=10 (quad)

Intervalo temporal



Modelo Numérico

M=12 (círculo)

M=16 (quadrado)

M=20 (triângulo)

Experimento

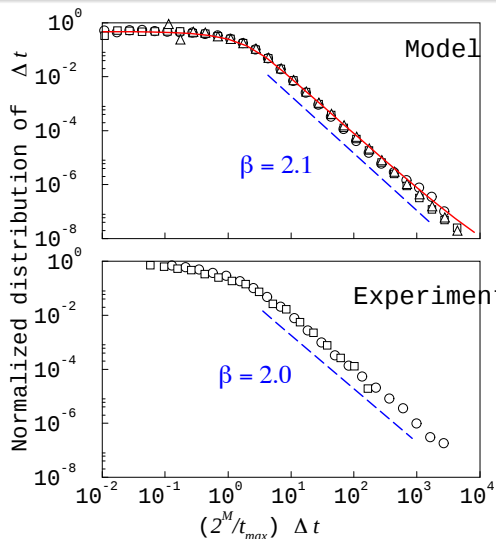
Tresh 1%, M=14 (circ)

Tresh 8%, M=10 (quad)

Intervalo Temporal

$$\Pi(\Delta t) \approx 2^{-M+1} \Delta t^{-2-1/M}$$

Intervalo temporal



Modelo Numérico

M=12 (círculo)
M=16 (quadrado)
M=20 (triângulo)

Experimento

Tresh 1%, M=14 (circ)
Tresh 8%, M=10 (quad)

Intervalo Temporal

$$\Pi(\Delta t) \approx 2^{-M+1} \Delta t^{-2-1/M}$$

Intervalo temporal

Superfície Ativa

$$\langle N(P_E) \rangle = \frac{1 - P_E}{\langle \Delta t_n \rangle}$$

Intervalo temporal

Superfície Ativa

$$\langle N(P_E) \rangle = \frac{1 - P_E}{\langle \Delta t_n \rangle}$$

associado a uma pequena
alteração no modelo

$$P_{i,M} = \frac{C \gamma_{i,M}}{d_i} + \eta,$$

Intervalo temporal

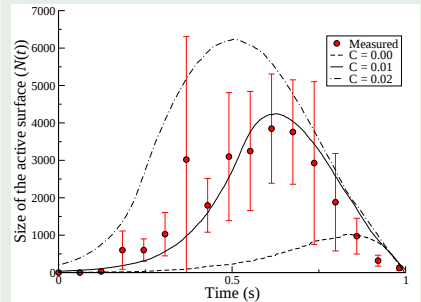
Superfície Ativa

$$\langle N(P_E) \rangle = \frac{1 - P_E}{\langle \Delta t_n \rangle}$$

associado a uma pequena
 alteração no modelo

$$P_{i,M} = \frac{C\gamma_{i,M}}{d_i} + \eta,$$

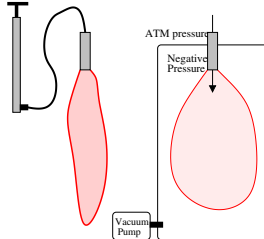
Tensão Superficial



Instabilidade na curva P-V

O que se espera da curva

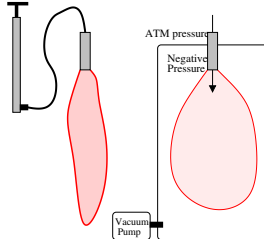
P-V:



Instabilidade na curva PxV

O que se espera da curva

P-V:

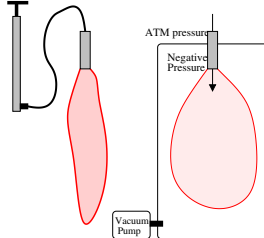


$$E = \frac{dP}{dV} > 0$$

Instabilidade na curva P x V

O que se espera da curva

P-V:



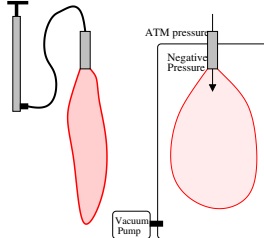
$$E = \frac{dP}{dV} > 0$$

NÃO PARA O PULMÃO

Instabilidade na curva PxV

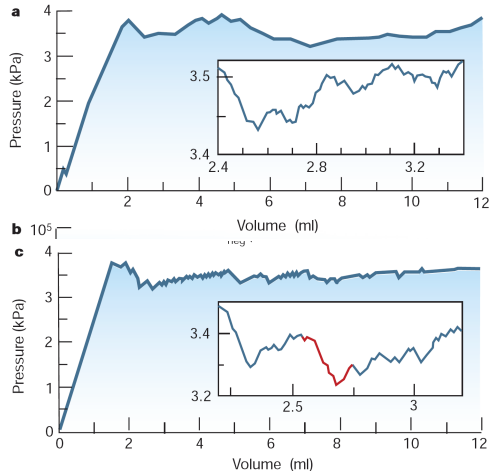
O que se espera da curva

P-V:



$$E = \frac{dP}{dV} > 0$$

NÃO PARA O PULMÃO



[7] Alencar et al., Nature (2002)

Mensagem

- ❶ A árvore pulmonar determina:
 - a intensidade dos sons (atenuação)
 - o intervalo temporal
 - AVALANCHES

Mensagem

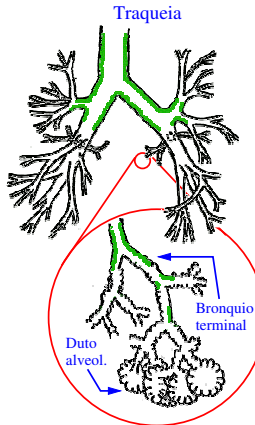
- ① A árvore pulmonar determina:
 - a intensidade dos sons (atenuação)
 - o intervalo temporal
 - AVALANCHES
- ② o fluido que reveste o pulmão determina:
 - reabertura e fechamento
 - a intensidade dos sons (geração)

Mensagem

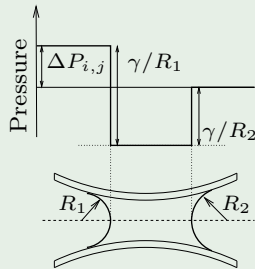
- ① A árvore pulmonar determina:
 - a intensidade dos sons (atenuação)
 - o intervalo temporal
 - AVALANCHES
- ② o fluido que reveste o pulmão determina:
 - reabertura e fechamento
 - a intensidade dos sons (geração)
- ③ entender o fluido que reveste o pulmão é crucial

Membrana Líquida

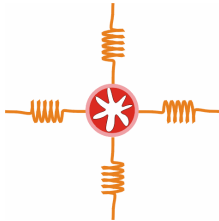
- Como essas membranas se formam?
- Como elas se rompem?
- São estáveis?



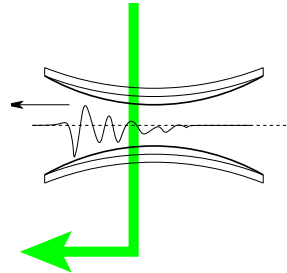
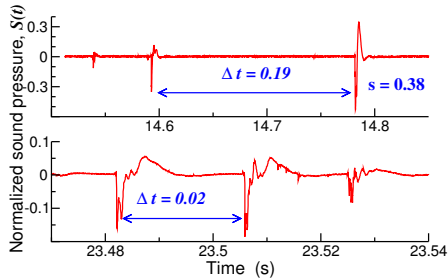
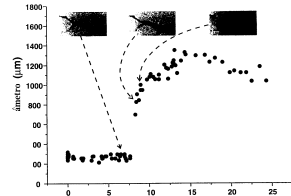
Membrana



Pergunta

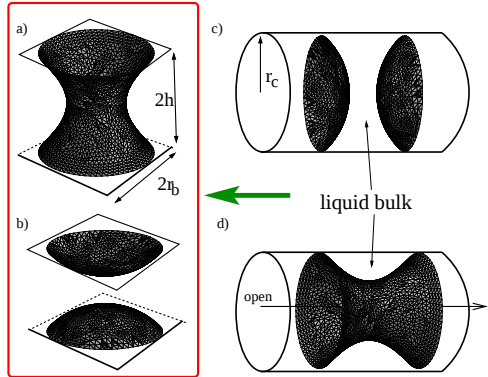


Como
Conectar?



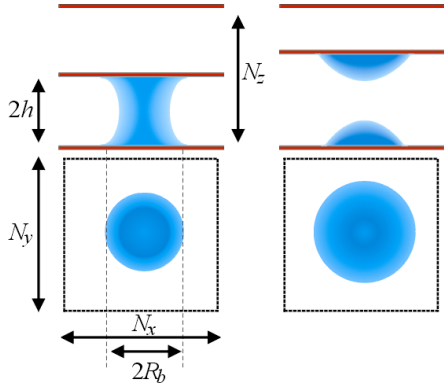
Um começo

- 1 Desenvolver um modelo simplificado;



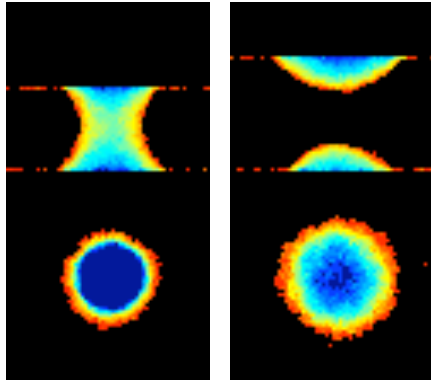
Um começo

- 1 Desenvolver um modelo simplificado;
- 2 Definir o sistema;



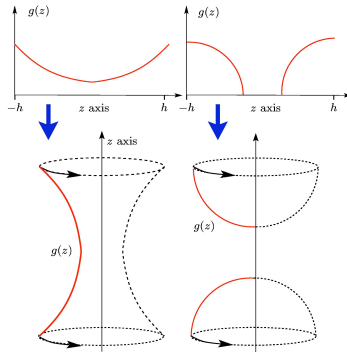
Um começo

- 1 Desenvolver um modelo simplificado;
- 2 Definir o sistema;
- 3 Montar um modelo numérico;



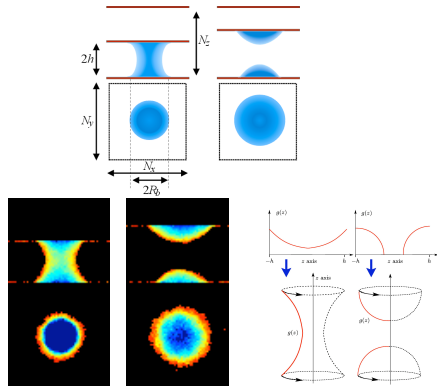
Um começo

- 1 Desenvolver um modelo simplificado;
- 2 Definir o sistema;
- 3 Montar um modelo numérico;
- 4 Resolver analiticamente;



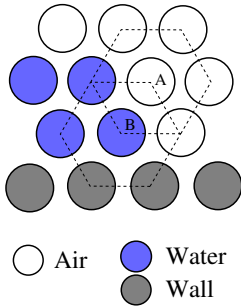
Um começo

- 1 Desenvolver um modelo simplificado;
- 2 Definir o sistema;
- 3 Montar um modelo numérico;
- 4 Resolver analiticamente;
- 5 Comparar e interpretar os resultados;

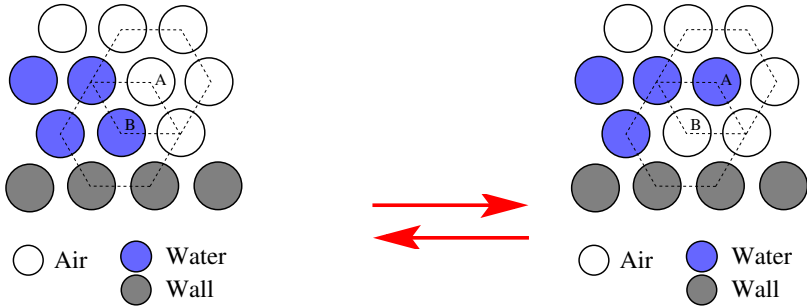


[8] Alencar et al., Phys. Rev. E (2006)

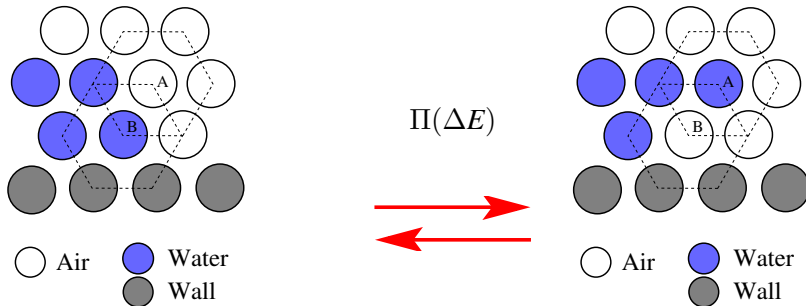
Modelo de Ising-like



Modelo de Ising-like

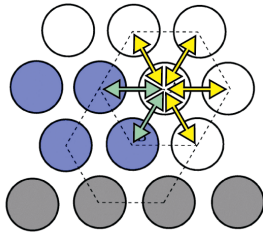


Modelo de Ising-like



$$\Pi(\Delta E) = \begin{cases} 1 & \text{se } \Delta E \leq 0; \\ \exp(-\Delta E/k_B T) & \text{se } \Delta E > 0 \end{cases}$$

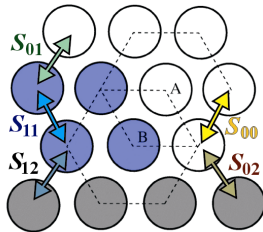
Modelo de Ising-like



① Air ② Water
 ③ Wall

$$E_m = J \sum_{k=0}^n S_{ij}$$

Modelo de Ising-like

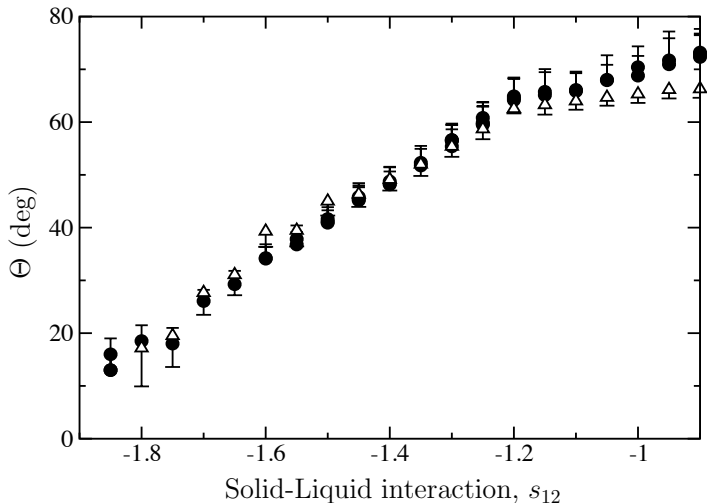


0 Air 1 Water
 2 Wall

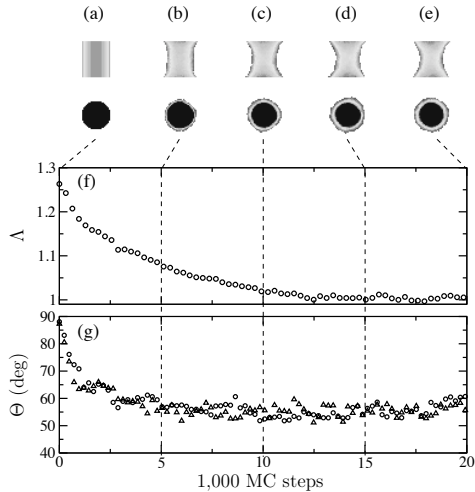
$$E_m = J \sum_{k=0}^n S_{ij}$$

	Gas	Liquid	Solid
Gas	0	-0.02	-0.032
Liquid	-0.02	-1.0	-1.45
Solid	-0.032	-1.45	

Ângulo de Contato



Realização



Ruptura da Membrana Líquida

$$\theta = 35^\circ$$

$$\theta = 50^\circ$$

$$\theta = 65^\circ$$

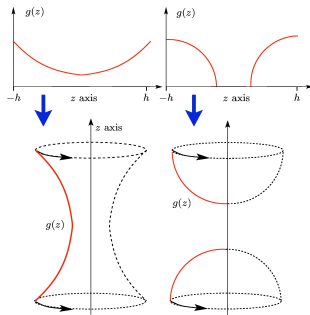
reading...

reading...

reading...

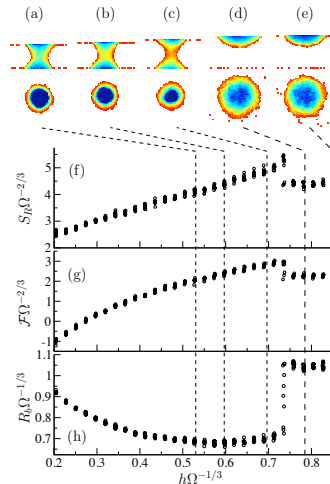
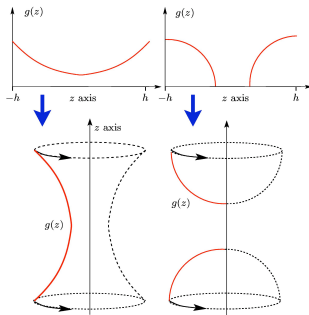
Analítico / Modelo: superfície Delaunay

- Superfície produzida pela rotação de uma curva $\phi(z)$
- curvatura média H deve ser constante



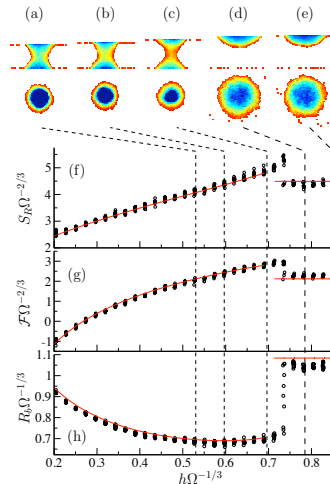
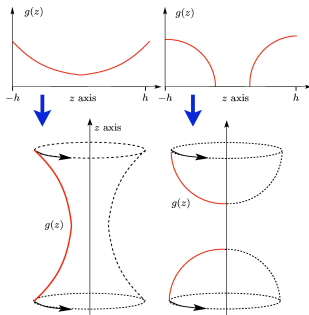
Analítico / Modelo: superfície Delaunay

- Superfície produzida pela rotação de uma curva $\phi(z)$
- curvatura média H deve ser constante

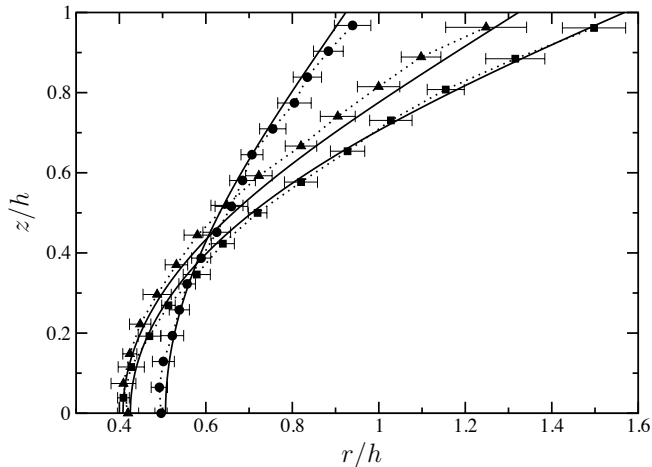


Analítico / Modelo: superfície Delaunay

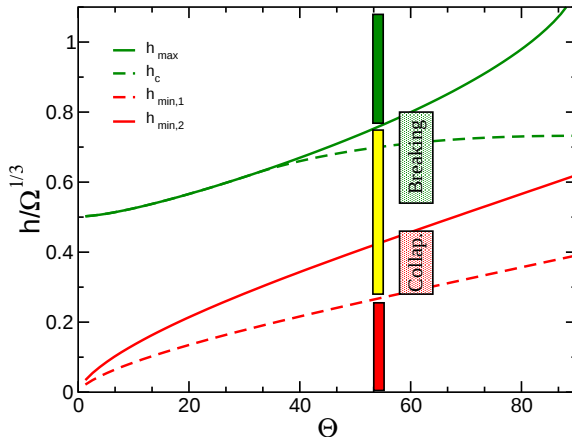
- Superfície produzida pela rotação de uma curva $\phi(z)$
- curvatura média H deve ser constante



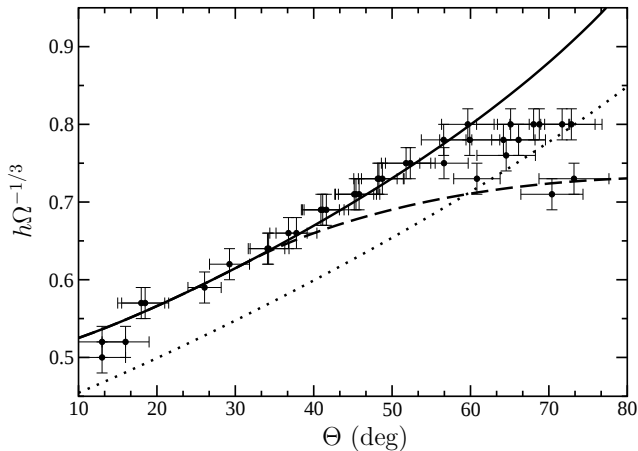
Forma da membrana - P.C. (quadrante)



Analítico: Ruptura



Ruptura x Ângulo de contato



Resumo

Resumo

1 O Modelo numérico é válido

Resumo

- 1 O Modelo numérico é válido
- 2 O Modelo consegue prever os pontos críticos de ruptura

Resumo

- 1 O Modelo numérico é válido
- 2 O Modelo consegue prever os pontos críticos de ruptura
- 3 O Modelo suporta a teoria de $P_{i,j} = \eta$

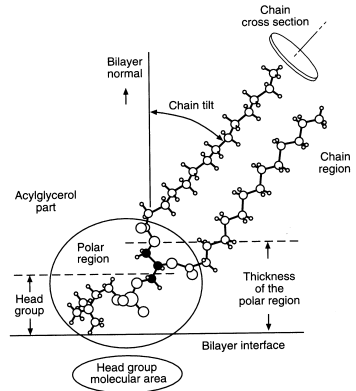
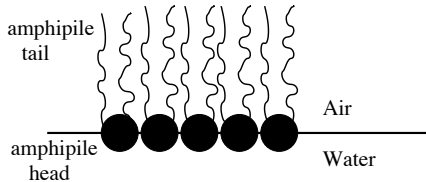
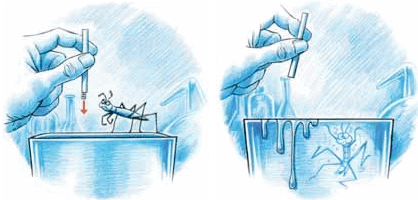
Resumo

- 1 O Modelo numérico é válido
- 2 O Modelo consegue prever os pontos críticos de ruptura
- 3 O Modelo suporta a teoria de $P_{i,j} = \eta$
- 4 Demos um passo importante para o entendimento “básico” da geração dos sons pulmonares;

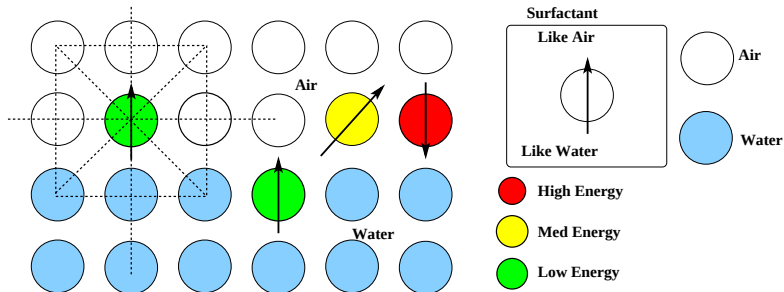
Resumo

- 1 O Modelo numérico é válido
- 2 O Modelo consegue prever os pontos críticos de ruptura
- 3 O Modelo suporta a teoria de $P_{i,j} = \eta$
- 4 Demos um passo importante para o entendimento “básico” da geração dos sons pulmonares;
- 5 e os Surfactantes ???

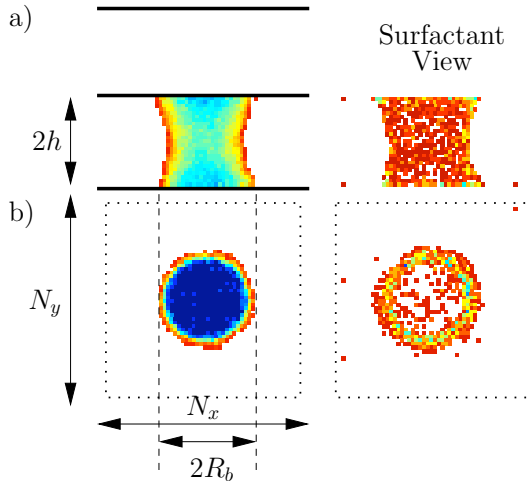
Surfactante



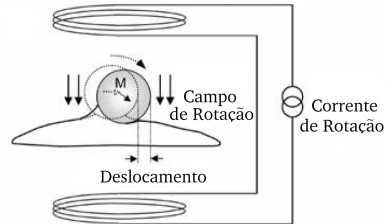
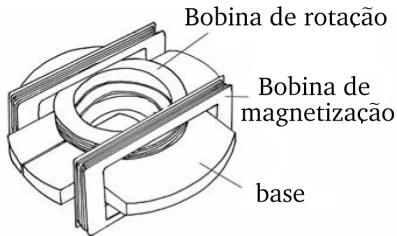
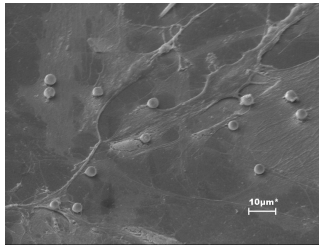
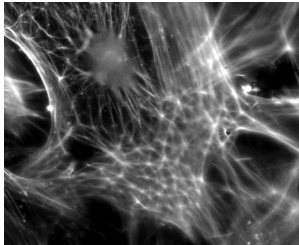
Modelo



Resultados preliminares



Manipulação de micro-esferas magnéticas



Agradecimentos

- **Laboratorio de Poluição Atmosférica - FMUSP**
- **Depart. de Patologia - FMUSP**
- **Depart. Molecular, Integrative and Physiological Sciences - Harvard University**
- **Depart. Física / Bio. Med. Engenharia - Boston University**

