INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)

ENGENHARIA FÍSICA

DA FÍSICA ESTATÍSTICA AOS SISTEMAS COMPLEXOS: UMA INVESTIGAÇÃO DA DINÂMICA DO CÂNCER

PAULINE ALEJANDRA PINTO GARNICA

Foz do Iguaçu
2024

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)

ENGENHARIA FÍSICA

DA FÍSICA ESTATÍSTICA AOS SISTEMAS COMPLEXOS: UMA INVESTIGAÇÃO DA DINÂMICA DO CÂNCER

PAULINE ALEJANDRA PINTO GARNICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Física.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo do Carmo

Foz do Iguaçu
2024

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

PAULINE ALEJANDRA PINTO GARNICA

DA FÍSICA ESTATÍSTICA AOS SISTEMAS COMPLEXOS: UMA INVESTIGAÇÃO DA DINÂMICA DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Engenharia Física.

BANCA EXAMINADORA

_____

Orientador: Prof. Dr. Eduardo do Carmo
UNILA

_____

Prof. Dr. Luciano Calheiros Lapas
(UNILA)

_____

Prof. Dr. Rodrigo Santos da Lapa
(UNILA)

Foz do Iguaçu, 23 de Abril de 2024.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

No estoy aceptando las cosas
que no puedo cambiar,
estoy cambiando las cosas
que no puedo aceptar.
(Angela Davis)

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Eduardo do Carmo pela paciência, dedicação e correções realizadas a este trabalho. Sua experiência, conhecimentos e qualidade humana fizeram mais agradável esta etapa. Agradeço em especial por acreditar em mim e me motivar quando necessitei.

Agradeço aos meus pais Hector e Carolina por abraçar meu sonho e serem parte ativa dele, pelo amor, apoio e acompanhamento durante o processo, sem vocês nada teria sido possível, são os melhores pais do mundo. As minhas irmãs Karen, Manuela e Nicole por tanto carinho, cumplicidade e paciência, ainda estando longe nunca estive sozinha, vocês são a minha motivação diária. Ao meu tio Zahil, obrigada por sempre estar disponível para mim e por acreditar em mim e me apoiar sempre. A minha sobrinha Dahia que sem saber me motiva e ilumina com seu sorriso. Obrigada família!

Agradeço também a Fábio Rodrigues pelo amor, paciência e dedicação desde que me conheceu, você é uma parte fundamental na minha vida, agradeço em especial o apoio e paciência durante a realização deste TCC, obrigada por sempre acreditar em mim e meus sonhos, sempre será meu parceiro de FT.

A Camila Escobar pelo apoio, pelos dias juntas onde só importava conversar e compartilhar tempo, obrigada por ser meu apoio emocional sempre.

A Maira Vera por ser parte deste processo, ainda na distância sempre esteve perto de mim, obrigada pelas ligações infindáveis, por estar comigo no momento mais difícil e me ajudar a seguir em frente.

A Dara Diaz, Elias Vera e Milva Vega, vocês foram uma parte fundamental na minha formação, obrigada por me ouvirem sempre que precisei, por serem meus amigos e confidentes por muitos anos, por nunca me deixarem sozinha e acreditarem em mim, esta conquista também é de vocês.

Aos professores Alana, César, Dáfni, Eduardo A, Johan, Luciano e Raphael por contribuírem na minha formação profissional e pessoal, vocês foram muito importantes neste processo e me ensinaram coisas além do acadêmico. A todos os demais professores que contribuíram, de forma direta ou não na minha educação.

A professora Kathy Arenilla por acreditar em mim por tanto tempo, você é e sempre será minha inspiração, sem você eu não seria engenheira.

Aos meus companheiros de curso e amigos Esdras, Dylan, Fernando, John, graças a vocês esta jornada foi muito mais agradável, obrigada por me acolherem como uma irmã e pelas coisas que aprendi junto a vocês.

A Andres, Diego, Gregory, Olga e Sharon pelos momentos bonitos e divertidos que compartilhamos, obrigada por formar parte desta etapa.

Agradeço à UNILA pela oportunidade de estar aqui, pela educação de qualidade que recebi esses anos, por permitir-me ser a primeira engenheira da minha família. Pelas pessoas que a compõem, por fazer realidade tantos sonhos e dar oportunidades a tantas pessoas.

Obrigada a La Tata porque sei que no céu estará orgulhosa de mim, obrigada pelas coisas que aprendi com você e pelo amor que recebi, sei que sempre estará comigo.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Resumo

O câncer é uma doença genética evolutiva que surge devido a desconexões celulares, mutações genéticas e divisões celulares anômalas. Tais problemas de reprodução celular não são raros, mas nas células existem vários mecanismos para os evitar e controlar. Quando algum desses mecanismos supressores de erro falham uma célula cancerígena pode surgir no organismo. Tal célula se caracteriza por uma reprodução desordenada, perdendo o senso de integralidade do organismo. Uma compreensão quantitativa da propagação do câncer requer uma analise do mecanismo dinâmico evolutivo da doença. Neste trabalho tal investigação é feita através do modelo de Moran: um modelo concebido em contexto biológico de genética e dinâmica de populações finitas. Contudo, verifica-se que tal modelo possui a mesma essência de conhecidos modelos dinâmicos de física estatística fora do equilíbrio. Por tanto, visando dar fundamentos à analise quantitativa da dinâmica do câncer, primeiramente apresenta-se algumas técnicas de física estatística de equilíbrio fazendo-se uma aplicação das mesmas ao famoso modelo de Ising para o magnetismo. Em seguida, realiza-se uma introdução aos métodos de física estatística de não-equilíbrio onde os modelos da urna de Erehnfest e o modelo de Ising dinâmico de Glauber são apresentados. Com tal aparato, considera-se o modelo de Moran adaptado à dinâmica do câncer. Por fim, apresenta-se uma formulação modificada do modelo de Moran que permite um avanço nos cálculos analíticos permitindo a obtenção de uma equação de difusão para a dinâmica do câncer e uma conexão mais explicita entre a dinâmica do câncer e a dinâmica do modelo de Ising.

Palavras chave: Mecânica estatística, modelo de Ising, dinâmica de Glauber, modelo de Moran, dinâmica do câncer.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Abstract

Cancer is an evolutionary genetic disease that arises due to cellular disconnections, genetic mutations and abnormal cell divisions. These problems with cell reproduction are not uncommon, but within cells there are various mechanisms to avoid and control. When any of these error-suppressing mechanisms fail, a cancerous cell can appear in the organism. Such cell is characterized by a high reproduction rate, losing the organism's sense of wholeness. A quantitative understanding of the spread of cancer requires an analysis of the dynamic mechanism of the disease. In this work, the investigation is carried out using Moran's model: a model conceived in the biological context of genetics and dynamics of finite populations. However, it turns out that this model has the same essence as well-known dynamic models of out-of-equilibrium statistical physics. Therefore, in order to provide the quantitative analysis of cancer dynamics, it's first presented some techniques of equilibrium statistical physics by applying them to the famous Ising model for magnetism. This is followed by methods of non-equilibrium statistical physics, where the Erehnfest urn and Glauber's dynamic Ising model are presented. With such model, the Moran's model is adapted to cancer dynamics. Finally a modified formulation of Moran's model is presented, which allows an advance in the analytical calculations, allowing the diffusion equation to be obtained for cancer dynamics and a more explicit connection between cancer dynamics and the dynamics of the Ising model.

Keywords: Statistical mechanics, Ising model, Glauber dynamics, Moran model, cancer dynamics.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Resumen

El cáncer es una enfermedad genética evolutiva que surge debido a desconexiones celulares, mutaciones genéticas y divisiones celulares anormales. Estos problemas de reproducción celular no son raros, pero en las células existen diversos mecanismos para evitarlos y controlarlos. Cuando falla alguno de estos mecanismos supresores de errores, puede aparecer en el organismo una célula cancerosa. Una célula de este tipo se caracteriza por una reproducción desordenada, perdiendo el sentido de totalidad del organismo. Una comprensión cuantitativa de la propagación del cáncer requiere un análisis del mecanismo dinámico de la enfermedad. En este trabajo, tal investigación se lleva a cabo utilizando el modelo de Moran: un modelo concebido en el contexto biológico de la genética y la dinámica de poblaciones finitas. Sin embargo, resulta que este modelo tiene la misma esencia que los conocidos modelos dinámicos de la física estadística fuera del equilibrio. Por lo tanto, para proporcionar el análisis cuantitativo de la dinámica del cáncer, primero se presentan algunas técnicas de la física estadística del equilibrio aplicándolas al famoso modelo de Ising para el magnetismo. A continuación se hace una introducción a los métodos de la física estadística del no-equilibrio, donde se presentan el modelo de urna de Erehnfest y el modelo de Ising dinámico de Glauber. Con esos elementos se considera el modelo de Moran adaptado a la dinámica del cáncer. Por último se presenta una formulación modificada del modelo de Moran que permite un avance en los cálculos analíticos, permitiendo obtener una ecuación de difusión para la dinámica y una conexión más explícita entre la dinámica del cáncer y la dinámica del modelo de Ising.

Palabras clave: Mecánica estadística, modelo de Ising, dinámica de Glauber, modelo de Moran, dinámica del cáncer.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Lista de Figuras

2.1 Alinhamento dos spins em materiais Paramagnéticos e Ferromagnéticos 16
2.2 Ensemble canônico 18
2.3 Magnetização a diferentes temperaturas 23
2.4 Magnetização m e sua relação com a temperatura adimensional $[t = K_bT/2J]$ 24

3.1 Representação modelo da urna de Ehrenfest 31
3.2 estados do spin i e seus primeiros vizinhos 35

4.1 Representação esquemática do sistema que se busca modelar através do modelo de Moran. 40
4.2 Produção de uma célula filha de uma célula saudável. 40
4.3 autovalores da matriz U para o Modelo de Moran para o caso especifico de $N = 3$ 46
4.4 Modelo de Moran com dois reservatórios 47
4.5 autovalores da matriz U para o modelo de Moran com dois reservatórios para $N = 3$ 51

5.1 comparação dos autovalores obtidos para o modelo de Moran original com diferentes valores de μ e r para $N = 20$ 57
5.2 Esquema modelo de Moran em termos de equação de diferenças 58

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Conteúdo

1 Introdução **12**
1.1 Objetivo Geral 13
1.2 Objetivos Específicos 13

2 Noções de magnetismo e mecânica estatística aplicadas ao modelo de Ising **15**
2.1 Magnetismo: As fases Paramagnética e Ferromagnética da matéria 15
2.2 A Temperatura e o Magnetismo 16
2.3 Elementos de Mecânica Estatística 17
2.3.1 Ensemble Canônico 17
2.4 O modelo de Ising: uma das aplicações mais relevantes da Mecânica Estatística 18
2.4.1 Resultados gerais para a rede unidimensional 19
2.4.2 Aproximação de Bragg-Williams 20
2.4.3 Modelo de Curie-Weiss 24

3 Noções de Métodos Dinâmicos em Mecânica Estatística **28**
3.1 Processos estocásticos 28
3.2 Equação mestra 29
3.3 Modelo da urna de Ehrenfest: 1º aplicação dos métodos dinâmicos 30
3.4 Modelo de Ising e Dinâmica de Glauber 33
3.4.1 Sistema de um spin 33
3.4.2 Dinâmica de Glauber no modelo de Ising 34
3.4.3 O papel do campo magnético na dinâmica de Glauber 37

4 Modelo de Moran **39**
4.1 Características do modelo 39
4.1.1 Probabilidades nos processos de reprodução e morte celular 41
4.1.2 Normalização 42
4.1.3 Probabilidades de transição 42
4.1.4 A Equação mestra do modelo de Moran 43
4.2 Modelo de Moran com reservatórios celulares 46
4.2.1 Caraterísticas e parâmetros do modelo com reservatórios celulares . . . 48
4.2.2 Probabilidades nos processos de reprodução e morte celular do modelo com dois reservatórios 48
4.2.3 Probabilidades de transição 49
4.2.4 Equação mestra para o modelo com dois reservatórios 50
4.3 Comportamento para populações infinitas e tempos longos 51

5 Sintese **56**

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

6 Conclusão **60**

Referencias bibliograficas **61**

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Capítulo 1

Introdução

O câncer é uma doença que pode surgir devido a alguma desconexão celular, mutação genética ou divisão anormal. Ainda que o corpo conte com mecanismos supressores e reparadores de erro como a apoptose, eliminação controlada de células defeituosas ou desnecessárias, e genes supressores de tumores que são genes dedicados à interrupção da reprodução celular quando é detectada alguma anomalia na célula, tais mecanismos não são infalíveis e ficam cada vez mais falhos com o envelhecimento dos organismos (WODARZ; KOMAROVA, 2014).

A propagação do câncer no corpo ocorre de forma rápida e para o combate do mesmo são necessários estudos de diversos aspectos da doença. No que se refere a estudos com aspectos matemáticos muitas abordagens são possíveis como os modelos no contexto da epidemiologia e dados estatísticos, modelos de crescimento tumoral e modelos de início e progressão do câncer como evolução somática (NOWAK, 2006).

O tipo de estudo realizado no presente trabalho é do tipo analítico com alguns aspectos computacionais. Ele busca dar um enfoque baseado em técnicas modernas de física estatística para o problema da dinâmica do câncer. Para tanto, foi utilizado o modelo de Moran, que é um modelo do tipo estocástico muito utilizado na área da biologia para descrever a genética e dinâmica de populações finitas. Tal modelo permite enquadrar o câncer sob um viés evolutivo fazendo uso de fatores como mutações, mudanças genéticas e seleção natural, todos esses fatores de caráter aleatório.

As investigações apresentadas nesse trabalho tem suas bases na mecânica estatística. Para evidenciar tais raízes, previamente se apresentam alguns fundamentos de física estatística de equilíbrio e não-equilíbrio dando ênfase à aplicação ao famoso modelo de Ising.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Com isso será possível traçar alguns paralelos entre uma formulação canônica de física estatística e do que hoje considera-se como física de sistemas complexos.

O presente trabalho é organizado como segue.

O Capitulo 2 apresenta noções de magnetismo e física estatística. Especificamente optou-se por apresentar o ensemble canônico. Posteriormente é apresentado o modelo de Ising com seus resultados para a rede unidimensional, a aproximação de Bragg-Williams e o modelo de Curie-Weiss.

No capitulo 3 são apresentados uma introdução aos métodos dinâmicos da mecânica estatística. Especificamente apresenta-se a equação mestra, o modelo da urna de Ehrenfest e o modelo de Ising dinâmico proposto por Glauber.

No capitulo 4 aparece o modelo de Moran com suas características e particularidades para a dinâmica do câncer. Após um estudo do modelo de Moran original ser realizado, uma proposta utilizando reservatórios celulares é apresentada. Essa alternativa simplifica cálculos e permite a obtenção de uma equação de difusão generalizada ligada à dinâmica do câncer.

Os capítulo 5 apresenta um síntese dos resultados, mostrando algumas correspondências entre os modelos formulados no contexto de magnetismo e o modelo de Moran.

Por fim, a conclusão do trabalho é apresentada no capítulo 6.

1.1 Objetivo Geral

- Definir, implementar e analisar o modelo de Moran para o estudo da dinâmica do câncer, mediante técnicas da mecânica estatística utilizadas em modelos de interesse físico.

1.2 Objetivos Específicos

- Contextualizar o magnetismo segundo a mecânica estatística enfatizando sua relação com a temperatura;
- Apresentar a formulação da mecânica estatística segundo o ensemble canônico realizando-se a aplicação desses métodos ao modelo de Ising;
- Considerar a formulação dinâmica do modelo de Ising segundo Glauber;

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

- Identificar e formular a dinâmica do câncer para a o analise por meio do modelo de Moran;
- Caracterizar o modelo de Moran, assim como seus parâmetros e propor um modelo alternativo que facilite o tratamento analítico;
- Relacionar parâmetros e variáveis de modelos físicos com taxas e parâmetros utilizados no modelo de Moran e explicar seu papel em cada caso.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Capítulo 2

Noções de magnetismo e mecânica estatística aplicadas ao modelo de Ising

2.1 Magnetismo: As fases Paramagnética e Ferromagnética da matéria

O magnetismo é um fenômeno físico produzido pelo movimento de cargas elétricas que provoca atração e repulsão entre alguns tipos de objetos. Mais especificamente, seja pela corrente elétrica em um condutor, pelo movimento de cargas elétricas através do espaço, o movimento orbital de um elétron, ou pelo spin das partículas elementares, onde um campo magnético é produzido. Esse campo produzido em escala microscópica, para alguns materiais, pode se manifestar em escala macroscópica e os efeitos das interações de tais campos a nível macroscópico dá origem ao magnetismo dos materiais (CALLISTER; RETHWISCH, 2019).

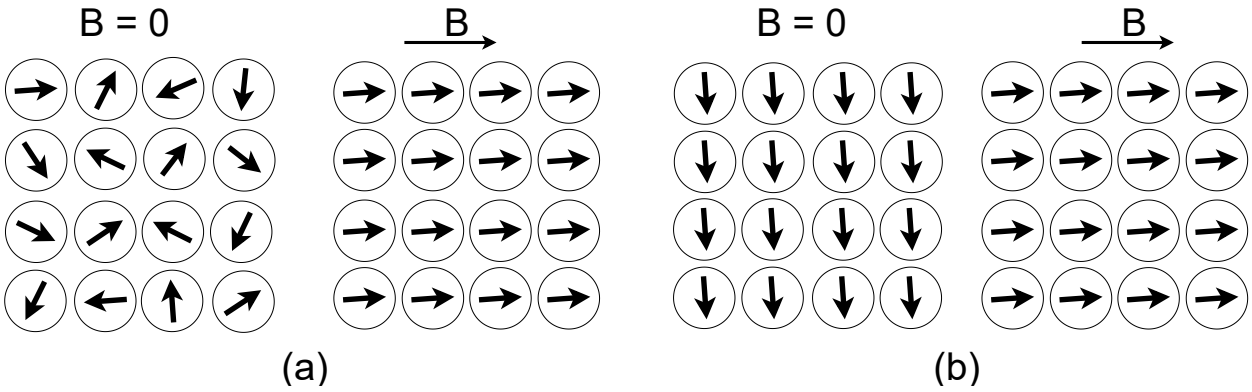
Todos os materiais apresentam magnetismo em escala microscópica, já que todos são compostos por elétrons em movimento, mas a maior parte não o apresenta espontaneamente em escala macroscópica, precisando de um campo externo para que tais propriedades sejam observadas. Os materiais que apresentam propriedades magnéticas espontâneas, sem necessitar de qualquer fator externo são denominados ferromagnéticos e apresentam os fenômenos físicos mais interessantes.

Os materiais que não apresentam propriedades magnéticas espontâneas são denominados paramagnéticos. Nesse caso, na ausência de um campo externo, os momentos de dipolo magnético (origem microscópica do magnetismo) não estão alinhados. Mas um ali-

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

nhamento acontece na presença de um campo magnético externo (figura 2.1) (CALLISTER; RETHWISCH, 2019).

Figura 2.1: Alinhamento dos spins em materiais Paramagnéticos e Ferromagnéticos



A figura mostra o comportamento dos materiais (a) paramagnéticos e (b) ferromagnéticos na ausência de campo magnético externo e o alinhamento depois de ser aplicado um campo externo B. Fonte: adaptado de (CALLISTER; RETHWISCH, 2019).

2.2 A Temperatura e o Magnetismo

Os fenômenos magnéticos são altamente influenciados pela temperatura. Sem o fator térmico, para materiais ferromagnéticos, há uma tendência dos momentos de dipolo se alinharem espontaneamente. A agitação térmica, por sua vez, tende a aumentar a entropia do sistema e assim gerar um desalinhamento dos momentos de dipolo magnético, causando uma fase paramagnética. Assim fica claro que a magnetização de um dado material deve depender da temperatura em que ele se encontra.

Para materiais ferromagnéticos existe uma temperatura característica que separa a fase paramagnética da fase ferromagnética. Essa temperatura é denominada temperatura de Curie. A temperatura de Curie corresponde à temperatura na qual sucede a transição de fase entre as fases ferromagnéticas e paramagnéticas. Essa transição é de segunda ordem, o que quer dizer que a magnetização vai se anulando continuamente à medida que a temperatura do sistema se aproxima da temperatura de Curie a partir da fase ferromagnética (CALLISTER; RETHWISCH, 2019).

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

2.3 Elementos de Mecânica Estatística

Seguindo a linha da Secção 2.2, onde foi esboçado algumas razões microscópicas para as propriedades macroscópicas dos materiais, é que se insere a mecânica estatística. A mecânica estatística busca estabelecer propriedades físicas macroscópicas através de modelos microscópicos regidos pelas leis da mecânica quântica, ou através de modelos semi-clássicos (SALINAS, 1999), (KARDAR, 2007), (LANDAU; LIFSHITZ, 2013), (HUANG, 1987).

A formulação mais robusta da mecânica estatística é dada pelos ensembles de Gibbs. O conceito de ensemble é dado por um grupo de sistemas termodinâmicos identicamente preparados e sendo submetidos às mesmas condições externas. Para esses ensembles, medidas de grandeza de interesse físico são obtidas e uma conexão com a termodinâmica é feita.

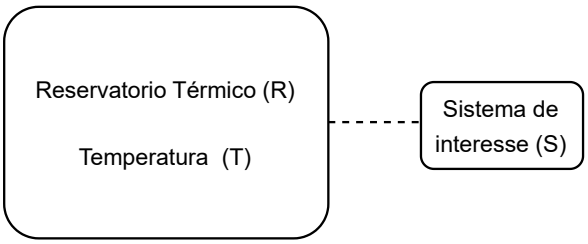
Existem três ensembles principais, o microcanônico, o canônico e o grande canônico. Cada um deles têm diferentes características e representam sistemas físicos com diferentes vínculos macroscópicos. No ensemble microcanônico a energia, o volume e número de partículas estão fixos; no ensemble canônico a temperatura, volume e número de partículas estão fixos, e no grande canônico o volume, temperatura e potencial químico. A partir de agora será feita uma breve descrição das principais características do Ensemble Canônico, visto que sera utilizado neste trabalho.

2.3.1 Ensemble Canônico

O ensemble canônico é dado por um conjunto de sistemas idênticos e identicamente preparados onde cada um desses sistemas possui temperatura, volume e número de partículas definido. Para garantir a temperatura definida, coloca-se o sistema de interesse em contato com um reservatório térmico (sistema muito grande) por meio de uma parede diatérmica, isto é, que permite a transferência de calor entre o sistema e o reservatório (figura 2.2) (SALINAS, 1999).

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Figura 2.2: Ensemble canônico



.

Fonte: adaptado de (SALINAS, 1999)

O sistema de interesse S deve ser muito menor que o reservatório R, o que implica que o número de graus de liberdade do reservatório é muito maior que do sistema. Essa informação é importante para a definição da função de partição (Z) do sistema de interesse. Tal função é uma soma sobre todos os estados microscópicos do sistema e é através dela que se estabelece a conexão com a termodinâmica por meio da energia livre de Helmholtz (SALINAS, 1999):

$$Z = \sum_{\{j\}} \exp(-\beta E_j) \quad \text{onde} \quad \beta = \frac{1}{k_B T}, \tag{2.1}$$

onde K_B é a constante de Boltzmann, T a temperatura em Kelvin, E_j, a energia de uma dada configuração microscópica do sistema, e a soma é realizada sobre todas as configurações microscópicas do sistema.

Com a função de partição é possível estabelecer a conexão com a termodinâmica através da energia livre de Helmholtz (F):

$$f = -\frac{1}{\beta} \lim_{N\to\infty} \frac{1}{N} \ln Z, \tag{2.2}$$

por partícula, com N particulas.

2.4 O modelo de Ising: uma das aplicações mais relevantes da Mecânica Estatística

O modelo de Ising é um dos modelos mais interessantes e importantes na física. Ele é utilizado na área de estado sólido, na caracterização de materiais, e também, com algumas modificações, em contextos bem diferentes como os biológicos, por exemplo. Especificamente

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

os modelos do tipo Ising permitem estudar com rigor as transições de fase e obter diagramas de fase complexos e com precisão (HUANG, 1987).

Segue a descrição do modelo. Considere uma rede cristalina $d-$dimensional com N sítios. A cada sítio da rede é associada uma variável aleatória de spin σ_i, com $i = 1, 2, 3, ..., N$. Essa variável pode assumir o valor $\sigma_i = 1$ ou -1. Considerando que spins vizinhos tendem a se alinhar, e também a influência de um campo magnético externo, o hamiltoniano do modelo de Ising é definido por (SALINAS, 1999):

$$H = -J \sum_{<i,j>} \sigma_i \sigma_j - B \sum_{i=1}^{N} \sigma_i, \tag{2.3}$$

onde a primeira soma é somente sobre primeiros vizinhos, J é a integral de troca que dá a energia relacionada ao alinhamento espontâneo entre spins primeiros vizinhos; quando $J > 0$, tem-se um modelo para o ferromagnetismo. B representa um campo externo aplicado ao sistema de spins (SALINAS, 1999). Muitas modificações podem ser acrescentadas com facilidade ao hamiltoniano acima, permitindo, por exemplo, estudar as transições de fase em um sistema liquido-gás e com algumas outras modificações, estudar sistemas extremamente diversos, como cristais líquidos (SALINAS, 1999).

A função de partição do modelo de Ising é dada por:

$$Z_N = \sum_{\{\sigma_i\}} \exp\left[-\beta\left(-J \sum_{<i,j>}^{N} \sigma_i \sigma_j - B \sum_{i=1}^{N} \sigma_i\right)\right]. \tag{2.4}$$

A grande dificuldade do cálculo dessa função está na soma sobre primeiros vizinhos. Por isso serão abordados três casos diferentes: a situação de uma rede unidimensional com condições periódicas de contorno (o caso tratado originalmente por Ising); e duas soluções de campo médio: a formulação de campo médio de Bragg-Williams e a formulação de campo médio de Curie-Weiss.

2.4.1 Resultados gerais para a rede unidimensional

A partir daqui serão mostrados alguns passos dos cálculos em uma dimensão feitos por Ernst Ising em sua famosa solução (ISING, 1924). Para o modelo em uma dimensão são usadas as condições periódicas de contorno, similares ao problema do anel usado na mecânica

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

quântica, assim $\sigma_{N+1} = \sigma_1$. Então, pode-se escrever:

$$\sum_{i=1}^{N} \sigma_i = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N} (\sigma_i + \sigma_{i+1}) \,, \tag{2.5}$$

fazendo $K = \beta J$ e $L = \beta B$, a função de partição toma a forma:

$$Z_N = \sum_{\{\sigma_i\}} \exp \left[K \sum_{i=1}^{N} \sigma_i \sigma_{i+1} + \frac{L}{2} \sum_{i=1}^{N} (\sigma_i + \sigma_{i+1}) \right]. \tag{2.6}$$

A partir desse ponto é implementada a engenhosa técnica da matriz de transferência. Mas como tais tópicos fogem aos objetivos desta apresentação, só será dada a função de partição considerando o campo externo nulo (SALINAS, 1999),

$$Z_N = \lambda_1^N \left[1 + \left(\frac{\lambda_2}{\lambda_1} \right)^N \right], \tag{2.7}$$

onde $\lambda_1 = 2 \cosh K$ e $\lambda_2 = 2$

$senhK$ são os dois autovalores da matriz de transferência. Então a conexão com a termodinâmica pode ser estabelecida por meio da energia livre de Helmholtz segundo a expressão 2.2:

$$f(T, B) = -\frac{1}{\beta} \, \ln \left[e^{\beta J} \cosh(\beta B) + \left(e^{2\beta J} \cosh^2(\beta B) - 2 \operatorname{senh}(2\beta J) \right)^{\frac{1}{2}} \right], \tag{2.8}$$

e a magnetização pode ser obtida a partir da minimização em relação ao campo externo B:

$$m(T, B) = -\left(\frac{\partial f}{\partial B} \right)_T = \frac{\operatorname{senh}(\beta B)}{\left[\operatorname{senh}^2(\beta B) + \exp(-4\beta J) \right]^{\frac{1}{2}}}, \tag{2.9}$$

a expressão anterior, considerando um campo externo nulo ($B = 0$), é nula, o que indica que não há magnetização sem a presença de um campo externo. Assim, o modelo para uma rede unidimensional não consegue descrever a fase ferromagnética.

2.4.2 Aproximação de Bragg-Williams

Quando um sistema consta de muitas partículas e interações, os cálculos tornam-se difíceis. Mesmo para sistemas físicos com geometrias simples e com interações que não são complicadas, obter resultados exatos é algo raro.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Um meio de se avançar nos cálculos analíticos são as abordagens de campo médio. Para o modelo de Ising existem duas abordagens famosas de campo médio: a aproximação de Bragg-Williams e o modelo de Curie-Weiss. Sera descrito os principais aspectos das duas formulações, começando pela aproximação de campo médio de Bragg-Williams.

Considerando o número de spins para cima e para baixo que conformam o estado como N_+ e N_-, respetivamente e que o total de spins do sistema é constante, é possível caracterizar o estado a partir da magnetização por spin (m) como:

$$N_+ + N_- = N \tag{2.10}$$

$$N_+ - N_- = Nm \tag{2.11}$$

Dessas expressões pode-se escrever:

$$N_+ = \frac{N + Nm}{2} \tag{2.12}$$

$$N_- = \frac{N - Nm}{2} \tag{2.13}$$

A partir daqui é possível fazer uso das ferramentas da mecânica estatística para os cálculos correspondentes à entropia, energia interna e energia livre magnética relacionada com a quantidade de spins e sua orientação. A entropia, obtida a partir da fórmula proposta por Boltzmann, depende dos estados microscópicos que correspondem ao estado macroscópico, é escrita usando os termos das eq.2.12 e 2.13:

$$S = K_B \ \ln \Omega = K_B \ \ln \ \frac{N!}{N_+!N_-!} \qquad \therefore \qquad S = K_B \ \ln \ \frac{N!}{\left(\frac{N+Nm}{2}\right)!\left(\frac{N-Nm}{2}\right)!}. \tag{2.14}$$

Como já mencionado, a energia interna no ensemble microcanônico é constante, sendo dada pelo valor médio fornecido pelo hamiltoniano do sistema:

$$U = \langle H \rangle = -JN \langle \sigma_i \sigma_j \rangle - BNm \qquad \text{com} \qquad m = \left\langle \sum_{i=1}^{N} \sigma_i \right\rangle. \tag{2.15}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Dessa forma é possível obter a energia livre magnética desse sistema, através da correspondente transformada de Legendre:

$$g\left\langle T,B,m\right\rangle =\frac{1}{N}(U-TS) \tag{2.16}$$

Usando as Eqs. 2.14 e 2.15 e realizando algumas simplificações:

$$g=-J\left\langle \sigma_i\sigma_j\right\rangle -Bm-\frac{K_BT}{N}\ \ln\left[\frac{N!}{\left(\frac{N+Nm}{2}\right)!\left(\frac{N-Nm}{2}\right)!}\right]. \tag{2.17}$$

Fazendo uso da expansão assintótica de Stirling nos fatoriais (SALINAS, 1999; KARDAR, 2007), substituindo β da Eq.2.1 e realizando algumas simplificações tem-se:

$$\begin{gathered}-\frac{K_BT}{N}\ ln\left[\frac{N!}{\left(\frac{N+Nm}{2}\right)!\left(\frac{N-Nm}{2}\right)!}\right]= \\ -\frac{1}{\beta}\ln 2+\frac{1}{2\beta}\Big[(1+m)\ \ln(1+m)+(1-m)\ \ln(1-m)\Big]\end{gathered} \tag{2.18}$$

A aproximação de Bragg-Wiliams desconsidera qualquer flutuação nas correlações dos spins, ou seja, se considera

$$\left\langle \sigma_i\sigma_j\right\rangle \approx\left\langle \sigma_i\right\rangle \left\langle \sigma_j\right\rangle =m^2, \tag{2.19}$$

dessa forma, a energia livre de Bragg-Williams é dada por :

$$g_{BW}\left\langle T,B,m\right\rangle =-Jm^2-Bm-\frac{1}{\beta}\ln 2+\frac{1}{2\beta}\Big[(1+m)\ \ln(1+m)+(1-m)\ \ln(1-m)\Big] \tag{2.20}$$

A energia livre de Bragg-Williams é um funcional, isso quer dizer que ela fornecerá a energia livre termodinâmica somente para os valores de m que a minimiza. Para esse processo de minimização tem-se,

$$\frac{\partial g_{BW}}{\partial m}=0\qquad\therefore\qquad -2Jm-B+\frac{1}{2\beta}\ \ln\frac{(1+m)}{(1-m)}=0 \tag{2.21}$$

A equação acima, após algumas manipulações algébricas, conduz à seguinte equação transcendental:

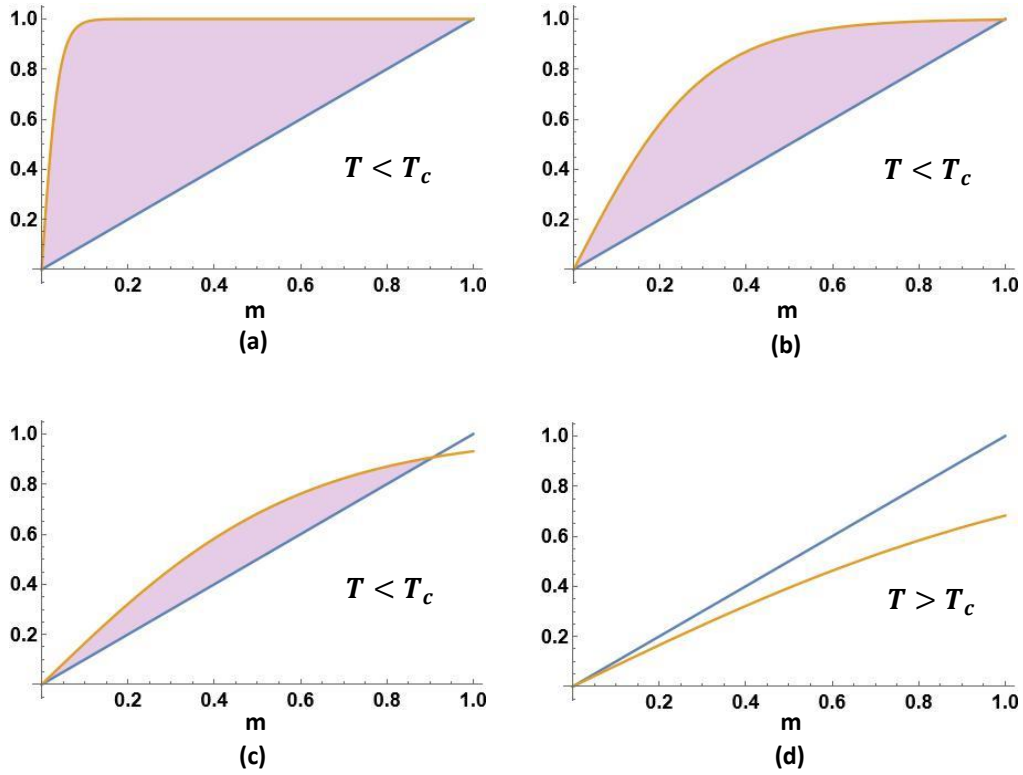
$$m\ =\ tanh(2\beta Jm+\beta B). \tag{2.22}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

A equação acima é conhecida como equação de Curie-Weiss, que fornece a magnetização para uma dada temperatura e campo magnético, só pode ser resolvida por meios numéricas. No entanto, para $B = 0$, $m = \tanh(2\beta Jm)$, percebe-se que só haverá solução diferente da trivial se a derivada de $\tanh(2\beta Jm)$ for maior ou igual a 1 (SALINAS, 1999).

A temperatura crítica, ou temperatura de Curie, para o modelo de Bragg-Williams é definida como $T_c = 2J/K_B$. A fim de mostrar as soluções da equação anterior mostra-se alguns gráficos (figura 2.3). A curva laranja representa o lado direito da Eq. 2.22 e a curva azul o lado esquerdo. Quando as curvas se interceptam, para uma dada temperatura, tem-se a magnetização para aquela temperatura em particular.

Figura 2.3: Magnetização a diferentes temperaturas



Sendo as temperaturas (a) T=0,04K (b) T=0,3K (c) T=0,6K (d) T=1,2K. Fonte: elaborado pela Autora

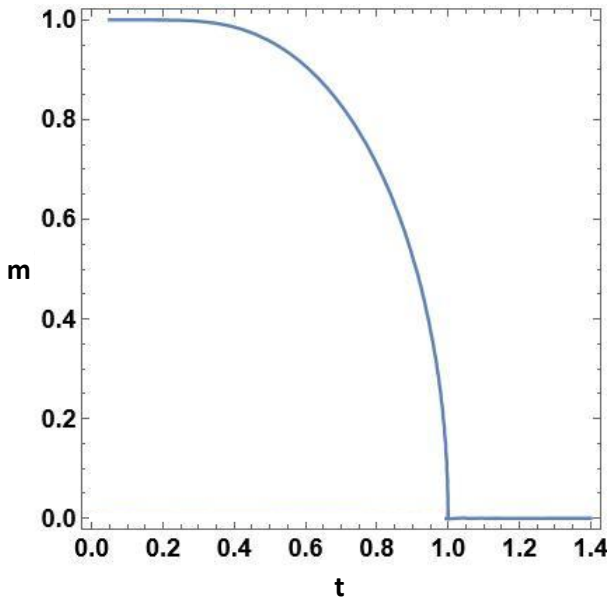
Os gráficos da figura 2.3 foram obtidos a partir de diferentes temperaturas, os pontos nos quais se interceptam as curvas correspondem à magnetização. Para a figura $2.3\ a$ foi utilizada uma temperatura próxima a 0 e as curvas se interceptam próximo ao ponto (1, 1).

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Para a figura $2.3\ b$ foi realizado um aumento na temperatura, as curvas se interceptam em um valor de m inferior a 1. A figura $2.3\ c$ foi obtido a partir de $T = 0,6$, a intercepção se dá no ponto (0,9, 0,9) o que mostra uma diminuição na magnetização. Por ultimo, a figura $2.3\ d$ foi obtida com uma temperatura de $1,2$, acima da temperatura de Curie, onde as curvas não se interceptam mais, não havendo mais magnetização espontânea no sistema.

É possível concatenar os resultados dos gráficos anteriores obtendo o comportamento da magnetização em função da temperatura, onde cada ponto da curva está relacionado com o valor obtido em cada gráfico apresentado anteriormente, da seguinte forma:

Figura 2.4: Magnetização m e sua relação com a temperatura adimensional $[t = K_b T/2J]$



A partir do gráfico é possível notar como a magnetização varia em relação ao aumento de temperatura, assim, quando a temperatura é próxima a 0 a magnetização é máxima pois todos os spins estão alinhados. A magnetização diminui com o aumento da temperatura, se anulando na temperatura de Curie. Fonte: elaborado pela autora

2.4.3 Modelo de Curie-Weiss

O modelo de Curie-Weiss é uma deformação do modelo de Ising que permite uma solução analítica. O hamiltoniano desse modelo tem o mesmo formato do Hamiltoniano de Ising, mas sem a restrição de que só exista interações entre primeiros vizinhos. Agora cada

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

spin interage com todos os demais spins da rede (SALINAS, 1999):

$$H_{CW} = -\frac{J}{2N} \sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{N} \sigma_i\sigma_j - B\sum_{i=1}^{N}\sigma_i. \tag{2.23}$$

Nota-se que agora o número de interações aumentou, mas a intensidade delas diminuiu: têm-se interações fracas de longo alcance mas de ordem $(1/N)$. A energia por spin para este modelo está dada por $U_{CW}/N = -J/2$, indicando que cada spin interage com todos os spins da rede. A função de partição do modelo de Curie-Weiss é dada por:

$$Z = \sum_{\{\sigma_i\}} \exp\left[\frac{\beta J}{2N} \left(\sum_{i=1}^{N}\sigma_i \right)^2 + \beta B \sum_{i=1}^{N}\sigma_i \right] \qquad \text{com} \qquad \sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{N}\sigma_i\sigma_j \;=\; \left(\sum_{i=1}^{N}\sigma_i \right)^2. \tag{2.24}$$

A partir daqui são usadas ferramentas de cálculo para manipular as expressões, começando com a integral gaussiana na forma:

$$\exp(a^2) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp(-x^2 + 2ax)\, dx. \tag{2.25}$$

Da função de partição são consideradas as seguintes substituições para deixar a Eq.2.24 no formato da Eq.2.25:

$$\exp(a^2) = \exp\left[\frac{\beta J}{2N} \left(\sum_{i=1}^{N}\sigma_i \right)^2 \right], \tag{2.26}$$

a partir da expressão anterior é possível também encontrar o termo $2ax$ para substituir na integral:

$$2ax = 2\left(\frac{\beta J}{2N}\right)^{\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^{N}\sigma_i \; x. \tag{2.27}$$

Assim, a função de partição da Eq.2.24 pode ser reescrita em termos da integral:

$$Z = \sum_{\{\sigma_i\}} \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} dx \; exp\left[-x^2 + 2\left(\frac{\beta J}{2N}\right)^{\frac{1}{2}} \sum_{i=1}^{N}\sigma_i \; x + \beta B \sum_{i=1}^{N}\sigma_i \right]. \tag{2.28}$$

Essas manipulações são necessárias para fatorizar a somatória sobre estados, ou seja, para que os estados de um spin não estejam acoplados ao estado de outros. Considerando que os valores de σ_i podem ser 1 ou -1 e trocando a ordem entre o somatório e a integral,

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

tem-se:

$$Z = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} dx \left\{ \exp\left[-x^2 + 2\left(\frac{\beta J}{2N}\right)^{\frac{1}{2}} x + \beta B \right] + \exp\left[-x^2 - 2\left(\frac{\beta J}{2N}\right)^{\frac{1}{2}} x - \beta B \right] \right\}^N . \quad (2.29)$$

Agora, com o uso de funções hiperbólicas, tem-se:

$$\begin{gathered} 2\cosh = e^x + e^{-x} \\ Z = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} dx \ \exp(-x^2) \left\{ 2\cosh\left[2\left(\frac{\beta J}{2N}\right)^{\frac{1}{2}} x + \beta B \right] \right\}^N , \end{gathered} \quad (2.30)$$

nesse ponto é feita a seguinte mudança de variável, que tornará evidente a magnetização do sistema,

$$\beta J m = 2\left(\frac{\beta J}{2N}\right)^{\frac{1}{2}} x, \quad (2.31)$$

derivando a expressão anterior para obter o termo dx e colocando $\sqrt{\pi}$ dentro da expressão da raiz é obtido:

$$dx = \left(\frac{\beta J N}{2\pi}\right)^{\frac{1}{2}} dm. \quad (2.32)$$

Da Eq.2.31 é possível encontrar o termo $-x^2$ faltante para substituir todas as partes da integral:

$$-x^2 = -\frac{\beta J m^2}{2} N. \quad (2.33)$$

Para simplificar e deixar toda a expressão em termos da exponencial, o termo do $\cosh$ é reescrito:

$$\left\{ 2\cosh\left[2\left(\frac{\beta J}{2N}\right)^{\frac{1}{2}} x + \beta B \right] \right\}^N \quad = \quad \exp\left\{ N \ln\left[2\cosh(\beta J m + \beta B) \right] \right\}. \quad (2.34)$$

Substituindo os termos das Eqs. 2.32, 2.33, e 2.34 na Eq.2.30 e fatorando $-\beta N$ tem-se:

$$Z = \left(\frac{\beta J N}{2\pi}\right)^{\frac{1}{2}} \int_{-\infty}^{\infty} dm \ \exp\left\{ -\beta N \left(\frac{J m^2}{2} - \frac{1}{\beta} \ \ln\left[2\cosh(\beta J m + \beta B) \right] \right) \right\}. \quad (2.35)$$

Na equação anterior o termo que foi fatorado dá origem à energia livre de Helmholtz de forma análoga com o modelo de Bragg-Williams. Da mesma forma é possível obter a magnetização a partir de sua minimização, a qual deve ser a mesma que foi obtida na Seção

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

anterior, mesmo sendo considerada outra metodologia de abordagem do problema:

$$g(T,B,m) = \frac{Jm^2}{2} - \frac{1}{\beta}\ \ln\Big[2\cosh(\beta Jm + \beta B)\Big]. \tag{2.36}$$

Realizando a conexão com a termodinâmica, tem-se a energia livre de Helmholtz. Contudo essa função novamente precisa ser minimizada com respeito ao parâmetro livre m. Assim, temo-se:

$$\frac{\partial g(T,B,m)}{\partial m} = 0 \qquad \therefore \qquad Jm - J\tanh(\beta Jm + \beta B) = 0 \tag{2.37}$$

Dessa equação de extremo encontra-se a equação para o modelo de Curie-Weiss, que por sua vez coincide com a encontrada no modelo de Bragg-Williams:

$$m = \tanh(\beta Jm + \beta B). \tag{2.38}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Capítulo 3

Noções de Métodos Dinâmicos em Mecânica Estatística

3.1 Processos estocásticos

Um processo estocástico pode ser compreendido como um processo no qual variáveis aleatórias como posição, orientação, mutação e seleção natural são indexadas por um índice t, que pode indicar o tempo. Assim, qualquer processo no qual seja relacionada a probabilidade com dependência temporal é um processo estocástico (FERREIRA FILHO, 2005).

Para cada instante de tempo t é obtida uma variável aleatória diferente, gerando uma sucessão de variáveis, e uma função de densidade de probabilidades. Os valores assumidos por esta variável aleatória são chamados de estados, podendo, ser dos tipos discreto ou contínuo (YNOGUTI, 2011).

As cadeias de Markov são os processos estocásticos mais conhecidos. Eles são processos compostos pela sequência de eventos cuja evolução só depende do estado do sistema no tempo imediatamente anterior, ou seja, o estado do sistema em um instante $t+1$ depende somente do estado do sistema no passo temporal imediatamente anterior (t). Essa definição pode ser colocada em linguagem matemática adequada, definindo-se um vetor probabilidade de estado $\vec{P_t}$ e uma matriz de transição U, que governa a evolução de $\vec{P_t}$ como (FERREIRA FILHO, 2005):

$$\vec{P_{t+1}} = U\vec{P_t}. \tag{3.1}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

A matriz de transição U tem tamanho $(N+1) \times (N+1)$, e cada um de seus elementos representa a probabilidade de transição de um estado para outro, cumprindo a condição que a somatória das componentes de cada fila resulta em 1, garantindo que o sistema migrará para alguma configuração. Cada modelo em específico terá sua matriz de transição.

3.2 Equação mestra

Uma equação mestra consiste em uma equação de perda e ganho para um conjunto de estados indexados por um índice n, cujas probabilidades de ocupação são indicadas por $P_n(t)$ e com taxas de transição entre tais estados definidas por w_{mn} (ZWANZIG, 2001).

Em termos matemáticos, tem-se que a probabilidade de encontrar um sistema no estado y em um tempo t é dada por $P(y,t)$ e sua taxa de variação depende das taxas de variação de probabilidade conforme a equação:

$$\frac{\partial P(y,t)}{\partial t} = T_{dentro} - T_{fora}, \tag{3.2}$$

onde T_{dentro} é a taxa de variação de probabilidade para o estado y e T_{fora} é a taxa de variação de probabilidade para um estado y'. Tais taxas são dadas por,

$$T_{dentro} = \sum_{y'} P(y',t)\ w(y' \to y), \tag{3.3}$$

$$T_{fora} = \sum_{y'} P(y,t)\ w(y \to y'). \tag{3.4}$$

O termo $w(y' \to y)$ representa a probabilidade de que o sistema mude de y' para y em um tempo determinado, e $w(y \to y')$ é a probabilidade de que o sistema mude de y para y'. Assim, utilizando as Eqs. 3.3 e 3.4 a equação mestra pode ser escrita na forma,

$$\frac{\partial P(y,t)}{\partial t} = \sum_{y'} \left[P(y',t)\ w(y' \to y) - P(y,t)\ w(y \to y') \right]. \tag{3.5}$$

A parte mais difícil das equações mestras é conhecer ou obter as probabilidades de transição associadas a cada problema. A investigação de cada problema físico é o que permite o cálculo dessas probabilidades e obter os parâmetros consistentes.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

O caso estacionário onde a probabilidade não depende do tempo corresponde à condição de equilíbrio do sistema, e isso leva ao princípio de balanço detalhado (SALINAS, 1999).

Especificamente, as configurações de equilíbrio do sistema devem ocorrer para $t \to \infty$ e nesse caso $\frac{\partial P}{\partial t} = 0$. Então tem-se

$$\frac{\partial P}{\partial t} = 0 \qquad \therefore \qquad P(y', t)\ w(y' \to y) = P(y, t)\ w(y \to y'). \tag{3.6}$$

Esta é a conhecida condição de balanço detalhado, a qual indica que o fluxo de probabilidade de um estado para o outro é igual, isto é, que a probabilidade do sistema mudar de um estado para o outro é a mesma. Nota-se que as taxas de transição $w(i \to j)$ devem estar relacionadas com a matriz de evolução U presente na Eq.3.1 (CORRERA; FRANK, 2011).

3.3 Modelo da urna de Ehrenfest: 1º aplicação dos métodos dinâmicos

O modelo da urna de Ehrenfest é um dos primeiros modelos que utilizaram os processos estocásticos para explicar a evolução ao equilíbrio de um sistema. Ele foi proposto por Paul e Tatiana Ehrenfest, como uma alternativa para o problema de irreversibilidade dos gases (SALINAS, 1999).

Neste modelo são consideradas duas urnas 1 e 2, e $2R$ bolas diferentes, as quais estão enumeradas de 1 a $2R$, as bolas representam, por exemplo, as moléculas que compõem um gás, e as urnas são os compartimentos que contém o gás. Assim, teria-se a representação microscópica de um gás contido em um recipiente e sua expansão (EHRENFEST; EHRENFEST, 1906).

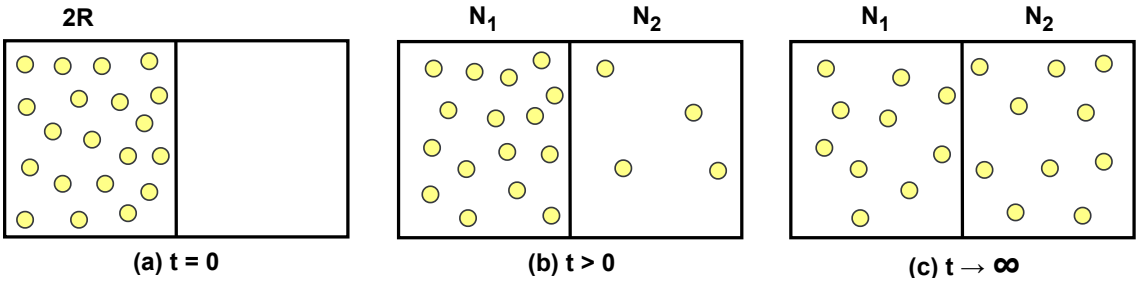
Na condição inicial $t = 0$ as $2R$ bolas estão na urna 1. O processo dinâmico consiste em selecionar um número entre 1 e $2R$ de forma aleatória e a bola com esse número é trocada de urna, o mesmo processo é repetido a cada τ segundos. Dado que o número total de bolas no sistema é constante, se tem o vínculo (SALINAS, 1999):

$$N_1 + N_2 = 2R. \tag{3.7}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

É intuitivo que quando o sistema atinja a situação de equilíbrio as duas urnas terão a mesma quantidade de bolas $(N_1 = N_2 = R)$. Porém existem algumas flutuações em torno do equilíbrio que podem ser investigadas por esse modelo, sendo possível mostrar que as flutuações decaem no tempo.

Figura 3.1: Representação modelo da urna de Ehrenfest



Na Fig 3.1 é possível observar como é a dinâmica do sistema, (a) é a condição inicial para $t = 0$ na qual todas as bolas estão na urna 1 antes de começar a realizar as mudanças das bolas nas urnas, (b) mostra o começo do processo de troca, (c) depois do sistema atingir o equilíbrio onde as duas urnas têm a mesma quantidade de bolas R. Fonte: elaborado pela autora.

Na dinâmica, s é o número de passos e o tempo total t é dado por $t = s\tau$. A partir daqui, é definido $P(N_1, s, N_0)$ como a probabilidade de encontrar N_1 bolas na urna 1 no tempo $t = s\tau$, dado que no instante $t = 0$ o número de bolas na urna 1 é $N_1 = N_0$. No instante $t = (s + 1)\tau$ um estado com N_1 bolas na urna 1 só sera atingido se no tempo imediatamente anterior o sistema estiver no estado $N_1 - 1$ ou $N_1 + 1$ na urna 1, pois se pode trocar apenas uma bola por vez. A equação mestra deste sistema é dada por (SALINAS, 1999):

$$P(N_1, s+1; N_0) = w(N_1-1 \to N_1)P(N_1-1; N_0)+w(N_1+1 \to N_1)P(N_1+1; N_0). \quad (3.8)$$

As probabilidades de transição são obtidas considerando que para que uma bola troque de urna, ela precisa ser sorteada. Assim, a probabilidade de se sortear uma bola em uma dada urna é proporcional ao número de bolas que estão na mesma. Assim,

$$w(N_1 - 1 \to N_1) = \frac{N_2}{2R} \qquad \therefore \qquad w(N_1 - 1 \to N_1) = \frac{2R - N_1 + 1}{2R} \qquad (3.9)$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

e

$$w(N_1 + 1 \to N_1) = \frac{N_1 + 1}{2R}, \tag{3.10}$$

é possível notar que para aumentar N_1 para $N_1 + 1$, uma bola que está na urna 2 deve ser sorteada. Por isso, $w(N_1 \to N_1 + 1) = N_2/2R$, a mesma explicação aplica para $w(N_1 \to N_1 - 1)$.

Agora é possível escrever de novo a equação mestra para o problema. A fim de estudar o problema em termos mais simétricos, é realizada a seguinte mudança de variável $n = N_1 - R$. No equilíbrio tem-se $n = 0$ com $(N_1 = N_2 = R)$ e a Eq.3.8 resulta em:

$$P(n, s+1; n_0) = \frac{R - (n-1)}{2R}\ P(n-1, s; n_0) + \frac{R + (n+1)}{2R}\ P(n+1, s; n_0). \tag{3.11}$$

Na equação anterior existe uma dependência temporal s. Como foi indicado anteriormente, na condição de equilíbrio a probabilidade não pode depender do tempo, nem da condição inicial de n_0, com efeito, a probabilidade no equilíbrio tem que cumprir a relação:

$$P(n) = \frac{R - (n-1)}{2R}\ P(n-1) + \frac{R + (n+1)}{2R}\ P(n+1), \tag{3.12}$$

cuja solução dessa equação é dada por (SALINAS, 1999)

$$P(n) = \frac{(2R)!}{(R+n)!(R-n)!}\ \left(\frac{1}{2}\right)^{2R}, \tag{3.13}$$

que é uma distribuição binomial. A partir daqui é possível obter o valor esperado e o desvio quadrático médio como $\langle n \rangle = 0$ e $\langle n^2 \rangle = R$. Para $R \to \infty$ a expressão anterior toma a forma gaussiana (SALINAS, 1999)

$$P(n) \to p_G(n) = (\pi R)^{\frac{1}{2}}\ exp\left(-\frac{n^2}{R}\right), \tag{3.14}$$

e a evolução temporal do valor esperado está dada por:

$$\langle n(s) \rangle = \sum_n n P(n, s; n_0), \tag{3.15}$$

a qual é possível utilizar com a Eq.3.11 para obter o valor médio de $n(s+1)$:

$$\langle n(s+1) \rangle = \left(1 - \frac{1}{R}\right) \langle n(s) \rangle . \tag{3.16}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Considerando $\langle n(s=0)\rangle = n_0$, se obtém,

$$\langle n(s)\rangle = n_0 \left(1 - \frac{1}{R}\right)^s, \tag{3.17}$$

que indica que quando R e s são grandes tem-se um decaimento exponencial. Desse modo, para o limite $s \to \infty$ (tempos grandes), $R \to \infty$ (número grande de bolas), $\tau \to 0$ (intervalos pequenos), com $t = s\tau$ e $1/\alpha = R\tau$ sendo fixos, é obtido:

$$\langle n(s)\rangle \to n_0 \exp(-\alpha t), \tag{3.18}$$

o que indica que o valor esperado apresenta um decaimento da forma exponencial em direção ao valor nulo no equilíbrio, assim o sistema decai de forma irreversível para o equilíbrio na média (SALINAS, 1999).

3.4 Modelo de Ising e Dinâmica de Glauber

Agora será indicado um 2º modelo que demonstra os métodos de física estatística fora do equilíbrio em ação: o modelo de Ising dinâmico. Roy Glauber foi um físico estadunidense que trabalhou em varias áreas da física como a mecânica quântica, eletromagnetismo e mecânica estatística, ganhador do prêmio nobel de física no ano 2005 pela elaboração da teoria quântica de coerência óptica, estabelecendo as bases da óptica quântica mostrando a relação da mecânica quântica com a óptica. Em fevereiro do ano 1963, ele publicou seu modelo relacionado com a resolução do modelo de Ising dependente do tempo, o qual se tornou muito famoso e será analisado nesta seção (FRIEDRICH; KLEPPNER; HERSCHBACH, 2023).

O modelo de Ising é definido no equilíbrio, ou seja, ele não apresenta qualquer evolução temporal. O que será feito aqui é adicionar um comportamento dinâmico, escrevendo-se a correspondente equação mestra.

3.4.1 Sistema de um spin

Primeiramente é considerado um sistema composto por um único spin que pode assumir os valores $\sigma = 1$ ou -1. Em ausência de um campo magnético externo nenhum dos estados é favorecido, e a taxa por unidade de tempo de uma partícula ir de um estado para outro (w) esta dada por $\alpha/2$ (GLAUBER, 1963). Assim, a probabilidade de um spin assumir

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

um valor σ em um tempo t pode ser descrita pela equação mestra da forma (3.5):

$$\frac{\partial P(\sigma,t)}{\partial t} = -\frac{\alpha}{2}P(\sigma,t) \ + \frac{\alpha}{2}P(-\sigma,t). \tag{3.19}$$

Na equação anterior o sinal que acompanha o termo $\alpha/2$ indica a qual estado o spin pode mudar, e o sinal do termo σ em $P(\sigma,t)$ indica a probabilidade do spin estar nesse estado no tempo t. Para as probabilidades deve ser conservada a condição de normalização, na forma $P(1,t) + P(-1,t) = 1$. E também é possível definir a função m sendo a diferença das probabilidades da forma:

$$m(t) = p(1,t) - p(-1,t) = \sum_{\sigma} \sigma p(\sigma,t), \tag{3.20}$$

tal função tem ligação com a magnetização do sistema.

Como foi explicado anteriormente a magnetização é a diferença dos spins orientados de forma positiva e dos orientados de forma "negativa". Derivando-se $m(t)$ e considerando sua variação temporal, considerando (3.19) tem-se:

$$m(t) = \langle \sigma(t) \rangle \qquad \therefore \qquad \frac{\partial m(t)}{\partial t} = -\alpha p(1,t) + \alpha p(-1,t) = -\alpha m(t). \tag{3.21}$$

Considerando a condição inicial ($t = 0$) a solução para a equação diferencial anterior é da forma:

$$m(t) = m(0)e^{-\alpha t}, \tag{3.22}$$

a qual resulta em um decaimento exponencial em direção ao equilíbrio com um tempo característico de $1/\alpha$, ou seja, dado que não há direção preferencial, a magnetização final deve ir a zero quando $t \to \infty$.

3.4.2 Dinâmica de Glauber no modelo de Ising

Com as análises realizadas anteriormente é possível considerar um sistema com mais spins da forma correspondente com o modelo de Ising. A partir do hamiltoniano do modelo de Ising em uma dimensão na ausência de campo magnético externo: (GLAUBER, 1963):

$$H = -J \sum_{i=1}^{N} \sigma_i \sigma_{i+1}. \tag{3.23}$$

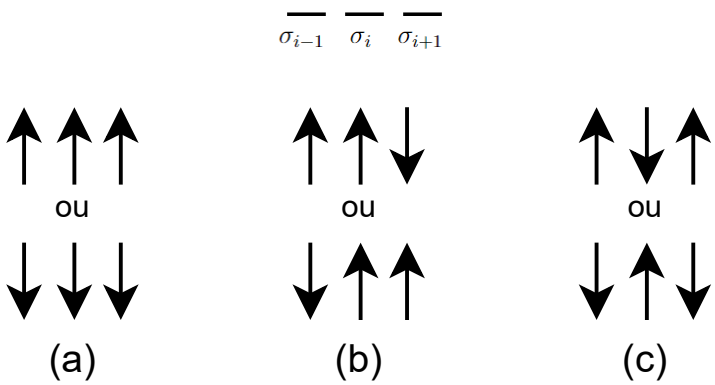
Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Na seção 3.2 foi explicado que as probabilidades de transição w devem ser escolhidas de acordo com o sistema que está sendo analisado. No presente caso, Glauber considerou uma probabilidade de transição dependente dos spins vizinhos que tem influência sobre a orientação que terá o spin σ_i, a taxa de transição considerada por Glauber foi:

$$w_i(\sigma_i) = \frac{1}{2}\alpha\left[1 - \frac{1}{2}\gamma\sigma_i(\sigma_{i-1} + \sigma_{i+1})\right], \tag{3.24}$$

essa probabilidade de transição dependente dos valores que tenha cada spin e seus primeiros vizinhos, e possui três possibilidades:

Figura 3.2: estados do spin i e seus primeiros vizinhos



Fonte: adaptado de (KRAPIVSKY P.L. REDNER S., 2010)

Em relação à figura anterior as probabilidades de transição para cada caso podem ser obtidas realizando a substituição dos valores dos spins na Eq.3.24, e resulta em:

$$(a)\ w_i(\sigma_i) = \frac{1}{2}\alpha(1-\gamma), \qquad (b)\ w_i(\sigma_i) = \frac{1}{2}\alpha, \qquad (c)\ w_i(\sigma_i) = \frac{1}{2}\alpha(1+\gamma). \tag{3.25}$$

O parâmetro γ indica a tendência de alinhamento do spin em questão, de forma que se $\gamma > 0$ a tendência é de alinhamento paralelo favorecendo um comportamento ferromagnético e se $\gamma < 0$ a tendência é de alinhamento antiparalelo em relação a seus vizinhos, favorecendo o comportamento antiferromagnético (GLAUBER, 1963).

Para caracterizar a situação de equilíbrio obtida para $t \to \infty$, Glauber considerou o princípio do balanço detalhado 3.6 da forma:

$$P(-\sigma_i)w(-\sigma_i \to \sigma_i) = P(\sigma_i)w(\sigma_i \to -\sigma_i) \quad \therefore \quad \frac{P(-\sigma_i)}{P(\sigma_i)} = \frac{w(\sigma_i \to -\sigma_i)}{w(-\sigma_i \to \sigma_i)}. \tag{3.26}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Assumindo que isso acontece para $t \to \infty$, tem-se que as probabilidades $P(\sigma_i)$ e $P(-\sigma_i)$ devem ser dadas pela distribuição de Boltzmann:

$$\frac{P(-\sigma_i)}{P(\sigma_i)} = \frac{\frac{1}{Z}\exp(-\beta E_\sigma)}{\frac{1}{Z}\exp(\beta E_\sigma)} = \frac{\exp\left[-\beta J\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})\right]}{\exp\left[\beta J\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})\right]}, \tag{3.27}$$

então, considerando (3.26) e (3.24):

$$\frac{\exp\left[-\beta J\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})\right]}{\exp\left[\beta J\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})\right]} = \frac{1-\frac{1}{2}\gamma\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})}{1+\frac{1}{2}\gamma\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})}. \tag{3.28}$$

A partir da expressão anterior é possível encontrar γ, já que foi estabelecida a relação entre as probabilidades e taxas de transição. Sendo $x = [\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})]$ e $K = \beta J$, são considerados os seguintes resultados matemáticos:

$$\exp(x) = \cosh(x) + \operatorname{senh}(x) \quad ; \quad \exp(-x) = \cosh(x) - \operatorname{senh}(x), \tag{3.29}$$

substituindo 3.29 em 3.28 e usando a identidade $\tanh(x) = \frac{\operatorname{senh}(x)}{\cosh(x)}$ é obtida a relação:

$$\frac{1-\tanh(Kx)}{1+\tanh(Kx)} = \frac{1-\frac{1}{2}\gamma\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})}{1+\frac{1}{2}\gamma\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})}. \tag{3.30}$$

A partir da identidade $\tanh(ay) = a(\tanh(y))$ válida para $a = 0, 1, -1$, é possível escrever:

$$\tanh(Kx) = \tanh(2KE_i) = E_i \tanh(2K), \tag{3.31}$$

com $E_i = [\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})]/2$, pois $E_i = -2, 0, 2$ para as combinações possíveis dos valores de $\sigma_{i-1}, \sigma_i, \sigma_{i+1}$.

Com a expressão encontrada em 3.31, substituindo K e considerando 3.30 é possível encontrar o valor de γ:

$$\begin{gathered} 1 - \frac{\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})}{2}\ \tanh(2J\beta) = 1 - \frac{1}{2}\gamma\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1}), \\ \text{com } \gamma = \tanh(2J\beta). \end{gathered} \tag{3.32}$$

Dessa forma é possível substituir o valor de γ em 3.24 e obter:

$$w_i(\sigma_i) = \frac{1}{2}\alpha\left[1 - \frac{1}{2}\tanh(2J\beta)\sigma_i(\sigma_{i-1}+\sigma_{i+1})\right]. \tag{3.33}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

A partir daqui Glauber realizou um esforço notável para a resolução da equação mestra. Porém, não serão mostrados tais resultados, sendo considerados outros aspectos importantes desenvolvidos no modelo e que permitem contato com o que sera feito mais adiante.

3.4.3 O papel do campo magnético na dinâmica de Glauber

De forma semelhante ao trabalho que foi realizado anteriormente, é possível analisar o comportamento do sistema em presença de um campo magnético externo B. A presença de um campo externo favorece a preferência dos spins para algum dos dois estados (-1 ou $+1$) de σ. Para um sistema com um único estado a taxa de transição passa a ser (GLAUBER, 1963):

$$w(\sigma) = \frac{1}{2}\alpha(1 - b\sigma). \tag{3.34}$$

A fim de determinar o parâmetro b, é considerado o hamiltoniano desse sistema de um único spin na presença de um campo magnético B:

$$H = -\mu B\sigma, \tag{3.35}$$

μ é o momento magnético próprio do spin analisado e σ seu spin. Para este caso também se exige que no equilíbrio o princípio de balanço detalhado seja satisfeito da forma da Eq.3.26, a probabilidade também é obtida de forma semelhante a Eq.3.27:

$$\frac{P(-\sigma_i)}{P(\sigma_i)} = \frac{\frac{1}{Z}\exp(-\beta E_\sigma)}{\frac{1}{Z}\exp(\beta E_\sigma)} = \frac{\exp\left[-(\mu B\beta)\sigma\right]}{\exp\left[(\mu B\beta)\sigma\right]}. \tag{3.36}$$

Para a probabilidade de transição, de forma análoga a 3.28, é obtida:

$$\frac{w(\sigma_i \to -\sigma_i)}{w(-\sigma_i \to \sigma_i)} = \frac{\frac{1}{2}\alpha(1 - b\sigma)}{\frac{1}{2}\alpha(1 + b\sigma)} = \frac{1 - b\sigma}{1 + b\sigma}. \tag{3.37}$$

Usando as identidades 3.29 agora com $x = \sigma$ e $K = \mu B/K_B T$ chega-se em uma expressão do tipo 3.30, considerando que a sempre será 1 ou -1, se tem que:

$$\tanh(Kx) = \tanh(KE_i) = E_i \tanh(K) \tag{3.38}$$

$$\frac{1 - \sigma\ \tanh(\mu B\beta)}{1 + \sigma\ \tanh(\mu B\beta)} = \frac{1 - b\sigma}{1 + b\sigma}, \tag{3.39}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

com $E_i = \sigma_i$, pois $E_i = -1$ e 1 para os possíveis valores de σ_i. Da igualdade é possível obter b de forma similar a γ, sendo:

$$b = \tanh\left(\frac{\mu B}{K_B T}\right), \tag{3.40}$$

substituindo na probabilidade de transição 3.34:

$$w(\sigma) = \frac{1}{2}\alpha\left[1 - tanh\left(\frac{\mu B}{K_B T}\right)\sigma\right]. \tag{3.41}$$

Pode-se observar que a probabilidade de transição depende do próprio spin, do momento magnético, do campo externo e da temperatura. Desta forma, dependendo do campo magnético externo incidente a probabilidade de transição será diferente. Quando existe uma mudança de temperatura a probabilidade de transição mudará também, mesmo sem uma variação no campo externo incidente. Vale a pena notar que para $T \to \infty$ a probabilidade de transição volta a não depender do sinal do spin.

Também é possível observar que o aumento da temperatura tende a diminuir a tendência de alinhamento em um sentido em particular e a diminuição da temperatura tende a aumentar essa tendência.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Capítulo 4

Modelo de Moran

O modelo de Moran é um modelo dinâmico do tipo estocástico, utilizado na área de biologia para o estudo de dinâmica de populações finitas. Os parâmetros aleatórios do modelo são mutações, recombinações genéticas e seleção natural (MORAN, 1958).

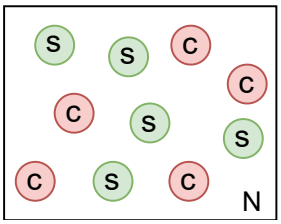
A investigação desse modelo se dará usando técnicas semelhantes às apresentadas anteriormente. Tais semelhanças tornam evidentes a ponte que existe entre física estatística e a física dos sistemas complexos.

4.1 Características do modelo

O modelo de Moran aqui será utilizado para se modelar a dinâmica do câncer. Considere uma população de células somáticas que podem estar em dois estados: saudável e cancerígeno. Os estados de cada célula podem ser atualizados a cada intervalo de tempo τ. Em cada passo temporal, uma das células da população é escolhida para se "reproduzir" e, no mesmo, instante outra é escolhida para morrer, isso garante que o tamanho do sistema não muda no tempo. Em um dado instante t o sistema tem N_c células cancerígenas e N_s células saudáveis com $N = N_c + N_s$ constante.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

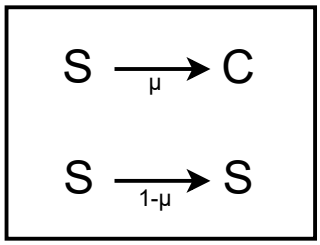
Figura 4.1: Representação esquemática do sistema que se busca modelar através do modelo de Moran.



A Fig.4.1 apresenta um sistema que tem células saudáveis (s) e cancerígenas (c), o número total de células cancerígenas é representado por N_c e de células saudáveis N_s. O total de células é a soma representada por N. Fonte: elaborado pela Autora

A dinâmica do modelo se dá como segue: uma célula é escolhida ao acaso, se ela for cancerígena, sua filha também será uma célula cancerígena e irá substituir alguma outra célula, também escolhida ao acaso. Se a célula escolhida para se reproduzir for saudável, a célula filha poderá ser saudável ou Sofrer uma mutação passando a ser cancerígena de acordo com uma probabilidade e então segue-se o processo de substituição. Esse processo de troca de estado é governado por uma probabilidade de mutação μ. Esquematicamente tem-se:

Figura 4.2: Produção de uma célula filha de uma célula saudável.



Para o primeiro caso, uma célula saudável deixa uma descendente cancerígena. A taxa de mutação associada é μ. O segundo caso é para uma célula saudável produzir uma célula filha saudável. Fonte: elaborado pela Autora

Ainda, sabe-se que o câncer é uma doença genética em que a célula cancerígena perde a noção de integração com o todo, passando a se reproduzir de forma desordenada e de forma muito mais intensa que uma célula saudável. Essa propriedade é emulada pelo *fitness*.

O *fitness* é uma grandeza que em dinâmica de populações mede o número de descendentes deixados por um organismo. Pode-se adaptar essa grandeza ao presente contexto atribuindo a cada tipo de célula uma taxa de reprodução r: se $r > 1$ a célula em questão deixa

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

em média mais que uma descendente por geração, se $r = 1$ a célula em questão deixa em média uma descendente por geração, e se $r < 1$ a célula em questão deixa em média menos de uma descendente por geração.

Assim, a divisão desordenada de uma célula cancerígena pode ser modelada atribuindo-se às células cancerígenas um *fitness* r maior que 1 e às células saudáveis um *fitness* igual a 1:

- *fitness* de célula saudável S: $r = 1$
- *fitness* de célula cancerígena C: $r > 1$

4.1.1 Probabilidades nos processos de reprodução e morte celular

Com o que foi exposto até agora é possível estabelecer as probabilidades de nascimento e morte do modelo.

Probabilidades de nascimento

A probabilidade de nascimento de uma célula saudável é:

$$P_{+s} = \left(\frac{N - N_c}{N}\right) \cdot 1 \cdot (1 - \mu), \tag{4.1}$$

essa expressão é obtida percebendo que, para que uma nova célula saudável surja na população, uma célula saudável escolhida ao acaso deve se reproduzir (primeiro termo); ainda, tal célula saudável tem uma taxa de reprodução $r = 1$ (segundo termo) e, por fim, a "célula filha" deve ser do mesmo tipo da mãe, ou seja, não pode sofrer o processo de mutação (terceiro termo).

Da mesma forma, a probabilidade de que uma célula cancerígena surja na população é:

$$P_{+c} = \frac{N_c}{N} \cdot r + \frac{N - N_c}{N} \cdot 1 \cdot \mu. \tag{4.2}$$

De forma semelhante a P_{+s} tem-se que o primeiro termo do lado direito indica que para que uma nova célula cancerígena surja na população, uma célula cancerígena escolhida ao acaso deve se reproduzir, tal célula tem uma taxa de reprodução $r > 1$; mas ainda existe outra possibilidade de uma célula cancerígena surgir, o que é dado pelo terceiro termo, que indica a probabilidade de que uma célula saudável se reproduza e sofra mutação μ para uma célula cancerígena.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Probabilidade de morte

A fim de manter constante o tamanho da população, também é considerada a probabilidade de morte. A probabilidade de morte de uma célula saudável é dada por,

$$P_{-s} = \frac{N - N_c}{N}, \tag{4.3}$$

ou seja, uma célula saudável deve ser escolhida ao acaso para morrer. A probabilidade de morte de uma célula cancerígena é dada por.

$$P_{-c} = \frac{N_c}{N}. \tag{4.4}$$

4.1.2 Normalização

Como o *fitness* das células cancerígenas é maior que 1, a fim de manter o tamanho da população constante, um fator de normalização deve ser acrescentado às probabilidades. Esse fator de normalização é dado pela soma de 4.1 e 4.2:

$$P_{+s} + P_{+c} = \frac{N + N_c(r-1)}{N}, \tag{4.5}$$

assim, as probabilidades de reprodução depois de serem normalizadas são da forma:

$$P_{+s} = \frac{(N - N_c)(1-\mu)}{N + N_c(r-1)}, \tag{4.6}$$

$$P_{+c} = \frac{N_c\, r + \mu(N - N_c)}{N + N_c(r-1)}. \tag{4.7}$$

4.1.3 Probabilidades de transição

O estado do sistema que esta sendo analisando pode ser especificado pelo número de células cancerígenas N_c, havendo $N+1$ estados possíveis para ele. Pelo apresentado acima, vê-se que em cada passo temporal o sistema pode manter o número de células cancerígenas, aumentar em uma unidade ou diminuir em uma unidade (ver o diagrama abaixo).

$$\begin{array}{c} (N_c)_t \\ \downarrow \\ (N_c - 1)_t \rightarrow (N_c)_{t+1} \leftarrow (N_c + 1)_t \ . \end{array}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Dessa forma, a probabilidade de transição, no tempo t, entre os estados N_c e $N_c + 1$ é dada por

$$w_t(N_c \to N_c + 1) = \left[\frac{N_c\, r + \mu(N - N_c)}{N + N_c(r-1)} \left(\frac{N - N_c}{N} \right) \right], \tag{4.8}$$

esta probabilidade é composta pelo produto das probabilidades de nascimento de uma célula cancerígena pela probabilidade de morte de uma célula saudável. A probabilidade de transição, no tempo t, entre os estados N_c e $N_c - 1$ é:

$$w_t(N_c \to N_c - 1) = \left[\frac{(N - N_c)(1-\mu)}{N + N_c(r-1)} \left(\frac{N_c}{N} \right) \right], \tag{4.9}$$

esta probabilidade é composta pelo produto das probabilidades de nascimento de uma célula saudável que não pode sofrer mutação e a probabilidade de morte de uma célula cancerígena. Por fim, a probabilidade de transição, no tempo t, do sistema estar no estado N_c e se manter no estado N_c é:

$$w_t(N_c \to N_c) = 1 - w_t(N_c \to N_c + 1) - w_t(N_c \to N_c - 1). \tag{4.10}$$

4.1.4 A Equação mestra do modelo de Moran

As regras da dinâmica descritas acima indicam que a evolução temporal do sistema é uma cadeia de Markov, isto que dizer que o sistema pode ser descrito por meio de uma equação de diferenças que envolvem somente estados imediatamente anteriores. Definindo-se a probabilidade do sistema ter N_c células cancerígenas no tempo t por $P_t(N_c)$, pode-se escrever a equação mestra associada a esse processo como:

$$\begin{aligned} P_{t+1}(N_c) = P_t(N_c{-}1)w(N_c - 1 \to N_c) + P_t(N_c)w(N_c \to N_c) + \\ + P_t(N_c + 1)w(N_c + 1 \to N_c). \end{aligned} \tag{4.11}$$

O primeiro termo do lado direito da equação acima corresponde à probabilidade do sistema estar em um estado com $N_c - 1$ células no tempo t e sofrer uma transição para o estado N_c, o segundo indica a probabilidade de transição associada ao sistema se manter com a mesma quantidade de N_c células e pode ser obtida a partir de 4.10, e o último termo indica a probabilidade do sistema ter $N_c + 1$ células cancerígenas e passar a ter N_c células. Nesse

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

caso as probabilidades de transição são dadas por:

$$w(N_c - 1 \to N_c) = \left[\frac{(N_c - 1)r + \mu(N - N_c + 1)}{N + (N_c - 1)(r - 1)} \left(\frac{N - N_c + 1}{N}\right)\right], \tag{4.12}$$

$$w(N_c + 1 \to N_c) = \left[\frac{(N - N_c - 1)(1 - \mu)}{N + (N_c + 1)(r - 1)} \left(\frac{N_c + 1}{N}\right)\right], \tag{4.13}$$

e

$$w(N_c \to N_c) = 1 - \frac{(N - N_c)[N_c\ (1 - 2\mu + r) + \mu N]}{N[(N - N_c) + N_c\ r]}. \tag{4.14}$$

A partir dessas probabilidades de transição a equação mestra do modelo é:

$$\begin{aligned} P_{t+1}(N_c) = P_t(N_c - 1) &\left[\frac{(N_c - 1)r + \mu(N - N_c + 1)}{N + (N_c - 1)(r - 1)} \left(\frac{N - N_c + 1}{N}\right)\right] + \\ P_t(N_c) &\left[1 - \frac{(N - N_c)[N_c\ (1 - 2\mu + r) + \mu N]}{N[(N - N_c) + N_c\ r]}\right] + \\ P_t(N_c + 1) &\left[\frac{(N - N_c - 1)(1 - \mu)}{N + (N_c + 1)(r - 1)} \left(\frac{N_c + 1}{N}\right)\right] \end{aligned} \tag{4.15}$$

Percebe-se que existem $N + 1$ equações desse tipo. Então, pode-se definir um vetor probabilidade de estado $\vec{P}_t$, e uma matriz de evolução U semelhante com a apresentada na Seção 3.2 que guiam a evolução dinâmica do sistema. Para este caso especifico de dinâmica do câncer, a matriz de evolução U cumpre com as condições anteriormente mencionadas na Seção 3.1, mas agora ela também é tridiagonal, já que só transições entre os estados N_c, $N_c + 1$ e $N_c - 1$ são permitidos. As entradas da matriz U neste caso são dadas por:

$$U_{N_c,N_c} = w(N_c \to N_c), \tag{4.16}$$

$$U_{N_c,N_c-1} = w(N_c - 1 \to N_c), \tag{4.17}$$

e

$$U_{N_c,N_c+1} = w(N_c + 1 \to N_c). \tag{4.18}$$

Gerando uma matriz da forma:

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

$$U = \begin{bmatrix} u_{0,0} & u_{0,1} & 0 & 0 & \cdots \\ u_{1,0} & u_{1,1} & u_{1,2} & 0 & \cdots \\ 0 & u_{2,1} & u_{2,2} & u_{2,3} & \cdots \\ 0 & 0 & u_{3,2} & u_{3,3} & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix},$$

a matriz U, como já foi mencionado, é utilizada para atualizar o vetor de probabilidade $\vec{P_{t+1}}$, gerando a dinâmica. A forma matricial da equação de evolução do presente caso é:

$$\begin{bmatrix} P_{t+1}(0) \\ P_{t+1}(1) \\ P_{t+1}(2) \\ P_{t+1}(3) \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u_{0,0} & u_{0,1} & 0 & 0 & \cdots \\ u_{1,0} & u_{1,1} & u_{1,2} & 0 & \cdots \\ 0 & u_{2,1} & u_{2,2} & u_{2,3} & \cdots \\ 0 & 0 & u_{3,2} & u_{3,3} & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_t(0) \\ P_t(1) \\ P_t(2) \\ P_t(3) \\ \vdots \end{bmatrix}$$

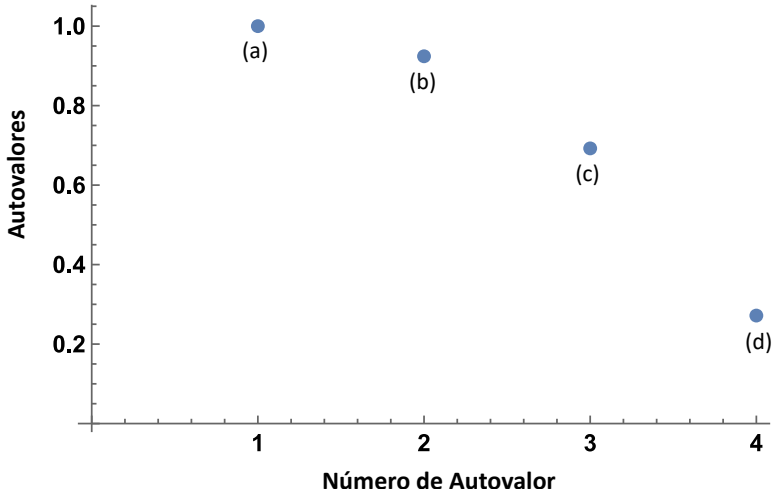
A título de exemplo, para o caso de $N = 3$, a equação vetorial de evolução do sistema será,

$$\begin{bmatrix} P_{t+1}(0) \\ P_{t+1}(1) \\ P_{t+1}(2) \\ P_{t+1}(3) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1-\mu & \frac{2(1-\mu)}{3(2+r)} & 0 & 0 \\ \mu & 1-\frac{2(1+\mu+r)}{3(2+r)} & \frac{2(1-\mu)}{3(1+2r)} & 0 \\ 0 & \frac{2(r+2\mu)}{3(2+r)} & 1-\frac{2-\mu+2r}{3(1+2r)} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{2r+\mu}{3(1+2r)} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_t(0) \\ P_t(1) \\ P_t(2) \\ P_t(3) \end{bmatrix}$$

A dinâmica deste problema é inteiramente caracterizada pelos autovalores e autovetores da matriz U. A evolução temporal considerada na base formada pelos autovetores de U é dada por: $(P_t)_j = \lambda_j^t (P_0)_j$. Pelo fato da matriz de evolução ser estocástica, o que garante que maior autovalor tem módulo 1 tem-se que para $t \to \infty$ o autovetor associado a tal autovalor representa a configuração que será encontrada. A figura 4.3, apresenta todos os autovalores da matriz U para o caso de $N = 3$, comprovando que o maior deles tem valor 1.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Figura 4.3: autovalores da matriz U para o Modelo de Moran para o caso especifico de $N = 3$



.

O gráfico apresenta os autovalores obtidos para o modelo de Moran para o caso pontual de $N = 3$, considerando $\mu = 0,2$ e $r = 1,2$. (a) é o primeiro autovalor que tem valor 1, (b) é o segundo sendo $0,924$, (c) o terceiro com valor $0,692$, e (d) é $0,272$. Satisfazendo a condição que o máximo autovalor é 1 Fonte: elaborado pela Autora

Para o gráfico foram utilizados os parâmetros $\mu = 0,2$ para a probabilidade de mutação de células saudáveis a cancerígenas, e $r = 1,2$ a fim de manter a condição de divisão celular desordenada das células cancerígenas.

Cada autovalor tem seu próprio autovetor associado. Considerando que o autovalor máximo é 1 e que $P_t = U^t P(0)$, este autovalor é o mais importante, visto que os seguintes autovalores seguem diminuindo. A mesma dinâmica pode ser aplicada e analisada para casos com N maiores, porém, de forma analítica, apresenta um nível de complexidade elevado.

4.2 Modelo de Moran com reservatórios celulares

No modelo de Moran para a dinâmica do câncer as células cancerígenas têm um *fitness* maior que as células saudáveis. Por ser um modelo para populações de tamanho finito, mas constante, o denominador das equações que descrevem a dinâmica muda para cada interação e isso aumenta o grau de dificuldade dos cálculos do tratamento analítico do problema.

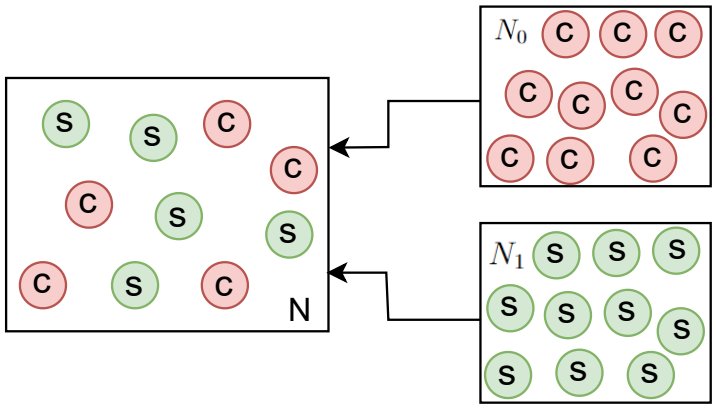
Na busca de mitigar tal inconveniente, é proposto um modelo alternativo com taxas de reprodução iguais mas introduzindo dois reservatórios que contém células de cada tipo em

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

estado congelado, que podem "alimentar" o sistema com células saudáveis ou cancerígenas. Agora, uma célula pode ser filha de alguma célula do sistema de interesse e também pode vir de algum dos reservatório, e, as equações não apresentam a dificuldade descrita.

Especificamente, o sistema de interesse ainda é formado por N células com estado interno variável, mas o estado interno de uma dessas células pode ser determinado pelas células do sistema de interesse, ou por N_1 células de um reservatório de células saudáveis, ou por N_0 células cujo estado interno é cancerígeno.

Figura 4.4: Modelo de Moran com dois reservatórios



A figura 4.4 apresenta o modelo proposto com dois reservatórios, N_0 de células cancerígenas e N_1 de células saudáveis, o sistema de interesse com o total de N células. Fonte: elaborado pela Autora

Quando uma das células do sistema de interesse morre, sua posição pode ser ocupada por uma célula de algum dos reservatórios, por alguma célula filha do próprio sistema, incluindo a descendente da própria célula que morre mantendo a condição de que pode ser saudável ou cancerígena.

Os fatores de mutação (μ) e *fitness* podem ser contornados mediante a variação do tamanho dos reservatórios, já que um aumento no tamanho do algum reservatório representa um aumento na probabilidade de que a célula que ocupe a posição da célula que morre seja desse reservatório.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

4.2.1 Caraterísticas e parâmetros do modelo com reservatórios celulares

De forma similar ao modelo original de Moran, é considerada uma população de tamanho N constante formada por células saudáveis (N_s), células cancerígenas (N_c) e dois reservatórios que contêm células de cada tipo em estado congelado. Cada divisão celular é acompanhada pela morte de uma célula: é isso que mantém o tamanho da população, N, constante, da mesma forma que o modelo original. Em termos matemáticos, os parâmetros fundamentais para o modelo são:

- N_0: Número de células no reservatório de células cancerígenas;
- N_1: Número de células no reservatório de células saudáveis;
- N: Tamanho da população do sistema: $N = N_c + N_s$.

Em cada unidade fundamental de tempo, uma célula do sistema com N células de estado variável é escolhida para se reproduzir e uma célula, também desse sistema, é escolhida para morrer. A escala temporal do sistema é dada por N unidades fundamentais de tempo, ou seja, corresponde em média a atualização de toda a população.

4.2.2 Probabilidades nos processos de reprodução e morte celular do modelo com dois reservatórios

Probabilidades de nascimento

A probabilidade de que uma célula saudável seja escolhida para se reproduzir é:

$$P_{+S} = \frac{(N - N_c) + N_1}{N + N_0 + N_1}. \tag{4.19}$$

Para que uma nova célula saudável surja na população, uma célula saudável escolhida ao acaso deve se reproduzir, ou uma célula do reservatório N_1 de células saudáveis ocupará a posição da célula saudável morta. Da mesma forma, a probabilidade de que uma célula cancerígena se reproduza esta dada por

$$P_{+C} = \frac{N_c + N_0}{N + N_0 + N_1}. \tag{4.20}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Probabilidade de morte

Note que somente as células com estado interno variável podem morrer. A probabilidade de morte de uma célula saudável está dada por:

$$P_{-S} = \frac{N - N_c}{N}, \tag{4.21}$$

e a probabilidade de morte de uma célula cancerígena é:

$$P_{-C} = \frac{N_c}{N}. \tag{4.22}$$

4.2.3 Probabilidades de transição

As probabilidades de transição para este caso são obtidas de forma semelhante ao modelo de Moran original, agora também considerando os reservatórios, da forma:

$$w(N_c \to N_c + 1) = \left[\frac{N_c + N_0}{N + N_0 + N_1}\left(\frac{N - N_c}{N}\right)\right], \tag{4.23}$$

esta probabilidade é composta pelo produto das probabilidades de nascimento de uma célula cancerígena, considerando a probabilidade de que uma célula cancerígena ingresse ao sistema a partir do reservatório N_0, e a probabilidade de morte de uma célula saudável.

A probabilidade de transição, no tempo t, entre os estados N_c e $N_c - 1$ é :

$$w(N_c \to N_c - 1) = \left[\frac{(N - N_c + N_1)}{N + N_0 + N_1}\left(\frac{N_c}{N}\right)\right], \tag{4.24}$$

esta probabilidade é composta pelo produto das probabilidades de nascimento de uma célula saudável, relacionando também a probabilidade de que a célula que entrará no lugar da célula morta venha do reservatório N_1 e a probabilidade de morte de uma célula cancerígena. Por fim, a probabilidade de transição, no tempo t, do sistema estar no estado N_c e se manter neste estado é

$$w(N_c \to N_c) = 1 - w_t(N_c \to N_c + 1) - w_t(N_c \to N_c - 1). \tag{4.25}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

4.2.4 Equação mestra para o modelo com dois reservatórios

A equação mestra para esta adaptação do modelo de Moran é a mesma obtida no modelo original conforme a Eq. 4.11, porém, as expressões das probabilidades de transição apresentam algumas diferenças:

$$w(N_c - 1 \to N_c) = \left[\frac{((N_c - 1) + N_0)(N - (N_c - 1))}{N(N + N_0 + N_1)}\right], \tag{4.26}$$

$$w(N_c + 1 \to N_c) = \left[\frac{(N - (N_c + 1) + N_1)(N_c + 1)}{N(N + N_0 + N_1)}\right], \tag{4.27}$$

e

$$w(N_c \to N_c) = 1 - \left[\frac{N_c + N_0}{N + N_0 + N_1}\left(\frac{N - N_c}{N}\right)\right] - \left[\frac{(N - N_c + N_1)}{N + N_0 + N_1}\left(\frac{N_c}{N}\right)\right]. \tag{4.28}$$

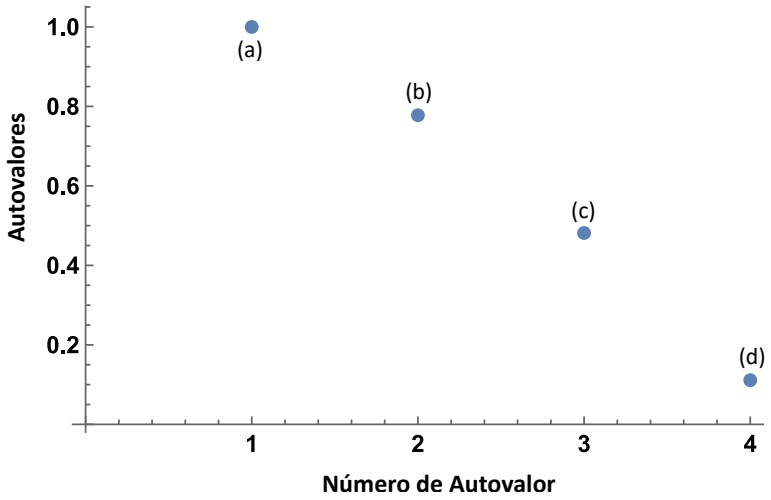
Novamente a título de exemplo, considera-se um sistema como $N = 3$ células. Nesse caso o sistema pode estar em um estado sem nenhuma célula cancerígena, com 1, 2 ou 3 células cancerígenas. O sistema de equações para tal sistema é dado por:

$$\begin{bmatrix} P_{t+1}(0) \\ P_{t+1}(1) \\ P_{t+1}(2) \\ P_{t+1}(3) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{N_1+3}{(N_0+N_1+3)} & \frac{N_1+2}{3(N_0+N_1+3)} & 0 & 0 \\ \frac{N_0}{(N_0+N_1+3)} & \frac{N_0+2N_1+5}{3(N_0+N_1+3)} & \frac{2N_1+2}{3(N_0+N_1+3)} & 0 \\ 0 & \frac{2N_0+2}{3(N_0+N_1+3)} & \frac{2N_0+N_1+5}{3(N_0+N_1+3)} & \frac{N_1}{(N_0+N_1+3)} \\ 0 & 0 & \frac{N_0+2}{3(N_0+N_1+3)} & \frac{N_0+3}{(N_0+N_1+3)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_t(0) \\ P_t(1) \\ P_t(2) \\ P_t(3) \end{bmatrix}.$$

Da mesma forma que para o modelo de Moran sem reservatórios, é possível caracterizar a dinâmica do sistema através dos autovalores e autovetores da matriz de evolução. Novamente a fim de mostrar que haverá uma configuração dominante para tempos longos, mostra-se na Figura 4.5 os 4 autovalores de matriz de evolução para $N = 3$. O autovetor associado ao maior autovalor fornece a configuração dominante para tempos longos.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Figura 4.5: autovalores da matriz U para o modelo de Moran com dois reservatórios para $N = 3$



O gráfico apresenta os autovalores obtidos para o modelo de Moran com dois reservatórios para o caso pontual de $N = 3$, considerando $N_0 = 5$ e $N_1 = 1$. (a) é o primeiro autovalor que tem valor 1, (b) é o segundo sendo $0,778$, (c) o terceiro com valor $0,481$, e (d) é $0,111$. Satisfazendo a condição que o autovalor máximo é 1. Fonte: elaborado pela Autora

Para obter os autovalores anteriormente apresentados, foram substituídos os tamanhos dos reservatórios de forma que o tamanho do reservatório de células cancerígenas N_0 seja 5 vezes maior que N_1, a fim de manter a condição de que as células cancerígenas se reproduzem de forma desordenada (condição emulada pelo *fitness* no modelo de Moran original). E de forma implícita, considerando a probabilidade de mutação (μ) do modelo de Moran original de células saudáveis a cancerígenas (ver figura 4.2). Este último caso apresenta uma facilidade, já que todo o problema pode ser contornado a partir do tamanho dos reservatórios.

4.3 Comportamento para populações infinitas e tempos longos

O estudo do movimento Browniano em mecânica estatística representa uma das principais validações da teoria e está presente em qualquer livro texto da área [Ver por exemplo ((REICHL, 2016), (SALINAS, 1999), (PATHRIA, 2016))]. O que há de fisicamente mais relevante nesse estudo é a obtenção de uma equação de difusão onde o coeficiente de difusão é obtido em termos de parâmetros microscópicos da dinâmica do sistema. A equação de

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

difusão associada ao movimento Browniano só pode ser obtida no limite de um sistema muito grande e para intervalos de tempo fundamentais muito pequenos. Tais limites permitem a "passagem ao contínuo". Seguindo os passos de Mark Kac em seu artigo de 1947 (KAC, 1947), foi escrita a equação de difusão generalizada associada à dinâmica do câncer.

Kac, em seu famoso trabalho para um movimento Browniano generalizado, ou seja, onde a partícula browniana está sob ação de uma força externa, apresenta a equação de difusão generalizada creditada a Smoluchowski, dada por,

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D\ \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{1}{f}\ \frac{\partial}{\partial x}\ (PF), \tag{4.29}$$

a equação acima sem o último termo do lado direito corresponde à equação de difusão usual, obtida por exemplo, para o movimento Browniano sem força externa sobre a partícula. O último termo do lado direito oferece o papel de uma força externa sobre o sistema. Especificamente a força externa sobre o sistema é dado pelo parâmetro F.

A fim de obter uma equação semelhante à anterior para o modelo de Moran com reservatórios celulares se realizará a "passagem ao contínuo"das variáveis dinâmicas discretas do sistema. Primeiro é considerada a equação mestra que tem a forma 4.11, realizando as substituições respectivas para o caso com dois reservatórios, as probabilidades de transição estão dadas por 4.26, 4.27 e 4.28, a equação mestra tem a forma:

$$\begin{gathered} P_{t+1}(N_c) = P_t(N_c-1)\left[\frac{((N_c-1)+N_0)(N-(N_c-1))}{N(N+N_0+N_1)}\right] + \\ P_t(N_c)\left[1-\left[\frac{N_c+N_0}{N+N_0+N_1}\left(\frac{N-N_c}{N}\right)\right]-\left[\frac{(N-N_c+N_1)}{N+N_0+N_1}\left(\frac{N_c}{N}\right)\right]\right] + \\ P_t(N_c+1)\left[\frac{(N-(N_c+1)+N_1)(N_c+1)}{N(N+N_0+N_1)}\right]. \end{gathered} \tag{4.30}$$

Com o propósito de chegar na equação de difusão geral para este problema, são realizados alguns ajustes matemáticos e mudanças para reescrever o problema em termos de variáveis continuas. Considerando $N \to \infty$, são introduzidas as seguintes variáveis:

$$x = \frac{N_c}{N} = N_c\ \Delta, \tag{4.31}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

onde x é a densidade de células cancerígenas. Δ é o inverso do número de células do sistema, que corresponde ao incremento ou decremento infinitesimal no limite de $N \to \infty$, para a variável x, as novas variáveis do sistema são definidas por:

- Tamanho do reservatório principal de células do sistema:

$$\Delta = \frac{1}{N}, \tag{4.32}$$

- Tamanho relativo do reservatório de células cancerígenas:

$$N_0 = \frac{\mu_0}{\Delta}, \tag{4.33}$$

- Tamanho relativo do reservatório de células saudáveis:

$$N_1 = \frac{\mu_1}{\Delta}. \tag{4.34}$$

Ao realizar as substituições na Eq. 4.30, a equação obtida deve estar em termos de x, Δ, μ_0, μ_1, e pode ser analisada separando-a em 4 partes, onde são obtidos os seguentes resultados para cada parte:

- Produto dos tamanhos dos reservatórios ($N(N + N_0 + N_1)$) considerado como termo em comum em $P_t(N_c - 1)$, $P_t(N_c)$, e $P_t(N_c + 1)$:

$$\frac{1}{N(N + N_0 + N_1)} = \frac{1}{\frac{1}{\Delta^2}(\mu_0 + \mu 1 + 1)} \tag{4.35}$$

- Termo que considera a probabilidade no tempo $(t - 1)$:

$$\begin{aligned} P_t(N_c - 1)\left[((N_c - 1) + N_0)(N - (N_c - 1))\right] = \\ P_t(x - \Delta)\left[\frac{1}{\Delta^2}(x - \Delta + \mu_0)(1 - x + \Delta)\right] \end{aligned} \tag{4.36}$$

- Termo que considera a probabilidade no tempo (t):

$$\begin{aligned} P_t(N_c)\left[1 - (N_c + N_0)(N - N_c) - N_c(N - N_c + N_1)\right] = \\ P_t(x)\left[\frac{1}{\Delta^2}\left[1 - (x + \mu_0)(1 - x) - x(1 + \mu_1 - x)\right]\right] \end{aligned} \tag{4.37}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

- Termo que considera a probabilidade no tempo $(t+1)$:

$$P_t(N_c+1)\left[(N_c+1)[N+N_1-(N_c+1)]\right] = P_t(x+\Delta)\left[\frac{1}{\Delta^2}(x+\Delta)(1+\mu_1-x-\Delta)\right]. \tag{4.38}$$

Observando os termos obtidos, e a relação que eles têm com 4.30 é possível notar que 4.36, 4.37 e 4.38 estão sendo multiplicados por 4.35. Dessa forma é possível agora reescrever a equação mestra em termos das novas variáveis:

$$P_{t+1}(x) - P_t(x) = \frac{1}{(\mu_0+\mu 1+1)}\{[(x-\Delta+\mu_0)(1-x+\Delta)]\,P_t(x-\Delta) - [(x+\mu_0)(1-x)+x(1+\mu_1-x)]\,P_t(x) + [(x+\Delta)(1+\mu_1-x-\Delta)]P_t(x+\Delta)\}, \tag{4.39}$$

aplicando uma agrupação de termos, dividindo ambos lados por δ, o qual é um intervalo temporal microscópico, podem ser reescritos os termos da seguinte forma:

- Derivada parcial de P em relação a t:

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = \frac{P_{t+1}(x) - P_t(x)}{\delta} \tag{4.40}$$

- Derivada de segunda ordem de P em relação a x:

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} = \frac{P_t(x-\Delta) + P_t(x+\Delta) - 2P_t(x)}{\Delta^2} \tag{4.41}$$

com as expressões obtidas são realizados alguns cálculos para que esteja em um formato coincidente com 4.29:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\Delta^2}{\delta(\mu_0+\mu_1+1)}\,\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \frac{\Delta}{\delta(\mu_0+\mu_1+1)}\,\frac{\partial}{\partial x}\left[x\mu_0 - \mu_0 + x\mu_1\right]. \tag{4.42}$$

A expressão anterior ainda pode ser modificada com a finalidade de identificar as partes e cada componente. Como partes principais do sistema de interesse tem-se:

- Termo D:

$$D = \frac{\Delta^2}{\delta(\mu_0+\mu_1+1)} \tag{4.43}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

- Último termo da Eq.4.29

$$-\frac{1}{f}\ \frac{\partial}{\partial x}\ (PF) = -\frac{\Delta\mu_0}{\delta(\mu_0+\mu_1+1)}\ \frac{\partial}{\partial x}\left[1-x-x\frac{\mu_1}{\mu_0}\right]P. \tag{4.44}$$

Comparando os dois lados de 4.44 é possível realizar o cálculo da força F característica para o sistema, e encontrar sua relação com as caraterísticas do sistema:

$$-\frac{1}{f}\ F\ \frac{\partial}{\partial x}(P) = -\frac{\Delta\mu_0}{\delta(\mu_0+\mu_1+1)}\ \left[1-x-x\frac{\mu_1}{\mu_0}\right]\frac{\partial}{\partial x}P. \tag{4.45}$$

Chegando em F:

$$F(x) = \frac{\Delta\mu_0 f}{\delta(\mu_0+\mu_1+1)}\ \left[1-x-x\frac{\mu_1}{\mu_0}\right]. \tag{4.46}$$

Note que a força generalizada depende da razão de μ_1 por μ_0 a qual, por sua vez, depende dos tamanhos dos reservatórios. Assim, ao modificar o tamanho dos reservatórios a força será diferente, implicando em um favorecimento de células cancerígenas ou saudáveis. A título de ilustração considere o caso de $N_0 = N_1$, nesse caso $\mu_1 = \mu_0$ e assim:

$$F(x) = \tfrac{\Delta\mu_0 f}{\delta(\mu_0+\mu_1+1)}\ [1-2x]\ .$$

Note que $F = 0$ para $x = 0.5$, isto é, para um número de células cancerígenas igual ao número de células saudáveis. Ao ocorrer qualquer desvio desse valor de equilíbrio uma força restauradora surge no sistema buscando estabilizar novamente o sistema na configuração condizente com $x = 0$. Variando-se os valores das taxas de mutação o valor de x de equilíbrio mudará.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Capítulo 5

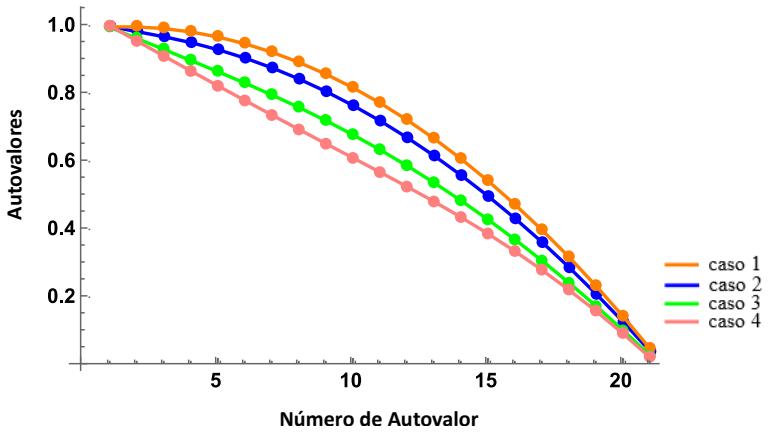
Sintese

A formulação do modelo de Moran possui muitas semelhanças com as formulações para os conhecidos modelos dinâmicos da urna de Erhenfest e o Modelo dinâmico de Ising proposto por Glauber. Antes de mais nada todos eles são modelos estocásticos Markovianos, ou seja, modelos com evolução temporal discreta e que não dependem da "história do sistema", mas somente do estado atual do sistema.

Ainda todos esses sistemas possuem uma configuração de equilíbrio que é atingida para tempos longos. Tal configuração é a associada ao maior autovetor da matriz de evolução do sistema. Para o modelo de Moran foi mostrado, a modo de exemplo, a matriz de evolução e os auto-valores obtidos para o caso especifico de N $= 3$. Na continuação é apresentado um gráfico com os autovalores para um sistema com $N = 20$ células. Esse gráfico permite observar melhor a diferença entre os autovalores obtidos para diferentes valores de taxa de mutação (μ) e de reprodução (r).

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Figura 5.1: comparação dos autovalores obtidos para o modelo de Moran original com diferentes valores de μ e r para $N = 20$



O gráfico apresenta os autovalores obtidos para o modelo de Moran original, para $N = 20$, considerando diferentes valores de μ e r. (caso 1) autovalores obtidos com $\mu = 0$ e $r = 1$, (caso 2) autovalores obtidos com $\mu = 0,2$ e $r = 1,2$, (caso 3) autovalores obtidos com $\mu = 0,5$ e $r = 1,5$, (caso 4) autovalores obtidos com $\mu = 0,7$ e $r = 3$. Fonte: elaborado pela Autora

A figura 5.1 apresenta os autovalores obtidos para 4 combinações diferentes de taxa de mutação e fitness para o caso de $N = 20$. O caso 1 ocorre quando não existe probabilidade de mutação e a reprodução para os dois tipos de células é igual, ou seja, as células cancerígenas não possuem qualquer vantagem em relação as células saudáveis. O caso 2, se dá para $\mu = 0,2$ e $r = 1,2$: Agora há uma vantagem evolutiva das células cancerígenas em relação às células saudáveis. Nos casos 3 e 4 essa vantagem evolutiva é acentuada.Para dada um dos casos considerados tem-se 20 autovalores com valores decrescentes, com o maior deles sendo igual a 1. Nota-se que à medida que a vantagem evolutiva cresce (aumento de μ e de r), ...há um decréscimo cada vez mais acentuado na diminuição dos autovalores. Isso indica uma convergência cada vez mais intensa para a configuração associada ao maior autovalor, ou seja, a configuração com todas as células em estado cancerígeno.

A fim de realizar algumas configurações entre os modelos estudados são consideradas as equações 3.9 e 3.10 para as probabilidades de transição para o modelo da urna de Ehrenfest; a equação 3.33 para a dinâmica de Glauber; as equações 4.12 e 4.13 para as as probabilidades de transição para o modelo de Moran original, e as equações 4.26 e 4.27 para as probabilidades de transição do modelo de Moran com reservatórios celulares. Essas equações representam um formato bem diverso, representando as peculiaridades de cada sistema.

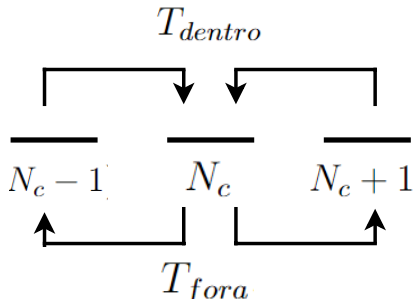
Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Pode-se observar que considerando o modelo de Moran com $\mu = 0$ e $r = 1$ suas taxas de transição passam a ser as mesmas que as obtidas no modelo da Urna de Erhenfest.

Da dinâmica de Glauber para o modelo de Ising tem-se o parâmetro γ o qual indica a tendencia de alinhamento do spin sendo analisado, quando $\gamma > 0$ é favorecido o comportamento ferromagnético. De forma semelhante para o modelo de Moran a taxa de mutação μ funciona como a tendencia da célula virar cancerígena ou não, para $u > 0$ existe uma tendencia de mutação da célula descendente da uma célula saudável ser cancerígena, assim existe uma tendencia favorecendo o estado cancerígeno do sistema.

A fim de realizar a comparação com as taxas de transição entre o modelo de Glauber e do modelo de Moran é necessário observar primeiramente que as formulações são ligeiramente diferentes. As taxas de transição para a dinâmica de Glauber foram obtidas num contexto de equação mestra, enquanto que as equações para o Modelo de Moran são dadas em termos de equações de diferença. Para realizar as comparações devem ser obtidos T_{dentro} e T_{fora} da equação 3.2. Veja o esquema da figura 5.2.

Figura 5.2: Esquema modelo de Moran em termos de equação de diferenças



A imagem apresenta o esquema coincidente com a equação de diferenças 3.2 para o modelo de Moran. Fonte: elaborado pela Autora

Assim, é possível escrever o modelo de Moran da mesma forma que o modelo de Glauber para o sistema de 1 spin, mas neste caso, cada termo de 3.2 está composto pelos dois termos como é explicado no diagrama acima, então a eq.3.19 para o modelo de Moran resulta em:

$$\begin{aligned}\frac{\partial P(t)}{\partial t} = &\left[P_t(N_c - 1)w(N_c - 1 \to N_c) + P_t(N_c + 1)w(N_c + 1 \to N_c)\right] - \\ &\left[P_t(N_c)w(N_c \to N_c - 1) + P_t(N_c)w(N_c \to N_c + 1)\right],\end{aligned} \tag{5.1}$$

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

considerando que 3.2 pode ser escrito da forma:

$$\frac{\partial P(t)}{\partial t} = P_{t+1}(N_c) - P_t(N_c), \tag{5.2}$$

obtendo:

$$\begin{aligned} P_{t+1}(N_c) - P_t(N_c) = P_t(N_c - 1)w(N_c - 1 \to N_c) + P_t(N_c + 1)w(N_c + 1 \to N_c) + \\ P_t(N_c)w(N_c \to N_c) - P_t(N_c). \end{aligned} \tag{5.3}$$

Da condição de balanço detalhado tem-se que P_{t+1} e P_t são iguais, assim, para o modelo de Moran para $t \to \infty$:

$$\begin{aligned} P_t(N_c)\left[\frac{(N - N_c)[N_c\ (1 - 2\mu + r) + \mu N]}{N[(N - N_c) + N_c\ r]}\right] = \\ P_t(N_c - 1)\left[\frac{(N_c - 1)r + \mu(N - N_c + 1)}{N + (N_c - 1)(r - 1)}\left(\frac{N - N_c + 1}{N}\right)\right] + \\ P_t(N_c + 1)\left[\frac{(N - N_c - 1)(1 - \mu)}{N + (N_c + 1)(r - 1)}\left(\frac{N_c + 1}{N}\right)\right]. \end{aligned} \tag{5.4}$$

Quanto ao papel do campo magnético na dinâmica do modelo de Ising, este favorece o ordenamento em uma dada direção. No contexto de Moran, a mutação e a taxa de reprodução mimetizam o mesmo efeito, favorecendo as células cancerígenas (mas o oposto também poderia ocorrer alterando somente os sinais).

Finalmente, uma interpretação para o potencial químico pode ser obtida em termos dos tamanhos dos reservatórios de células saudáveis e cancerígenas. Dado que o potencial químico representa a tendência que uma molécula de um elemento entrar no sistema de interesse, essa tendência aqui pode ser obtida através dos tamanhos relativos dos reservatórios de células ou da taxa de reprodução de uma dada célula.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Capítulo 6

Conclusão

O câncer é uma doença genética evolutiva que pode ser modelada através do modelo de Moran. Tal modelo estocástico possui suas raízes nos métodos de física estatística fora do equilíbrio e vários paralelos podem ser evidenciados. Tal correlação mostra uma grande número de portas que ligam a área da biologia com a física.

Visando aclarar a ponte existente entre física e biologia, ou em outros termos, entre mecânica estatística e sistemas complexos, primeiro utilizou-se o famoso laboratório teórico denominado Modelo de Ising. Esse modelo foi estudado em seu aspecto original de equilíbrio e em sua versão dinâmica.

O modelo de Moran foi explicado com suas principais características, e foi considerado a modo de exemplo um caso especifico para facilitar a compreensão do modelo e variações ao alterar parâmetros. Foi proposto o modelo de Moran com reservatórios celulares com a finalidade de facilitar os cálculos, como outra forma de abordar o problema. Finalmente, foram apresentados os cálculos e adaptações realizadas para o caso de populações infinitas, chegando na equação de difusão geral e a força correspondente ao sistema. Por fim foi possível mostrar como se identifica cada parâmetro do modelo de Moran com os obtidos para o modelo de Ising e para a urna de Ehrenfest.

Como continuidade deste trabalho é sugerido:

- Solucionar o modelo de Moran inteiro de forma computacional a partir das probabilidades para encontrar informações relevantes sobre o modelo e seu futuro uso na área medica;
- Analisar a equação de difusão obtida a fim de identificar os parâmetros faltantes de forma analítica e computacional.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

Referencias bibliograficas

CALLISTER, W.; RETHWISCH, D. **Ciencia e ingenieria de materiales**. [S.l.]: Reverte, 2019. ISBN 9788429195491. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=WYfyDwAAQBAJ>.

CORRERA, T. C.; FRANK, A. d. C. A Equação-Mestra: atingindo o equilíbrio. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 34, p. 346–353, 2011.

EHRENFEST, P.; EHRENFEST, T. Über eine Aufgabe aus der Wahrscheinlichkeitsrechnung, die mit der kinetischen Deutung der Entropievermehrung zusammenhängt. **Mathematisch Naturwissenschaftliche Blätter**, v. 3, 1906.

FERREIRA FILHO, V. J. M. Processos estocásticos e teoria de filas. **Programa de Engenharia de Produção, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ**, 2005.

FRIEDRICH, B.; KLEPPNER, D.; HERSCHBACH, D. About Roy Glauber. **Natural Sciences**, Wiley Online Library, v. 3, n. 3, e20220064, 2023.

GLAUBER, R. J. Time-dependent statistics of the Ising model. **Journal of mathematical physics**, American Institute of Physics, v. 4, n. 2, p. 294–307, 1963.

HUANG, K. **Statistical Mechanics**. [S.l.]: Wiley, 1987. ISBN 9780471815181. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=M8PvAAAAMAAJ>.

ISING, E. **Beitrag zur theorie des ferro-und paramagnetismus**. 1924. Tese (Doutorado) – Grefe & Tiedemann Hamburg, Germany.

KAC, M. Random Walk and the Theory of Brownian Motion. **The American Mathematical Monthly**, Mathematical Association of America, v. 54, n. 7, p. 369–391, 1947. ISSN 00029890, 19300972. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/2304386>. Acesso em: 2 abr. 2024.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00

KARDAR, M. **Statistical physics of particles**. [S.l.]: Cambridge University Press, 2007.

KRAPIVSKY P.L. REDNER S., B.-N. E. **A Kinetic View of Statistical Physics**. [S.l.]: CUP, 2010. ISBN 0521851033; 9780521851039.

LANDAU, L. D.; LIFSHITZ, E. M. **Statistical Physics: Volume 5**. [S.l.]: Elsevier, 2013. v. 5.

MORAN, P. A. P. Random processes in genetics. In: CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, 1. MATHEMATICAL proceedings of the cambridge philosophical society. [S.l.: s.n.], 1958. v. 54, p. 60–71.

NOWAK, M. A. **Evolutionary dynamics**. [S.l.]: Harvard university press, 2006.

PATHRIA, R. K. **Statistical mechanics**. [S.l.]: Elsevier, 2016.

REICHL, L. E. **A modern course in statistical physics**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2016.

SALINAS, S. **Introduçao a fisica estatistica**. [S.l.]: EDUSP, 1999. ISBN 9788531403866. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=cAlP3sc0K44C>.

WODARZ, D.; KOMAROVA, N. **Dynamics of cancer: mathematical foundations of oncology**. [S.l.]: World Scientific, 2014.

YNOGUTI, C. A. Probabilidade, Estatıstica e Processos Estocásticos. **Apostilha. Universidade de São Paulo**, 2011.

ZWANZIG, R. **Nonequilibrium statistical mechanics**. [S.l.]: Oxford university press, 2001.

Versão Final Homologada
07/05/2024 18:00