



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

**A abordagem do espaço de Fock para pequenos
sistemas estocásticos: A cinética de
Michaelis-Menten com inibidores e o modelo
SEAIR**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Arthur Matheus de Souza Carvalho

São Cristóvão/SE

Julho/2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Arthur Matheus de Souza Carvalho

**A abordagem do espaço de Fock para pequenos
sistemas estocásticos: A cinética de
Michaelis-Menten com inibidores e o modelo
SEAIR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Orientador: Prof. Dr. Gerson Cortês Duarte Filho

São Cristóvão/SE

Julho/2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Programa de Pós-Graduação em Física

“A abordagem do espaço de Fock para pequenos sistemas estocásticos: A cinética de Michaelis-Menten com inibidores e o modelo SEAIR”

por

Arthur Matheus de Souza Carvalho

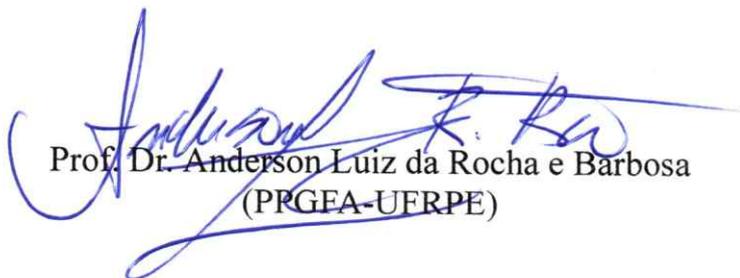
Dissertação de mestrado **APROVADA** em sessão pública no vigésimo oitavo dia de julho do ano dois mil e vinte e três perante a banca examinadora constituída pelos seguintes professores:



Prof. Dr. Gerson Cortês Duarte Filho
(DFI-UFS)



Prof. Dr. Nelson Orlando Moreno Salazar
(DFI-UFS)



Prof. Dr. Anderson Luiz da Rocha e Barbosa
(PRGEA-UERPE)

Agradecimentos

Ao prof. Dr. Gerson Cortês Duarte Filho por ter me orientado ao longo do desenvolvimento desse trabalho e ter me entregado um valioso conhecimento.

Aos meus familiares, em especial minha mãe Meire Souza e minha avó Nadilza Souza pelo apoio e incentivo que sempre me deram durante esse período.

Agradeço à minha namorada e companheira de curso Naiara Santos que sempre esteve ao meu lado durante esse árduo percurso acadêmico.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e ajudaram nos momentos difíceis. Além dos meus colegas de curso pelas trocas de ideias e ajuda mútua.

Também agradeço à Universidade Federal de Sergipe e ao seus docentes de altíssima qualidade que demonstraram estarem totalmente comprometidos com a qualidade e excelência do ensino. Além da CAPES por ter tornado possível esse trabalho.

Resumo

A natureza está repleta de fenômenos que ocorrem de forma aleatória, como a disseminação de vírus, e reações químicas, entres outros. A imprevisibilidade desses fenômenos implica em uma grande dificuldade de descrevê-los em função do tempo, desse modo, é fundamental a busca de novas ferramentas matemáticas que nos permitam melhorar nossa compreensão dos mesmos. O formalismo do espaço de Fock tem se mostrado uma ferramenta bastante útil na descrição de sistemas estocásticos clássicos. Nessa abordagem, pode-se mapear a equação mestra na forma de uma equação de Schrödinger e utilizar os operadores de segunda quantização para descrever a dinâmica de pequenos modelos estocásticos clássicos. A solução dessa equação descreve a probabilidade de uma determinada configuração do sistema ocorrer em função do tempo. Utilizamos essa abordagem para estudar a cinética química de Michaelis-Menten com inibidor e o modelo infectológico Suscetível – Exposto – Assintomático – Infectado - Recuperado (SEAIR). Obtemos, em função do tempo, os comportamentos médios das substâncias envolvidas na cinética química para diferentes quantidades de substâncias, os resultados demonstram o aparecimento de rigidez (equações caracterizadas por seu comportamento varia rapidamente em diferentes escalas de tempo) para tempos curtos. Estudamos o comportamento da densidade de probabilidade do tempo de primeira formação do produto da reação. Apresentamos também, uma relação entre o tempo médio de formação do produto com a linearização de Lineweaver-Burk. As relações de incerteza termodinâmica (RIT) para processos estocásticos unidirecionais também foram analisadas no contexto da reação de Michaelis-Menten, onde foi possível estabelecer o limite inferior para a variância do tempo de formação do produto para cada tipo de inibição analisada. Para o modelo SEAIR, determinamos a dinâmica de contaminação em função do tempo para diferentes números de indivíduos. Estudamos a dinâmica para tempos longos do número de suscetíveis e observamos que existe a possibilidade de não contaminação de toda população suscetível para uma certa faixa de parâmetros. Avaliamos quantitativamente uma estratégia de contenção do contágio removendo apenas os indivíduos assintomático/infectado e comparamos sua eficácia com estratégias mais restritivas.

Palavras-chave: Espaço de Fock. Cinética química com inibição. Modelos infectológicos.

Abstract

Nature is full of phenomena that occur randomly, such as the spread of viruses and chemical reactions. The unpredictability of these phenomena implies incredible difficulty in describing them as a function of time. Therefore, searching for new mathematical tools that allow us to improve our understanding of them is fundamental. The formalism of Fock space has proved to be a handy tool in describing classical stochastic systems. In this approach, one can map the master equation as a Schrödinger equation and use the second quantization operators to describe the dynamics of small classical stochastic models. The solution to this equation describes the probability of a given system configuration occurring as a function of time. We used this approach to study the chemical kinetics of Michaelis-Menten with inhibitor and the Susceptible – Exposed – Asymptomatic – Infected – Recovered (SEAIR) infectious diseases model. As a function of time, we obtain the average behavior of the substances involved in the chemical kinetics for different amounts of substances. The results demonstrate the appearance of stiffness (equations characterized by their behavior changing rapidly in different time scales) for short times. We studied the behavior of the probability density at the time of the first formation of the reaction product. We also present a relationship between the average time of product formation and the Lineweaver-Burk linearization. The thermodynamic uncertainty relations (RIT) for unidirectional stochastic processes were also analyzed in the context of the Michaelis-Menten reaction, where it was possible to establish the lower limit for the variance of product formation time for each type of inhibition analyzed. For the SEAIR model, we determined the contamination dynamics as a function of time for different numbers of individuals. We studied the dynamics of the number of susceptibles over long periods and observed a possibility of non-contamination of the entire susceptible population. We quantitatively evaluated a contagion containment strategy removing only asymptomatic/infected individuals and compared its effectiveness with more restrictive strategies.

Keywords: Fock space. Chemical kinetics with inhibition. Infectological models.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Relação entre a probabilidade de ocupação de um passeio aleatório (a propagação é representada por uma linha ondulada) e a probabilidade de primeira passagem (linha reta). O círculo representa o estado inicial.	28
Figura 2 – Esquema ilustrando os processos de salto de um caminhante aleatório unidimensional para o vizinho mais próximo.	29
Figura 3 – Quantidades médias de moléculas de A e B em função do tempo t . . .	44
Figura 4 – Esquema ilustrando um conjunto de 3 sítios, em que uma partícula pode transitar aleatoriamente. As constantes k_r e k_l estão relacionadas aos saltos unitários para direita e esquerda respectivamente, e a constante k_a diz respeito a transição para o estado absorvedor. \mathcal{S}_i é a denominação do sítio.	45
Figura 5 – Esquema ilustrando um conjunto de N sítios em que uma partícula pode transitar aleatoriamente. As constantes k_r e k_l estão relacionadas aos saltos unitários para direita e esquerda respectivamente, a constante k_a diz respeito a transição para o estado absorvedor.	46
Figura 6 – Esquema da cinética de Michaelis-Menten. E é a enzima, S é o substrato, C_1 é o complexo ES e P é o produto da reação.	50
Figura 7 – Os resultados foram obtidos para 10 substratos e 5 enzimas com $k_{1+} = 10$, $k_{1-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve a dinâmica para tempos curtos.	51
Figura 8 – Ilustração da linearização de Lineweaver-Burk para a cinética de Michaelis-Menten.	52
Figura 9 – Esquema ilustrando a cinética de Michaelis-Menten com inibição parcial.	53
Figura 10 – Esquema ilustrando a cinética de Michaelis-Menten com inibição competitiva.	56
Figura 11 – Esquema que ilustra a competição entre o inibidor e o substrato pelo sítio de ligação para a inibição do tipo competitiva.	56
Figura 12 – Esquema da cinética química de Michaelis-Menten para a inibição incompetitiva.	57
Figura 13 – Esquema para a inibição do tipo incompetitiva, que ilustra os sítios de ligações que permite a ancoragem do substrato e o inibidor na enzima.	57
Figura 14 – Esquema da cinética química de Michaelis-Menten para a inibição mista.	58
Figura 15 – Esquema para a inibição do tipo mista, que ilustra os sítios de ligações que permite a ancoragem do substrato e o inibidor na enzima.	59

Figura 16 – A figura apresenta o comportamento das médias para a inibição do tipo competitiva para $N_E = N_S = N_I = 1$ e com os parâmetros $k_{1+} = k_{3+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = 50$, $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve a dinâmica para tempos curtos.	64
Figura 17 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição competitiva para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = 100$, $k_{1-} = 50$, $k_{3+} = 50$, $k_{3-} = 25$, $k_2 = 1$, (b) $k_{1+} = 50$, $k_{1-} = 25$, $k_{3+} = 100$, $k_{3-} = 50$, $k_2 = 1$. O <i>inset</i> descreve a dinâmica para tempos curtos.	64
Figura 18 – A figura apresenta o comportamento das médias para a inibição do tipo incompetitiva para $N_E = N_S = N_I = 1$ e com os parâmetros $k_{1+} = k_{4+} = 100$, $k_{1-} = k_{4-} = 50$, $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve a dinâmica para tempos curtos.	65
Figura 19 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição incompetitiva para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = 100$, $k_{1-} = 50$, $k_{4+} = 50$, $k_{4-} = 25$, $k_2 = 1$, (b) $k_{1+} = 50$, $k_{1-} = 25$, $k_{4+} = 100$, $k_{4-} = 50$, $k_2 = 1$. O <i>inset</i> descreve a dinâmica para tempos curtos.	65
Figura 20 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição não competitiva para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 50$, $k_2 = 1$. (b) $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = 50$, $k_{5+} = 50$, $k_{5-} = 25$, $k_2 = 1$. O <i>inset</i> descreve a dinâmica para tempos curtos.	66
Figura 21 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição não competitivo para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 50$, $k_{4+} = 50$, $k_{4-} = 25$, $k_2 = 1$. (b) $k_{1+} = k_{4+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{4-} = k_{5-} = 50$, $k_{3+} = 50$, $k_{3-} = 25$, $k_2 = 1$. O <i>inset</i> descreve o comportamento para tempos curtos.	67
Figura 22 – A figura apresenta o comportamento das médias para a inibição do tipo parcial para $N_E = N_S = N_I = 1$ e com os parâmetros $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 50$, $k_{4+} = 80$, $k_{4-} = 30$, $k_2 = k_6 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	68

Figura 23 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição parcial para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{5-} = 50$, $k_{3+} = 40$, $k_{3-} = 20$, $k_{4+} = 80$, $k_{4-} = 30$, $k_2 = k_6 = 1$, (b) $k_{1+} = k_{3+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = 50$, $k_{4+} = 80$, $k_{4-} = 30$, $k_{5+} = 40$, $k_{5-} = 20$, $k_2 = k_6 = 1$. O <i>inset</i> descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	68
Figura 24 – Na figura 24(a) temos o comportamento das médias para a inibição competitiva para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 24(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	70
Figura 25 – Na figura 25(a) temos o comportamento das médias para a inibição incompetitiva para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 25(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{4+} = 10$, $k_{1-} = k_{4-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	70
Figura 26 – Na figura 26(a) temos o comportamento das médias para a inibição não competitivo para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 26(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	71
Figura 27 – Na figura 27(a) temos o comportamento das médias para a inibição parcial para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 27(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 5$ e $k_2 = k_6 = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	72
Figura 28 – Na figura temos o comportamento das médias do produto para diferentes tipos de inibição. Em (28(a)) temos as médias para $N_S = N_E = N_I = 1$. Em (28(b)) temos o comportamento para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$. P_{SI} é o caso sem inibidor, P_{IC} é a inibição competitiva, P_{IU} é a inibição incompetitiva, P_{IN} é a inibição não competitiva e P_{IP} é a inibição parcial com diferentes casos, sendo esses $k_2 = k_6$, $k_2 > k_6$ e $k_2 < k_6$. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 5$, com exceção do caso parcial que $k_{4+} = 8$ e $k_{4-} = 3$ e para os diferentes casos da inibição parcial usamos $k_2 = k_6 = 1$ para $k_2 = k_6$, $k_2 = 1$ e $k_6 = 0.5$ para $k_2 > k_6$, e por fim $k_2 = 1$ e $k_6 = 1.5$ para $k_2 < k_6$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	73

Figura 29 – A figura demonstra o comportamento para os produtos em função de k_2 e k_6 com $t = 3$	75
Figura 30 – Nas figuras temos a densidade de probabilidade de ocorrer a primeira formação de P em função de t , para diferentes valores de N_S e $N_E = N_I = 1$. Em (a) temos a inibição do tipo competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos a inibição do tipo incompetitiva com $k_{1\pm} = k_{4\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$	76
Figura 31 – Nas figuras temos a densidade de probabilidade de ocorrer a primeira formação de P em função de t , para diferentes valores de N_S e $N_E = N_I = 1$. Em (a) temos a inibição do tipo não competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = k_{4\pm} = k_{5\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos a inibição do tipo parcial com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = k_{4+} = k_{5\pm} = 0.5$, $k_{4-} = 0.4$, $k_2 = 5$ e $k_6 = 2.5$	76
Figura 32 – Nas figuras temos a linearização de Lineweaver-Burk para dois casos distintos, com $N_E = 1$ e N_S variando entre 1 a 10. Os círculos representam os resultados obtidos por meio do formalismo de Fock. Em (a) temos a inibição do tipo competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos a inibição do tipo incompetitiva com $k_{1\pm} = k_{4\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. O <i>inset</i> descreve o comportamento das grandezas para $\langle t \rangle$ versus S	77
Figura 33 – Nas figuras temos a linearização de Lineweaver-Burk para dois casos distintos, com $N_E = 1$ e N_S variando entre 1 a 10. Os círculos representam os resultados obtidos por meio do formalismo de Fock. Em (a) vemos a inibição do tipo não competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = k_{4+-} = k_{5\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos o comparativo entre todos os resultados, inclusive, o caso sem inibidor, em todos os casos $N_E = N_I = 1$. O <i>inset</i> descreve o comportamento das grandezas para $\langle t \rangle$ versus S	78
Figura 34 – Relações de incertezas da termodinâmica para os 4 tipos distintos de inibição, nessa análise fixamos o tempo ($t = 1$) e variamos a constante de taxa k_{1-} . As demais constantes de taxas são $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 2$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 1$, $k_2 = k_6 = 1$, e $k_{4+} = 1.9$, $k_{4-} = 0.9$	80
Figura 35 – Relações de incertezas da termodinâmica para os 4 tipos distintos de inibição, nessa análise fixamos o tempo ($t = 1$) e variamos a constante de taxa k_{1-} para identificar a influência da mesma. As demais constantes de taxas são $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 2$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 1$, $k_2 = k_6 = 1$, e $k_{4+} = 1.9$, $k_{4-} = 0.9$	81
Figura 36 – Modelo infectológico SIR descrito por uma rede de Petri.	83

Figura 37 – Esquema do modelo SEAIR. S é suscetível, E é exposto, A é assintomático, I infectado e R recuperado. As constantes de taxas estão associadas a cada transição do estágio da doença. O suscetível torna-se exposto de duas maneiras: ao interagir com um assintomático com constante α , ou, interagir com um infectado com constante β	83
Figura 38 – Os resultados foram obtidos para $N_S = 9$, $N_A = 1$ e $N_E = N_I = N_R = 0$, com $\alpha = 2$, $\beta = 0.1$, $\gamma = 0.3$, $\sigma = 0.15$ e $\mu = 0.05$	84
Figura 39 – As figuras expõe os comportamentos das médias em função do tempo para dois casos, com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 10$, $\gamma = \sigma = 5$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	86
Figura 40 – As figuras expõe os comportamentos das médias em função do tempo para dois casos, com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 3$, $\gamma = \sigma = 4$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	87
Figura 41 – As figuras expõe os comportamentos das variâncias em função do tempo para dois casos, com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 3$, $\gamma = \sigma = 4$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve a variância das grandezas para tempos curtos.	87
Figura 42 – As figuras expõe os comportamentos das médias de suscetíveis em função do tempo para cinco diferentes valores de α e β , com as constantes de taxa: $\alpha = 10$ ou $\beta = 10$, $\gamma = \sigma = 5$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (<i>inset</i>) descreve o comportamento das grandezas para uma menor escala de tempo.	88
Figura 43 – A figura expõe os comportamentos das médias de suscetíveis em função do tempo para cinco diferentes valores de μ , com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 10$ e $\gamma = \sigma = 5$. O <i>inset</i> descreve o comportamento das grandezas para uma menor escala de tempo.	88
Figura 44 – Gráficos de segunda dinâmica com constantes $\alpha = \beta = 10$, $\gamma = \sigma = 5$ e $\mu = 1$. (a) $n_S = 8$, $n_E = 1$ e $n_A = n_I = n_R = 0$ (b) $n_S = 6$, $n_E = 2$, $n_A = 1$ e $n_I = n_R = 0$ (c) $n_S = 5$, $n_E = 2$, $n_A = 2$ e $n_I = n_R = 0$ (d) $n_S = 3$, $n_E = 3$, $n_A = 3$ e $n_I = n_R = 0$. O <i>inset</i> descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.	89
Figura 45 – Esse <i>QR code</i> dá acesso ao código completo no GitHub.	113

Lista de abreviaturas e siglas

TPP	Tempo de primeira passagem
RIT	Relação de incerteza da termodinâmica
TMPP	Tempo médio de primeira passagem
CMM	Cinética de Michaelis-Menten
LLB	Linearização de Lineweaver-Burk

Sumário

1	Introdução	14
2	Métodos estocásticos	18
2.1	O movimento browniano e a equação de Langevin	18
2.2	A equação de Fokker-Planck	23
2.3	A equação mestra	25
2.4	Tempo de primeira passagem	27
2.4.1	Conexão entre probabilidades de primeira passagem e de ocupação	27
2.4.2	Caminhada aleatória de espaço e tempo discretos	29
2.5	Relação de incerteza da termodinâmica	31
3	Mecânica estocástica e formalismo do espaço de Fock	35
3.1	O formalismo do espaço de Fock	35
3.1.1	Segunda quantização	36
3.1.2	Aplicando o formalismo para sistemas de ação em massa	39
3.1.3	Exemplo: uma simples cinética química	41
3.2	Tempo de primeira passagem no formalismo de Fock	44
3.2.1	Generalização	45
3.3	Implementação do Python para o espaço de Fock	47
4	Cinética de Michaelis-Menten com inibidor	50
4.1	A cinética de Michaelis-Menten	50
4.2	A cinética de Michaelis-Menten com inibidores	53
4.2.1	Inibição parcial	53
4.2.2	Inibição competitiva	55
4.2.3	Inibição incompetitiva	57
4.2.4	Inibição mista	58
4.2.5	Relação entre TPP e linearização de Lineweaver-Burk	59
4.3	Descrição da reação de Michaelis-Menten com inibidor no formalismo de Fock	60
4.4	Resultados para $N_S = N_E = N_I = 1$	60
4.4.1	Inibição competitiva	63
4.4.2	Inibição incompetitiva	64
4.4.3	Inibição não competitiva	66
4.4.4	Inibição parcial	67
4.4.5	Comportamento das concentrações para tempos muito curtos	68
4.5	Resultados para $N_S = 10, N_E = N_I = 5$	69
4.5.1	Inibição competitiva	69
4.5.2	Inibição incompetitiva	70
4.5.3	Inibição não competitiva	71

4.5.4	Inibição parcial	72
4.6	Análise do comportamento dos produtos	72
4.7	Tempo de primeira passagem	75
4.8	Linearização de Lineweaver-Burk	77
4.9	Relação de incerteza da termodinâmica (RIT)	79
5	O modelo infectológico SEAIR	82
5.1	Resultados	85
5.1.1	Caso simples: 2 indivíduos	85
5.1.2	Caso complexo: 10 indivíduos	86
5.1.3	Comportamento assintótico da média de suscetíveis	87
5.1.4	Estratégias para diminuição de contágio: a segunda dinâmica	88
6	Conclusões	91
	Referências	94
	Apêndices	102
	APÊNDICE A O cálculo de $\exp(-Ht)$	103
	APÊNDICE B Correções feitas nos operadores do Sympy	104
	B.1 Divergências dos operadores	104
	B.1.1 Operador aniquilação	104
	B.1.2 Operador criação	105
	APÊNDICE C Criação do operador número	106
	C.1 Criação do operador número	106
	APÊNDICE D Aplicação de operadores em estados com número de ocupação	
	$N > 1$	108
	D.1 O erro	108
	D.2 Solução	109
	APÊNDICE E Código para obter as médias	111

1 Introdução

Durante os séculos XVII e XVIII, a crescente necessidade de métodos mais eficazes de produções impulsionaram uma série de estudos de fenômenos relacionados ao calor, o que permitiu a construções de maquinarias como máquinas a vapor. A primeira revolução industrial iniciada no século XVIII expandiu ainda mais essas necessidades. Essa série de desenvolvimentos tecnológicos implicaram na construção da termodinâmica, ramo da física que estuda as relações entre calor, trabalho e outras formas de energia. A construção da termodinâmica consistiu em combinar um grande número de resultados experimentais, realizando uma descrição fenomenológico, que se baseia em descrever o que se manifesta ou aparece em observações nos laboratórios [1,2]. A termodinâmica descreve as propriedades macroscópicas de sistemas físicos sem se preocupar com a sua constituição microscópica, porém no século XIX, surge a ideia de que a termodinâmica poderia estar relacionada a uma teoria mecânica da matéria lidando com um grande número de partículas, ou seja, átomos e moléculas [1–3]. A ideia foi uma consequência natural da formulação dos princípios da termodinâmica, da primeira lei, que estabelece a equivalência entre trabalho mecânico e calor [3]. Esta nova abordagem utiliza a mecânica newtoniana para a descrição dos constituintes microscópicos e deve obter às mesmas leis fenomenológicas encontradas na termodinâmica [1]. Durante a segunda metade do século XIX os trabalhos de Maxwell [4–6], Boltzmann [7–10] e Gibbs [11–13] estabeleceram as bases dessa nova teoria, e com a introdução de métodos da teoria da probabilidade e estatística, surgiu a origem do nome dessa teoria: a mecânica estatística, termo primeiramente proposto por Gibbs em 1902 [12].

A abordagem mecanicista da termodinâmica foi levada às suas consequências extremas no trabalho de Ludwig Boltzmann [9], com a proposta de uma equação que representa a evolução de uma função de distribuição de probabilidade, em vez das trajetórias de partículas individuais no gás [3]. Boltzmann logo percebeu que a única maneira de descrever o comportamento de um grande número de partículas era confiar em uma abordagem estatística, onde as leis da probabilidade tiveram que ser mescladas com a descrição das leis físicas [3].

No início, a mecânica estatística enfrentou forte resistência da comunidade científica. O primeiro fator é a irreversibilidade dos processos termodinâmicos em sistemas macroscópicos, uma vez que, os fenômenos observados e descritos são fundamentalmente irreversíveis, entretanto, a mecânica estatística buscava explicar esses fenômenos com a mecânica newtoniana que pode descrever sistemas reversíveis. Deste modo, a tentativa de descrever a irreversibilidade da termodinâmica usando-se uma teoria reversível constituiu uma resistência ao estabelecimento da mecânica estatística [1]. Outro fator bastante

relevante, é que a proposta de descrever sistemas macroscópicos como constituídos por entidades microscópicas, necessitava da existência de átomos e moléculas, uma hipótese que ainda não tinha sido comprovada a época e que enfrentava uma certa rejeição naquele período [1, 2].

No ano de 1827, o botânico inglês Robert Brown observou que os grãos de pólen sobre a água realizavam um movimento irregular, como uma forma de agitação [2]. Brown escreveu, em 1828, um artigo [14] descrevendo esse fenômeno, que ao longo dos anos ficou conhecido como “movimento browniano” e desafiou a comunidade científica. O movimento browniano corresponde ao movimento irregular de grandes partículas suspensas em fluidos [15], essas partículas são denominadas de partículas brownianas [16].

Esse fenômeno não podia ser conciliado com nenhuma descrição da mecânica padrão da época [3]. Mesmo assumindo a hipótese atomística (pouco aceita na época [2]) e supondo o movimento da partícula browniana como resultado de colisões com os átomos do solvente, não era possível obter uma explicação convincente [3], pois, no nível microscópico, pode-se argumentar que as colisões elásticas com os átomos do solvente geravam o movimento da partícula, mas o efeito combinado de todas essas colisões, ocorrendo por razões de simetria em qualquer direção, se anula [3]. Porém, observações experimentais mostraram que em tempo suficientemente longo a posição da partícula em relação a posição original cresce com a raiz quadrada do tempo, mostrando assim a natureza difusa [3]. Em repetidos experimentos, mantendo os parâmetros iguais, foi visto que a partícula em cada realização segue caminhos diferentes, mas pode-se fazer uma média estatística sobre essas realizações que reforça a conclusão de que a partícula apresenta um movimento difusivo [3].

As primeiras explicações teóricas para o fenômeno só ocorreram em 1905 e 1906 com os trabalhos independentes de Albert Einstein [17] e Marian Smoluchowski [18]. A teoria de Einstein teve um grande impacto naquela época abrindo caminho para a física moderna do século XX [19] e acabou inspirando o físico francês Paul Langevin, que propôs uma abordagem mecanicista para o movimento browniano. A ideia de Langevin é escrever a segunda lei de Newton com a inclusão de uma força de natureza aleatória [3]. De fato, as forças microscópicas exercidas pelas partículas do solvente por meio de colisões elásticas com a partícula browniana são representadas como flutuações não correlacionadas no espaço e no tempo, cuja média do quadrado da velocidade da partícula em equilíbrio térmico é $\langle v^2 \rangle = k_B T / m$ (consequência do teorema de equipartição de energia), de modo que a velocidade da partícula é positiva, pois, $T > 0$ [16].

Os trabalhos de Einstein influenciaram uma série de experimentos realizados por Jean Perrin em 1908, os experimentos de Perrin confirmaram as previsões para o movimento Browniano propostas por Einstein, o que levou para a confirmação da hipótese atômica [1]. Em 1913, Perrin publicou o livro “*Les Atomes*” [20] que contribuiu para a conceituação do átomo. A formalização do átomo derrubou uma das principais formas de resistência à

mecânica estatística que ganhou grande adesão e adquiriu grande sucesso ao fornecer uma explicação microscópica das propriedades macroscópicas de diversos sistemas [1].

Anos depois, Adriaan Fokker e Max Planck propuseram uma formulação alternativa para o problema da partícula browniana. A ideia consistiu em construir uma equação diferencial parcial que governe a evolução temporal das distribuições de probabilidades para um movimento browniano, ou seja, descreve a evolução da distribuição de probabilidade de encontrar uma partícula browniana na posição x no tempo t [2, 3, 21]. A equação ficou conhecida como equação de Fokker-Planck, após Fokker e Planck terem obtido de forma independente em seus respectivos trabalhos de 1914 e 1917 [22, 23]. A equação de Fokker-Planck é um tipo especial de equação mestra [19], onde a taxa de mudança no tempo da função de distribuição depende de processos favoráveis e desfavoráveis, descritos em termos de taxas de transição entre diferentes configurações [3], e será fundamental nos nossos estudos. O movimento browniano se tornou um fenômeno importante para o entendimento da estrutura atômica da matéria em contraposição a ideia energeticistas dominante na Europa [2]. Em seções posteriores, retornaremos ao movimento browniano, onde detalharemos as metodologias de Langevin, Fokker e Planck.

No século XIX a matemática também estava em amplo desenvolvimento e as contribuições do russo Andrei Markov foram muito relevantes. Markov pela primeira vez desenvolveu uma teoria dinâmica assumindo como dependente de eventos aleatórios não correlacionados, obedecendo às leis da probabilidade, hoje conhecidos como cadeias de Markov (processo markoviano) [3]. Apesar do movimento browniano constituir um processo Markoviano [19], as motivações científicas de Markov eram bem diferentes daquelas que levaram os físicos acima mencionados a abordar o problema de Brown. Algumas décadas depois uma teoria mais geral de processos estocásticos em espaço e tempo emergiu da combinação desses diferentes caminhos científicos [3]. Isso permitiu à comunidade científica explorar o grande potencial desta teoria, que pode ser aplicada a um amplo espectro de problemas matemáticos e físicos relativos à evolução no tempo de sistemas estatísticos e, assim, fornecer as bases conceituais da mecânica estatística de não equilíbrio [3], que abrange sistemas físicos que não estão em equilíbrio termodinâmico. A mecânica estatística em equilíbrio se concentra em sistemas, nos quais as propriedades macroscópicas, como temperatura e pressão, são uniformes e não mudam com o tempo, a mecânica estatística de não equilíbrio lida com sistemas que estão em desequilíbrio, pois, suas propriedades macroscópicas são dependentes do tempo [21]. Estes sistemas são praticamente onipresentes na natureza, uma vez que caracterizam um grande conjunto de fenômenos de interesse não apenas para a física, mas também para a biologia, química, geologia, economia, sociologia, e etc [3]. Só no ano de 2022 o repositório ArXiv registrou 4312 artigos na área, incluindo problemas em equilíbrio e fora de equilíbrio.

Da estatística de não equilíbrio, vamos explorar os métodos estocásticos. Os métodos

estocásticos mais conhecidos são, as equações diferenciais estocásticas que incluem termos estocásticos como por exemplo a equação de Langevin, a equação de Fokker-Planck (FP) e a equação mestra. A equação de FP descreve a evolução da probabilidade de um certo observável, enquanto a equação mestra descreve a evolução da probabilidade de uma determinada configuração do sistema ocorrer. Entre as diversas ferramentas matemáticas incorporadas, temos o espaço de Fock, um espaço algébrico bastante utilizado na mecânica quântica. Na década de 70, Masao Doi [24, 25] demonstrou que tal espaço algébrico é útil para processos estocásticos, e nos últimos anos, essa ferramenta vem sendo amplamente utilizada para estudo dos processos estocásticos e vem auxiliando a comunidade científica a explicar diversos fenômenos aleatórios.

Nesse trabalho, utilizaremos a abordagem do espaço de Fock para realizar um estudo estocástico da cinética de Michaelis-Menten com inibidor e o modelo infectológico Suscetível - Exposto - Assintomático - Infectado - Recuperado (SEAIR). A primeira é uma cinética química, que trata de uma generalização da famosa cinética de Michaelis-Menten [26], nessa generalização é adicionado um inibidor que impacta na dinâmica da reação. O segundo, é um modelo que pode ser aplicado a doenças infectológicas, ao qual utilizaremos para estudar a dinâmica da COVID-19. Utilizaremos o espaço de Fock para realizar um mapeamento da equação mestra numa equação do tipo Schrödinger, essa abordagem permite a utilização de ferramentas matemáticas (como operadores de segunda quantização) desse espaço para o estudo de sistemas estocásticos clássicos. Faremos uso de pacotes de computação algébrica e cálculo numérico de programação em `Python` para realizar cálculos no espaço de Fock.

Esse trabalho foi organizado em 6 capítulos. O capítulo 2 é todo dedicado ao aprofundamento dos métodos estocásticos, nele retornaremos ao movimento browniano para descrever as metodologias de Langevin e Fokker-Planck, além de determinar a equação mestra, definiremos também o tempo de primeira passagem (TPP) e a relação de incerteza da termodinâmica (RIT). O capítulo 3 é dedicado ao formalismo de Fock, nesse capítulo, descrevemos como esse espaço algébrico pode ser utilizado e como mapear a equação mestra em uma equação do tipo de Schrödinger, ainda nesse capítulo demonstramos como estudar o TPP nesse formalismo e a implementação da linguagem `Python`. O capítulo 4 é dedicado a apresentação da cinética química de Michaelis-Menten com inibidor e seus resultados. No capítulo 5 introduzimos o modelo SEAIR e também seus resultados. Por fim, no capítulo 6, expomos nossas conclusões do trabalho e as perspectivas futuras.

2 Métodos estocásticos

A física estatística de não equilíbrio tem duas principais abordagens, os métodos cinéticos e estocásticos. Aqui, focamos apenas nos métodos estocásticos, o qual aplica-se a processos estocásticos. Processos estocásticos (ou sistemas) basicamente consistem em um processo parcialmente aleatório, ou seja, não é totalmente determinístico. Sendo assim, o valor observado em cada momento é uma variável aleatória, e desse modo, a cada observação existe uma certa probabilidade de obter um determinado resultado. O movimento browniano é um processo estocástico, a cada observação a partícula se encontra em um lugar distintos e aleatório, o movimento completo da partícula browniana é um funcional de uma ou mais variáveis aleatórias independentes. E o movimento é então descrito por suas médias em relação às várias distribuições aleatórias.

Os métodos estocásticos em essência, buscam descrever a evolução temporal das probabilidades de um sistema. Para demonstrar esses métodos, utilizamos o já conhecido movimento browniano, retornando às ideias de Langevin e Fokker-Plack. Desse modo, ilustraremos como é possível descrever um sistema fora de equilíbrio com uma abordagem probabilística, além, de demonstrar a construção da equação mestra, uma expressão que descreve de modo geral um sistema estocástico no tempo.

2.1 O movimento browniano e a equação de Langevin

Nesta seção, será realizada uma descrição do movimento browniano através da abordagem de Langevin. Vamos supor que o movimento seja produzido por colisões da partícula com as moléculas do fluido. A equação de movimento para a partícula browniana pode ser escrita como:

$$m \frac{d\vec{v}}{dt} = \vec{F} - \alpha \vec{v} + \vec{F}_a(t), \quad (2.1)$$

em que \vec{v} é a velocidade da partícula com massa m no tempo t , F é uma força externa, α é o coeficiente de atrito viscoso e por fim $\vec{F}_a(t)$ é uma força aleatória que representa os choques das moléculas do fluido. Essa equação foi proposta por Paul Langevin em 1908 e é uma excelente abordagem para solucionar o movimento browniano e popularmente conhecida como a “equação de Langevin” [2, 21, 27].

Considerando o caso unidimensional e com força externa nula, a equação de Langevin se torna:

$$\frac{dv(t)}{dt} = -\gamma v(t) + A(t), \quad (2.2)$$

onde $\gamma = \alpha/m$ e $A(t) = F_a(t)/m$. A equação (2.2) é uma equação diferencial linear não homogênea de primeira ordem, para determinar a solução desta equação é necessário fazer uma substituição do tipo $v(t) = e^{-\gamma t}y(t)$, logo temos:

$$e^{-\gamma t} \frac{dy(t)}{dt} = A(t), \quad (2.3)$$

agora temos uma equação diferencial separável, cuja solução é:

$$y(t) - y(0) = \int_0^t e^{\gamma t'} A(t') dt', \quad (2.4)$$

fazendo a substituição inversa de $y(t) = e^{\gamma t}v(t)$, chegamos finalmente a solução:

$$v(t) = v_0 e^{-\gamma t} + e^{-\gamma t} \int_0^t e^{\gamma t'} A(t') dt'. \quad (2.5)$$

O valor esperado da velocidade é então:

$$\langle v(t) \rangle = v_0 e^{-\gamma t} + e^{-\gamma t} \int_0^t e^{\gamma t'} \langle A(t') \rangle dt', \quad (2.6)$$

aqui, vamos supor que a força aleatória tem valor esperado nulo, isto é $\langle A(t') \rangle = 0$, o valor esperado da velocidade será $\langle v(t) \rangle = v_0 e^{-\gamma t}$.

O valor esperado do quadrado do desvio é determinado ao fazermos:

$$\Delta v = v(t) - \langle v(t) \rangle = e^{-\gamma t} \int_0^t e^{\gamma t'} A(t') dt', \quad (2.7)$$

e em seguida

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = e^{-2\gamma t} \int_0^t \int_0^t e^{\gamma(t'+t'')} \langle A(t') A(t'') \rangle dt' dt''. \quad (2.8)$$

notamos o surgimento do fator $\langle A(t') A(t'') \rangle$ que relaciona as forças aleatórias. Para este fator consideramos a seguinte relação:

$$\langle A(t') A(t'') \rangle = \varphi(t'' - t'), \quad (2.9)$$

em que $\varphi(t)$ é uma função par que se torna não desprezível apenas nas vizinhanças imediatas de $t = 0$ [2]. Temos então:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = e^{-2\gamma t} \int_0^t \int_0^t e^{\gamma(t'+t'')} \varphi(t'' - t') dt' dt''. \quad (2.10)$$

Para resolver essa equação, precisamos organizar a integral:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = e^{-2\gamma t} \int_0^t e^{\gamma t'} \int_0^t e^{\gamma t''} \varphi(t'' - t') dt' dt'', \quad (2.11)$$

porém φ relaciona t' e t'' , e impede essa completa separação de variáveis. Desse modo, faremos a seguinte substituição $y = t'' - t'$, que resulta em:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = e^{-2\gamma t} \int_0^t e^{\gamma t'} dt' \int_{-t'}^{t-t'} e^{\gamma(y+t')} \varphi(y) dy, \quad (2.12)$$

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = e^{-2\gamma t} \int_0^t e^{2\gamma t'} dt' \int_{-t'}^{t-t'} e^{\gamma y} \varphi(y) dy. \quad (2.13)$$

Como a função φ é extremamente localizada nas vizinhanças de $y = 0$, podemos escrever [2]:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = e^{-2\gamma t} \int_0^t e^{2\gamma t'} dt' \int_{-\infty}^{+\infty} \varphi(y) dy. \quad (2.14)$$

Tratando a integral de φ como um parâmetro de tempo τ , temos:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = \tau e^{-2\gamma t} \int_0^t e^{2\gamma t'} dt', \quad (2.15)$$

finalmente temos o valor esperado do desvio quadrático:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = \frac{\tau}{2\gamma} (1 - e^{-2\gamma t}). \quad (2.16)$$

Supondo que a distribuição é maxwelliana, o teorema da equipartição da energia é válido, ou seja, $\langle E \rangle = (3/2)m \langle v^2 \rangle = (3/2)k_B T$ e no limite de $t \rightarrow \infty$ (com $\gamma > 0$), para a eq. (2.16) teremos:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle \rightarrow \frac{\tau}{2\gamma} = \frac{k_B T}{m}. \quad (2.17)$$

Assim, podemos escrever τ em função dessas novas grandezas ($\tau = 2\gamma k_B T/m$) e determinar o desvio quadrático médio como:

$$\langle (\Delta v)^2 \rangle = \frac{k_B T}{m} (1 - e^{-2\gamma t}). \quad (2.18)$$

A equação de Langevin é estocástica (aleatória), e devemos encontrar uma densidade de probabilidade $p(v, t; v_0)$ de que a solução esteja entre v e $v + dv$ no instante de tempo t , a distribuição de probabilidade $p(v, t; v_0)$ é:

$$p(v, t; v_0) = [2\pi \langle (\Delta v)^2 \rangle]^{-1/2} \exp \left[-\frac{(v - \langle v \rangle)^2}{2 \langle (\Delta v)^2 \rangle} \right], \quad (2.19)$$

v_0 é a velocidade no tempo $t = 0$, introduzindo as equações (2.5), (2.6) e (2.18), obtemos:

$$p(v, t; v_0) = \left[\frac{m}{2\pi k_B T (1 - e^{-2\gamma t})} \right]^{1/2} \exp \left[-\frac{m(v - v_0 e^{-\gamma t})^2}{2k_B T (1 - e^{-2\gamma t})} \right], \quad (2.20)$$

quando $t \rightarrow \infty$ temos:

$$p(v, t \rightarrow \infty; v_0) = \sqrt{\frac{m}{2\pi k_B T}} \exp \left(-\frac{mv^2}{2k_B T} \right), \quad (2.21)$$

que trata-se da distribuição de velocidades de Maxwell-Boltzmann para um gás unidimensional.

Para determinar a distribuição de probabilidades para os deslocamentos $x = x(t)$, vamos fazer uso dos resultados já estabelecidos para $v = v(t)$, partindo da definição $v = dx/dt$ que podemos escrever como:

$$x(t) = x_0 + \int_0^t v(t') dt'. \quad (2.22)$$

O valor esperado é:

$$\langle x(t) \rangle = x_0 + \int_0^t \langle v(t') \rangle dt'. \quad (2.23)$$

O valor esperado para v é definido pela equação (2.6), logo para $x(t)$:

$$\langle x(t) \rangle = x_0 + \int_0^t v_0 e^{-\gamma t'} dt' = x_0 + \frac{v_0}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}). \quad (2.24)$$

Para determinar o desvio quadrático, vamos seguir o mesmo procedimento realizado para a velocidade, assim:

$$\langle (x(t))^2 \rangle = x_0^2 + 2x_0 \int_0^t \langle v(t') \rangle dt' + \int_0^t \int_0^t \langle v(t')v(t'') \rangle dt' dt'', \quad (2.25)$$

a primeira integral já foi resolvida na equação (2.24), logo:

$$\langle (x(t))^2 \rangle = x_0^2 + 2x_0 \frac{v_0}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) + \int_0^t \int_0^t \langle v(t')v(t'') \rangle dt' dt''. \quad (2.26)$$

A segunda integral apresenta um grau de dificuldade mais elevado. Para a sua solução é necessário determinar $\langle v(t')v(t'') \rangle$, que é obtido utilizando a equação (2.5) e consideraremos $\langle A(t) \rangle = 0$, assim é possível chegar a expressão:

$$\langle v(t')v(t'') \rangle = v_0^2 e^{-\gamma(t'+t'')} + e^{-\gamma(t'+t'')} \int_0^{t'} \int_0^{t''} e^{\gamma(y+z)} \langle A(y)A(z) \rangle dy dz. \quad (2.27)$$

Escrevemos $\langle A(y)A(z) \rangle = \varphi(z - y)$ e consideramos as mesmas hipóteses anteriores, além de realizar uma substituição do tipo $w = z - y$, então rescrevemos a integral dupla como:

$$\begin{aligned} \int_0^{t'} \int_0^{t''} e^{\gamma(y+z)} \langle A(y)A(z) \rangle dy dz &= \int_0^{t'} e^{\gamma y} \int_{-y}^{t''-y} e^{\gamma(w+y)} \varphi(w) dy dz, \\ &= \int_0^{t'} e^{2\gamma y} dy \int_{-y}^{t''-y} e^{\gamma w} \varphi(w) dw, \\ &= \int_0^{t'} e^{2\gamma y} \theta(t'' - y) dy \int_{-\infty}^{+\infty} e^{\gamma w} \varphi(w) dw, \\ &= \tau \int_0^{t'} e^{2\gamma y} \theta(t'' - y) dy \end{aligned} \quad (2.28)$$

onde $\theta(t'' - y)$ é a função de Heaviside, em que, $\theta(t'' - y) = 1$ para $t'' - y > 0$ e $\theta(t'' - y) = 0$ para $t'' - y < 0$ [2]. Desse modo, temos duas possíveis soluções:

$$\langle v(t')v(t'') \rangle = e^{-\gamma(t'+t'')} \begin{cases} \left[v_0^2 + \frac{\tau}{2\gamma} (e^{2\gamma t'} - 1) \right]; & (t'' > t'), \\ \left[v_0^2 + \frac{\tau}{2\gamma} (e^{2\gamma t''} - 1) \right]; & (t'' < t'). \end{cases} \quad (2.29)$$

Tomando novamente como válido o teorema de equipartição da energia temos $\tau = 2\gamma k_B T/m$. Utilizando todos esses resultados, temos:

$$\langle (x(t))^2 \rangle = x_0^2 + \frac{2x_0 v_0}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) + \frac{v_0^2}{\gamma^2} (1 - e^{-\gamma t})^2 + \frac{k_B T}{m\gamma^2} (2\gamma t - 3 + 4e^{-\gamma t} - e^{-2\gamma t}). \quad (2.30)$$

O desvio quadrático é:

$$\langle (\Delta x)^2 \rangle = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2 = \frac{k_B T}{m\gamma^2} [2\gamma t - 3 + 4e^{-\gamma t} - e^{-2\gamma t}]. \quad (2.31)$$

Também é possível mostrar que a distribuição é gaussiana, substituindo as equações (2.31) e (2.24) na expressão:

$$p(x, t; x_0, v_0) = [2\pi \langle (\Delta x)^2 \rangle]^{-1/2} \exp \left[\frac{(x - \langle x \rangle)^2}{2 \langle (\Delta x)^2 \rangle} \right]. \quad (2.32)$$

obtendo:

$$p(x, t; x_0, v_0) = \left[2\pi \frac{k_B T}{m\gamma^2} (2\gamma t - 3 + 4e^{-\gamma t} - e^{-2\gamma t}) \right]^{-1/2} \\ \times \exp \left[-\frac{[x - x_0 - \frac{v_0}{\gamma}(1 - e^{-\gamma t})]^2}{2 \frac{k_B T}{m\gamma^2} (2\gamma t - 3 + 4e^{-\gamma t} - e^{-2\gamma t})} \right]. \quad (2.33)$$

No limite de tempos curtos ($\gamma t \ll 1$), vamos expandir os termos exponenciais até a segunda ordem dos valores esperados do deslocamento, obtendo:

$$\langle x(t) \rangle = x_0 + v_0 t - \frac{1}{2} v_0 \gamma t^2 + O(t^3), \quad (2.34)$$

$$\langle (x(t))^2 \rangle = x_0^2 + 2x_0 v_0 t + v_0(v_0 - x_0 \gamma) t^2 + O(t^3), \quad (2.35)$$

o que indica que $\langle (\Delta x)^2 \rangle = O(t^3)$. Esses tipos de resultados estão de acordo com uma análise muito simples do movimento, utilizando as leis da mecânica, sem a inclusão da força aleatória [2]. Já no limite para tempos longos ($\gamma t \gg 1$), temos para os valores esperado:

$$\langle x(t) \rangle = x_0 + \frac{v_0}{\gamma}, \quad (2.36)$$

$$\langle [x(t)]^2 \rangle = x_0^2 + 2 \frac{x_0 v_0}{\gamma} + \frac{v_0^2}{\gamma^2} + \frac{2k_B T}{m\gamma} t = \langle x(t) \rangle^2 + \frac{2k_B T}{m\gamma} t. \quad (2.37)$$

O desvio quadrático nesse limite é:

$$\langle (\Delta x)^2 \rangle \rightarrow \frac{2k_B T}{m\gamma} t \equiv 2Dt. \quad (2.38)$$

onde $D = k_B T / m\gamma$ é o coeficiente de difusão. Esse resultado foi deduzido por Einstein e Smoluchowski em seus respectivos trabalhos sobre o movimento browniano de 1905 e 1906, com $1/\gamma = \mu = 1/6\pi\eta r$ [17, 18]. Mais tarde esse resultado foi verificado experimentalmente por Jean Perrin [28]. Esses resultados, mostraram a natureza estocástica do movimento browniano [2].

Para tempos suficientemente grandes, a distribuição gaussiana para o deslocamento escrita em termos de D se resume a [2]:

$$p(x, t; x_0, v_0) \rightarrow [4\pi Dt]^{-1/2} \exp \left[-\frac{(x - x_0 - \frac{v_0}{\gamma})^2}{4Dt} \right], \quad (2.39)$$

que é uma solução da equação de difusão em uma dimensão,

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}, \quad (2.40)$$

que aponta um caráter de irreversibilidade do movimento browniano, pois, fazendo $t \rightarrow -t$ na eq. (2.40) temos uma expressão distinta [2].

2.2 A equação de Fokker-Planck

Para obter a equação de Fokker-Planck, vamos inicialmente definir os processos markovianos. Seja y_i um evento aleatório ocorrendo no instante de tempo t_i , uma sequência de eventos aleatórios, (y_1, t_1) , (y_2, t_2) , $(y_3, t_3), \dots$, com $t_1 < t_2 < t_3, \dots$, é denominada markoviana quando a probabilidade de ocorrência de qualquer evento depende apenas da probabilidade de ocorrência do evento anterior [2]. As sequências markovianas obedecem a relação de Chapman-Kolmogorov¹, assim podemos escrever a probabilidade de ocorrência de um evento y_{i+1} , no tempo t_{i+1} , dada a ocorrência do evento y_{i-1} , no tempo, t_{i-1} [2]:

$$P(y_{i+1}, t_{i+1}; y_{i-1}, t_{i-1}) = \sum_{y_i} P(y_{i+1}, t_{i+1}; y_i, t_i) P(y_i, t_i; y_{i-1}, t_{i-1}), \quad (2.41)$$

onde i é o índice do elemento intermediário, entre os tempos t_{i-1} e t_{i+1} . Essa expressão assume uma forma contínua ao introduzir a forma integral

$$p(y_{i+1}, t_{i+1}; y_{i-1}, t_{i-1}) = \int p(y_{i+1}, t_{i+1}; y_i, t_i) p(y_i, t_i; y_{i-1}, t_{i-1}) dy_i. \quad (2.42)$$

O instante inicial pode ser definido arbitrariamente, assim, as probabilidades dependem apenas do intervalo de tempo entre os instantes final e inicial. Logo, a equação pode ser escrita na forma:

$$p(y_{i+1}, t_{i+1} - t_{i-1}; y_{i-1}) = \int p(y_{i+1}, t_{i+1} - t_i; y_i) p(y_i, t_i - t_{i-1}; y_{i-1}) dy_i, \quad (2.43)$$

introduzindo uma mudança de variável do tipo $t_{i+1} - t_{i-1} = t + \Delta t$ e $t_i - t_{i-1} = t$, temos:

$$p(y_{i+1}, t + \Delta t; y_{i-1}) = \int p(y_i, t; y_{i-1}) p(y_{i+1}, \Delta t; y_i) dy_i. \quad (2.44)$$

Na seção anterior (2.1) determinamos a distribuição de velocidade para o movimento browniano, agora vamos escrever a relação de Chapman-Kolmogorov em termos dessa distribuição,

$$p(v, t + \Delta t; v_0) = \int p(v', t; v_0) p(v, \Delta t; v') dv', \quad (2.45)$$

onde a probabilidade $p(v, \Delta t; v')$ vai ser interpretada como uma probabilidade de transição entre dois estados com diferentes velocidades [2]. Introduzindo uma função bem comportada $\phi(v)$, escrevemos a expressão como:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(v, t + \Delta t; v_0) \phi(v) dv = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} p(v', t; v_0) p(v, \Delta t; v') \phi(v) dv' dv. \quad (2.46)$$

O lado esquerdo da expressão acima será desenvolvido em série de Taylor para $\Delta t = 0$,

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(v, t + \Delta t; v_0) \phi(v) dv = \int_{-\infty}^{+\infty} p(v, t; v_0) \phi(v) dv + \Delta t \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\partial p(v, t; v_0)}{\partial t} \phi(v) dv + \dots, \quad (2.47)$$

¹ A equação de Chapman-Kolmogorov relaciona as distribuições de probabilidade conjunta de diferentes conjuntos de coordenadas de um processo estocástico. A equação foi assim nomeada como uma homenagem aos matemáticos Sydney Chapman e Andrey Kolmogorov que derivaram a expressão independentemente em 1928 [29] e 1931 [30], respectivamente.

o primeiro termo é o valor esperado da função $\phi(v)$. Agora, desenvolvendo $\phi(v)$ em série de Taylor, vamos ter:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(v, \Delta t; v') \phi(v) dv = \int_{-\infty}^{+\infty} p(v, \Delta t; v') dv [\phi(v') + \phi'(v')(v - v') + \frac{1}{2} \phi''(v')(v - v')^2 + \dots], \quad (2.48)$$

definindo:

$$A(v') \Delta t = \int_{-\infty}^{+\infty} p(v, \Delta t; v') (v - v') dv, \quad (2.49)$$

$$B(v') \Delta t = \int_{-\infty}^{+\infty} p(v, \Delta t; v') (v - v')^2 dv, \quad (2.50)$$

podemos rescrever a expressão como:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(v, \Delta t; v') \phi(v) dv = \phi(v') + \phi' A(v') \Delta t + \frac{1}{2} \phi''(v') B(v') \Delta t + \dots \quad (2.51)$$

Utilizando a equação (2.51) no lado direito da equação (2.46) podemos reescrevê-la como:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} p(v', t; v_0) p(v, \Delta t; v') \phi(v) dv' dv = \int_{-\infty}^{+\infty} p(v', t; v_0) [\phi(v') + \phi'(v') A(v') \Delta t + \frac{1}{2} \phi''(v') B(v') \Delta t + \dots] dv'. \quad (2.52)$$

Agora é necessário realizar uma integração por partes nos termos com $A(v')$ e $B(v')$. O que resulta:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(v', t; v_0) A(v') \phi'(v') dv' = - \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(v') \frac{\partial}{\partial v'} [p(v', t; v_0) A(v')] dv', \quad (2.53)$$

e

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(v', t; v_0) B(v') \phi''(v') dv' = \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(v') \frac{\partial^2}{\partial v'^2} [p(v', t; v_0) B(v')] dv'. \quad (2.54)$$

Agora, ao inserirmos essas duas expressões na equação (2.46), teremos

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(v, t + \Delta t; v_0) \phi(v) dv = \int_{-\infty}^{+\infty} dv' \phi(v') \Delta t \left[- \frac{\partial}{\partial v'} p(v', t; v_0) A(v') + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial v'^2} p(v', t; v_0) B(v') \right], \quad (2.55)$$

o que implica em:

$$p(v, t + \Delta t; v_0) = \Delta t \left[- \frac{\partial}{\partial v} p(v, t; v_0) A(v) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial v^2} p(v, t; v_0) B(v) \right], \quad (2.56)$$

a diferencial em t dessa expressão resulta exatamente na desejada equação de Fokker-Planck:

$$\frac{\partial p(v, t; v_0)}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial v} [A(v) p(v, t; v_0)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial v^2} [B(v) p(v, t; v_0)]. \quad (2.57)$$

Para o movimento browniano os parâmetros $A(v)$ e $B(v)$ podem ser definidos por meio do tratamento feito por Langevin:

$$A(v) = -\gamma v, \quad (2.58)$$

e

$$B(v) = \frac{2k_B T \gamma}{m} = 2D\gamma. \quad (2.59)$$

Então a equação será:

$$\frac{\partial p(v, t; v_0)}{\partial t} = -\gamma \frac{\partial}{\partial v} [vp(v, t; v_0)] + \frac{k_B T \gamma}{m} \frac{\partial^2}{\partial v^2} [p(v, t; v_0)], \quad (2.60)$$

essa equação ficou conhecida como equação de Ornstein-Uhlenbeck, pois, Leonard Ornstein e George Uhlenbeck obtiveram essa expressão em 1930 [31]. A expressão corresponde a um processo de difusão no espaço das velocidades [2].

2.3 A equação mestra

Na subseção anterior, definimos a equação de Fokker-Planck que descreve a evolução temporal de uma distribuição de probabilidade para uma dinâmica browniana, mas podemos ir além e definir uma generalização. Para isso vamos definir a equação mestra, que descreve a evolução temporal dos processos estocásticos markovianos, trata-se de uma forma equivalente da equação de Chapman-Kolmogorov para as cadeias de Markov, mas é mais simples de manusear e está mais diretamente relacionada aos conceitos físicos [32]. O termo “equação mestra” foi utilizado pela primeira vez por A. Nordsieck, W. Lamb, e G. Uhlenbeck em 1940 [33].

Para a obtenção da equação mestra, vamos considerar agora um processo estocástico com um intervalo de tempo entre os eventos podendo variar de forma contínua, entretanto as realizações da variável estocástica são discretas [2, 21, 32]. A probabilidade em uma cadeia markoviana é dada pela equação de Chapman-Kolmogorov (2.41),

$$p(y_F, t_F; y_I, t_I) = \int p(y_k, t_k; y_I, t_I) p(y_F, t_F; y_k, t_k) dy_k. \quad (2.61)$$

Integrando ambos os lados sobre dy_I , temos

$$\int dy_I p(y_F, t_F; y_I, t_I) = \int dy_I \int p(y_k, t_k; y_I, t_I) p(y_F, t_F; y_k, t_k) dy_k \quad (2.62)$$

ou seja,

$$p(y_F, t_F) = \int p(y_k, t_k) p(y_F, t_F; y_k, t_k) dy_k, \quad (2.63)$$

onde $p(y_F, t_F)$ é a probabilidade de transição. Vamos considerar $t_F = t_k + \Delta t$. Então, a probabilidade de transição será

$$p(y_F, t_k + \Delta t) = \int p(y_k, t_k) p(y_F, t_k + \Delta t; y_k, t_k) dy_k, \quad (2.64)$$

expandindo essa expressão em série de potências

$$p(y_F, t_k + \Delta t) = p(y_F, t_k) + \frac{\partial p(y_F, t_k)}{\partial t_k} \Delta t + \dots \quad (2.65)$$

e expandindo a segunda probabilidade da expressão de probabilidade de transição,

$$p(y_F, t_k + \Delta t; y_k, t_k) = p(y_F, t_k; y_k, t_k) + \frac{\partial p(y_F, t_k; y_k, t_k)}{\partial t_k} \Delta t + \dots, \quad (2.66)$$

definindo

$$p(y_F, t_k; y_k, t_k) = \delta(y_F - y_k), \quad (2.67)$$

inserindo essas expressões na equação (2.64), e levando em consideração que $\int p(y_k, t_k) \delta(y_F - y_k) dy_k = p(y_F, t_k)$, então

$$\frac{\partial p(y_F, t_k)}{\partial t_k} = \int p(y_k, t_k) \frac{\partial p(y_F, t_k; y_k, t_k)}{\partial t_k} dy_k + \dots \quad (2.68)$$

Vamos definir $p(y_F, t_k; y_k, t_k)$ como uma expansão de para tempos pequenos, utilizando a expansão encontrada nas referências [2, 21, 32] temos,

$$\frac{\partial p(y_F, t_k; y_k, t_k)}{\partial t_k} = T_{y_k \rightarrow y_F} - \delta(y_k - y_F) \left[1 - \int T_{y_k \rightarrow y} dy \right], \quad (2.69)$$

o termo $T_{y_k \rightarrow y_F}$, é a probabilidade de transição entre os estados y_k e y_F durante o intervalo de tempo $t \rightarrow t + \Delta t$. Conseqüentemente, o segundo termo é a probabilidade de transição de que não haja uma transição entre y_k e y_F , que é exatamente a probabilidade de transição entre y_F e y_k . Substituindo essa expressão na equação (2.68) e organizando os termos, teremos

$$\frac{\partial p(y_F, t_k)}{\partial t_k} = \int [T_{y_k \rightarrow y_F} p(y_k, t_k) - T_{y_F \rightarrow y_k} p(y_F, t_k)] dy_k, \quad (2.70)$$

essa é a forma contínua da equação mestra. A forma discreta, que será amplamente utilizada nesse trabalho, é definida como:

$$\frac{\partial P(y_F, t_k)}{\partial t_k} = \sum_{y_k} [T_{y_k \rightarrow y_F} P(y_k, t_k) - T_{y_F \rightarrow y_k} P(y_F, t_k)], \quad (2.71)$$

essa equação dá a taxa de mudança da probabilidade $P(y_k, t)$ devido a transições para o estado y_k de todos os outros estados (primeiro termo) e devido a transições do estado y_k para todos os outros estados (segundo termo) [21]. Nessa expressão, a obtenção das probabilidades de transição são um grande desafio [2].

Para os estados estacionários, a probabilidade $P(y_k, t)$ não é função do tempo, logo a sua derivada é nula,

$$\frac{\partial P}{\partial t} = 0, \quad (2.72)$$

observando a equação mestra (2.71) notamos que a situação de equilíbrio (situação em estado estacionário) é dada por:

$$T_{y_k \rightarrow y_F} P(y_k, t_k) = T_{y_F \rightarrow y_k} P(y_F, t_k), \quad (2.73)$$

condição conhecida como *princípio do balanço detalhado*. Essa condição indica que devemos ter o mesmo número de transições de y_k para y_F ou na direção inversa (y_F para y_k). A

forma mais utilizada ao estudar sistema dentro do princípio do balanço detalhado é impor um limite de longos tempos,

$$T_{y_k \rightarrow y_F} P(y_k, t_k \rightarrow \infty) = T_{y_F \rightarrow y_k} P(y_F, t_k \rightarrow \infty), \quad (2.74)$$

essa escolha dá a certeza de atingir um estado final de equilíbrio para tempos longos.

2.4 Tempo de primeira passagem

Os processos de primeira passagem estão fundamentalmente ligados a probabilidade de primeira passagem; esta é a probabilidade de que uma partícula em passeio aleatório atinja pela primeira vez um local em um momento especificado [34]. A importância dos fenômenos de primeira passagem decorre de seu papel fundamental em processos estocásticos que são desencadeados por um evento de primeira passagem e aparecem em diversas áreas de estudos [34], em reações químicas [35–39], catálise enzimática [40–42], processos de busca molecular [43–45], difusão [46, 47], estudo de fluorescência e até no mercado financeiro [34]. Nesses processos, umas das informações mais importantes é o tempo de primeira passagem (TPP), que é o tempo para que um caminhante aleatório esteja em um local especificado pela primeira vez.

2.4.1 Conexão entre probabilidades de primeira passagem e de ocupação

Vamos considerar um sistema no qual um caminhante aleatório pode transitar entre os estados existentes. Definimos $f(t)$ como a probabilidade de primeira passagem, que consiste na probabilidade do caminhante alcançar um determinado ponto do espaço pela primeira vez no tempo t , a probabilidade do estado não ter sido atingido é conhecido como probabilidade de sobrevivência $\mathcal{S}(t)$ e é igual à integral da probabilidade de primeira passagem $f(t)$ ao longo do tempo,

$$\mathcal{S}(t) = - \int_0^t f(t') dt', \quad (2.75)$$

isso é simplesmente uma consequência da conservação das partículas. Assim, as características de primeira passagem podem ser expressas em termos da própria probabilidade de primeira passagem [34].

Para determinar a relação entre a probabilidade de primeira passagem e a probabilidade de ocupação, vamos iniciar com um caminhante aleatório no espaço e no tempo discretos. Definimos $\mathcal{P}(\vec{r}, t)$ como a probabilidade de ocupação; esta é a probabilidade de que um caminhante aleatório esteja no local \vec{r} no tempo t iniciando na origem. Da mesma forma, vamos definir $f(\vec{r}, t)$ como a probabilidade da primeira passagem, ou seja, a probabilidade de que o caminhante aleatório visite \vec{r} pela primeira vez no tempo t com a mesma condição inicial. $f(\vec{r}, t)$ decai assintoticamente mais rápido no tempo do que $\mathcal{P}(\vec{r}, t)$

porque uma vez que um caminhante aleatório atinge \vec{r} , não pode haver mais contribuição para $f(\vec{r}, t)$, embora o mesmo caminhante ainda possa contribuir para $\mathcal{P}(\vec{r}, t)$ [34].

Vamos escrever $\mathcal{P}(\vec{r}, t)$ em termos de $f(\vec{r}, t)$ e em seguida inverteremos essa relação para encontrar $f(\vec{r}, t)$. Para que um caminhante aleatório esteja em \vec{r} no tempo t , vamos supor que o caminhante faça um caminho ordenado para atingir o ponto especificado \vec{r} , porém em um tempo distinto t' , e, em seguida, o caminhante parta em uma nova caminhada aleatória e retorne ao ponto na exata condição desejada (\vec{r}, t) após $\Delta t = t - t'$ passos adicionais. Essa situação é descrita pela figura (1).

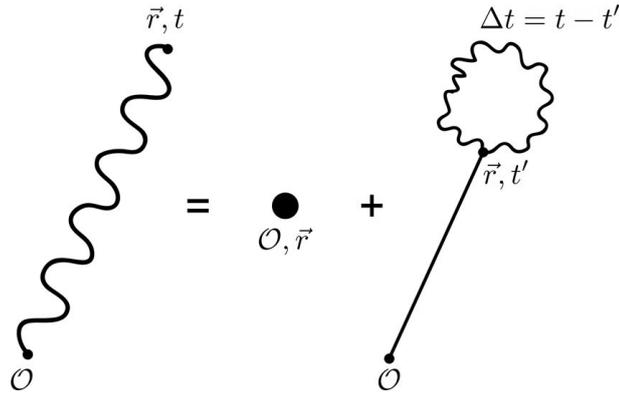


Figura 1 – Relação entre a probabilidade de ocupação de um passeio aleatório (a propagação é representada por uma linha ondulada) e a probabilidade de primeira passagem (linha reta). O círculo representa o estado inicial.

Por meio da figura (1), podemos escrever a probabilidade de ocupação de \vec{r} em t . No lado esquerdo da igualdade temos a caminhada aleatória até \vec{r} em t , mas que pode ser representada pelo lado direito da igualdade, como sendo o deslocamento do caminhante até \vec{r} e seu retorno a \vec{r} no tempo $t - t'$. Portanto, pode ser expressa como a relação de convolução

$$\mathcal{P}(\vec{r}, t) = \delta_{\vec{r},0}\delta_{t,0} + \sum_{t' \leq t} f(\vec{r}, t')\mathcal{P}(0, t - t'), \quad (2.76)$$

onde $\delta_{\vec{r},0}\delta_{t,0}$ são deltas de Kronecker e este termo considera a condição inicial de que a caminhada começa em $\vec{r} = 0$. No segundo termo, é visível que retornos antes do tempo t também são permitidos desde que haja também um retorno $t - t'$ passos após o primeiro retorno. Devido à possibilidade de várias visitas a \vec{r} entre os tempos t' e t , o fator de retorno envolve \mathcal{P} em vez de f [34]. Para resolver esta equação de convolução vamos introduzir as funções geratrizes

$$\mathcal{P}(\vec{r}, z) = \sum_{t=0}^{\infty} \mathcal{P}(\vec{r}, t)z^t, \quad f(\vec{r}, z) = \sum_{t=0}^{\infty} f(\vec{r}, t)z^t. \quad (2.77)$$

Para calcular a probabilidade de primeira passagem, multiplicamos a equação (2.76) por z^t e somamos sobre todo t ,

$$\sum_{t=0}^{\infty} \mathcal{P}(\vec{r}, t)z^t = \sum_{t=0}^{\infty} \left[\delta_{\vec{r},0}\delta_{t,0} + \sum_{t' \leq t} f(\vec{r}, t')\mathcal{P}(0, t - t') \right] z^t, \quad (2.78)$$

vemos que o lado esquerdo é exatamente a definição da função geratriz definida pela equação (2.77). Organizando os termos da direita

$$\mathcal{P}(\vec{r}, z) = \delta_{\vec{r},0} \left(\sum_{t=0}^{\infty} \delta_{t,0} z^t \right) + \sum_{t=0}^{\infty} \sum_{t' \leq t} f(\vec{r}, t') \mathcal{P}(0, t - t') z^t, \quad (2.79)$$

o somatório entre parenteses é 1. Escrevendo $\tau = t - t'$, temos

$$\mathcal{P}(\vec{r}, z) = \delta_{\vec{r},0} + \sum_{t=0}^{\infty} \left[\sum_{t' \leq t} f(\vec{r}, t') z^{t'} \right] \mathcal{P}(0, \tau) z^{\tau}, \quad (2.80)$$

é notório que o segundo termo é definido exatamente pelas funções geratrizes dada pela equação (2.77). Enfim, obtemos

$$\mathcal{P}(\vec{r}, z) = \delta_{\vec{r},0} + f(\vec{r}, z) \mathcal{P}(0, z), \quad (2.81)$$

a qual temos duas soluções,

$$f(\vec{r}, z) = \begin{cases} \frac{\mathcal{P}(\vec{r}, z)}{\mathcal{P}(0, z)}, & \vec{r} \neq 0 \\ 1 - \frac{1}{\mathcal{P}(0, z)}, & \vec{r} = 0 \end{cases}, \quad (2.82)$$

na qual a função geratriz da probabilidade de primeira passagem, é determinada pela transformada correspondente da distribuição de probabilidade de ocupação $\mathcal{P}(\vec{r}, t)$. Por meio desse procedimento, notamos a possibilidade de determinar a probabilidade de primeira passagem por meio da probabilidade de ocupação de um caminhante aleatório arbitrário.

2.4.2 Caminhada aleatória de espaço e tempo discretos

Na subseção (2.4.1) anterior, vimos como a probabilidade de primeira passagem se relaciona com as probabilidades de ocupação, agora vamos demonstrar como podemos obter as probabilidades de ocupação, para isso, vamos considerar uma partícula em uma cadeia unidimensional, podendo saltar entre os sítios vizinhos mais próximos com passo unitário, como ilustrado pela figura (2). $\mathcal{P}(x, N)$ é a probabilidade de que a partícula esteja em x após N passos. A evolução desta probabilidade de ocupação é dada pela equação mestra [34]

$$\mathcal{P}(x, N + 1) = p\mathcal{P}(x - 1, N) + q\mathcal{P}(x + 1, N). \quad (2.83)$$

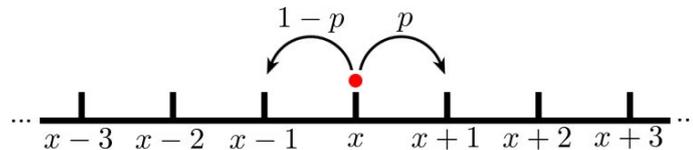


Figura 2 – Esquema ilustrando os processos de salto de um caminhante aleatório unidimensional para o vizinho mais próximo.

Ou seja, a probabilidade de a partícula estar em x após $N + 1$ passos é a soma das contribuições da partícula se deslocar para a direita e esquerda. O primeiro termo a direita da equação (2.83) é a probabilidade da partícula pular para a direita, dado por p , vezes a probabilidade da partícula estar na posição $x - 1$ após N passos; o segundo termo é a probabilidade de saltos para a esquerda, dado por q vezes a probabilidade da partícula estar na posição $x + 1$ após N passos. As constantes p e q são pesos probabilísticos que a soma $p + q = 1$. O caso $p = q = 1/2$ é o passeio aleatório simétrico, enquanto para $p > q$ há um viés uniforme para a direita e para $p < q$ um viés para a esquerda [34]. Para resolver a equação mestra, vamos utilizar a função geratriz e a transformada de Fourier:

$$\mathcal{P}(k, z) = \sum_{N=0}^{\infty} z^N \sum_{x=-\infty}^{\infty} e^{ikx} \mathcal{P}(x, N). \quad (2.84)$$

Vamos multiplicar a equação mestra por z^N e e^{ikx} , e realizar a soma sobre todos N e x , o que dá

$$\sum_{N=0}^{\infty} \sum_{x=-\infty}^{\infty} z^{N+1} e^{ikx} [\mathcal{P}(x, N+1) = p\mathcal{P}(x-1, N) + q\mathcal{P}(x+1, N)]. \quad (2.85)$$

Precisamos organizar os termos para que possamos aplicar a transformada de Fourier (eq. 2.84). No lado esquerdo da equação, temos a probabilidade dependente de $N + 1$. Vamos multiplicar z^N por z/z e escrever $N' = N + 1$ (com $N = 0 \rightarrow N' = 1$), assim teremos a função geradora $\mathcal{P}(k, z)$, exceto pelo termo $\mathcal{P}(x, N = 0)$. Ou seja,

$$\frac{1}{z} \sum_{N'=1}^{\infty} z^{N'} \sum_{x=-\infty}^{\infty} e^{ikx} \mathcal{P}(x, N') = \frac{1}{z} [\mathcal{P}(k, z) - \mathcal{P}(k, 0)], \quad (2.86)$$

da mesma maneira, no lado direito temos uma diferença causada pela presença de $x - 1$ e $x + 1$. Que compensamos multiplicando o fator e^{ikx} por e^{-ikx}/e^{-ikx} , e de mesmo modo multiplicamos e^{-ikx} por e^{ikx}/e^{ikx} , além de escrever $\theta = x - 1$ e $\phi = x + 1$. Ou seja,

$$\sum_{x=-\infty}^{\infty} \sum_{N=0}^{\infty} \left\{ \frac{p}{e^{-ikx}} [z^N e^{ik\theta} \mathcal{P}(\theta, N)] + \frac{q}{e^{ikx}} [z^N e^{ik\phi} \mathcal{P}(\phi, N)] \right\} = (pe^{ik} + qe^{-ik}) \mathcal{P}(k, z), \quad (2.87)$$

finalmente, utilizando esses dois resultados, vamos ter:

$$\mathcal{P}(k, z) - \mathcal{P}(k, 0) = z(pe^{ik} + qe^{-ik}) \mathcal{P}(k, z) = zu(k) \mathcal{P}(k, z), \quad (2.88)$$

onde, $u(k) = pe^{ik} + qe^{-ik}$ é a transformada de Fourier da probabilidade de que um caminhante aleatório realize saltos para os sítios vizinhos. A condição inicial de uma partícula inicialmente na origem garante, $\mathcal{P}(x, N = 0) = \delta_{x,0}$, e a transformada conjunta de Fourier e a função geratriz da distribuição de probabilidade torna-se [34]

$$\mathcal{P}(k, z) = \frac{1}{1 - zu(k)}. \quad (2.89)$$

Podemos reconstruir a distribuição de probabilidade original invertendo essas transformações. A transformada inversa de Fourier é

$$\mathcal{P}(x, N) = \frac{1}{2\pi} \oint e^{-ikx} u(k)^N dk, \quad (2.90)$$

para resolver a integral, escrevemos $u(k)^N$ em série binomial,

$$\mathcal{P}(x, N) = \frac{1}{2\pi} \oint e^{-ikx} \sum_{m=0}^N \binom{N}{m} p^m e^{ikm} q^{N-m} e^{-ik(N-m)} dk. \quad (2.91)$$

O único termo que sobrevive à integração é $m = (N + x)/2$, em última análise, leva à distribuição de probabilidade binomial clássica de uma caminhada aleatória discreta [34]:

$$\mathcal{P}(x, N) = \frac{N!}{\left(\frac{N+x}{2}\right)! \left(\frac{N-x}{2}\right)!} p^{\frac{N+x}{2}} q^{\frac{N-x}{2}}. \quad (2.92)$$

Finalmente, usando a aproximação de Stirling², este binômio se aproxima da distribuição de probabilidade Gaussiana no limite de tempo longo [34],

$$\mathcal{P}(x, N) \rightarrow \frac{1}{\sqrt{2\pi Npq}} \exp\left[-\frac{(x - Np)^2}{2Npq}\right]. \quad (2.93)$$

O teorema central do limite afirma, que uma distribuição gaussiana surge para qualquer processo de salto em que o deslocamento médio $\langle x \rangle$ e o deslocamento médio quadrado $\langle x^2 \rangle$ em uma única etapa da caminhada são finitos. Quando $\langle x \rangle$ e $\langle x^2 \rangle$ são ambos finitos, $u(k)$ pode ser representado em série, e ao substituir na transformada de Fourier inversa, obtemos uma forma gaussiana para a distribuição de probabilidade de um processo geral de salto não singular [34]:

$$\mathcal{P}(x, N) \rightarrow \frac{1}{\sqrt{2\pi N\langle x^2 \rangle}} \exp\left[-\frac{(x - \langle x \rangle)^2}{2N\langle x^2 \rangle}\right]. \quad (2.94)$$

Nessa subseção abordamos a construção de um caminhante aleatório restrito ao deslocamento horizontal para os vizinhos mais próximos, e como a transformada de Fourier pode ser útil para determinação das probabilidades de ocupação. Na subseção anterior, abordamos como a probabilidade de primeira passagem se relaciona com as probabilidades de ocupação, sendo assim, a metodologia abordada aqui é uma exemplificação de como podemos determinar a probabilidade de ocupação e conseqüentemente a probabilidade de primeira passagem.

2.5 Relação de incerteza da termodinâmica

A estatística fora de equilíbrio vem sendo amplamente utilizada para estudos em escalar molecular. Dentre as diversas contribuições, uma vem se destacando, o teorema de flutuação, este importante resultado mostrou a utilidade de atribuir uma interpretação termodinâmica a realizações únicas de um processo fora do equilíbrio [48]. Tal teorema possibilitou a formação da teoria da termodinâmica estocástica, que foi desenvolvida para

² A aproximação de Stirling é assim batizada como homenagem ao matemático James Stirling. Trate-se de uma aproximação para fatoriais, que pode ser escrita na forma $\ln n! \approx n \ln n - n$ ou $n! \approx \sqrt{2\pi n} \left(\frac{n}{e}\right)^n$.

descrever a termodinâmica de não equilíbrio para pequenos sistemas estocásticos, como motores moleculares, enzimas e nanomáquinas [49–55].

Na seção (2.4), vimos a importância dos processos de primeira passagem, e a motivação em determinar o tempo de primeira passagem (TPP). As agitações térmicas tornam os TPPs aleatórios e muitos estudos têm sido direcionado para determinar suas estatísticas governantes, uma em particular, é a magnitude relativa das flutuações do TPP em torno de seu valor médio [56]. Um dos principais resultados da termodinâmica estocástica é a relação de incerteza da termodinâmica (RIT) [48, 56]. Descrito pela primeira vez por Barato e Seifert [57], o RIT afirma que as flutuações normalizadas de correntes são limitadas por baixo pelo inverso da produção de entropia [48, 56]. Até então, os trabalhos sobre RIT limitavam-se a uma abordagem para sistemas em estado estacionário, porém, em processos de primeira passagem, o interesse principal é a dinâmica transitória. Então Pal, Reuveni e Rahav utilizaram a RIT para estudar sistemas com transições unidirecionais [48] e posteriormente, derivaram para o TPP de uma cadeia de Markov [56].

Aqui nos limitaremos a entender a abordagem da RIT para uma cadeia de Markov, essa abordagem é mais objetiva e suficiente para a nossa aplicação. Assim, vamos definir a RIT para TPP considerando diretamente as realizações estocásticas do processo de salto markoviano feitos em [56]. Ressalta-se que o TPP é obtido através da metodologia apresentada na seção (3.2), aqui nos limitaremos a evidenciar a ligação entre TPP e a RIT.

Vamos supor uma cadeia de Markov como a descrita na figura (5) da seção (3.2). Essa cadeia permite diversas transições bidirecionais, ou seja, se ocorre uma transição de \mathcal{S}_1 para \mathcal{S}_2 , é permitido a transição inversa, e assim sucessivamente. Porém, nessa cadeia existe um estado absorvedor \mathcal{S}_N , que impede transições inversas, a esse tipo de transição irreversível, denominaremos de transição unidirecional.

Uma transição de \mathcal{S}_1 para \mathcal{S}_2 leva um tempo t_1 , e uma transição \mathcal{S}_2 para \mathcal{S}_3 leva um tempo t_2 e assim por diante. Assim, todas as transições tem uma duração T e é obtido atribuindo a cada transição sua densidade de probabilidade. Agora, vamos definir o funcional

$$T[\omega] = \sum_{i=1}^{N-1} \tau_i[\omega], \quad (2.95)$$

onde $\tau_i[\omega]$ é o tempo total em que a transição ω passou no sítio i durante todo o tempo de observação T . Se o estado absorvente \mathcal{S}_N é alcançado em uma transição ω , então $T[\omega]$ será o tempo de primeira passagem [56].

A probabilidade de sobrevivência para esse sistema, ou seja, a probabilidade do estado absorvedor não ter sido atingido é obviamente

$$S(t) = \sum_{i=1}^{N-1} \mathcal{P}_i(t), \quad (2.96)$$

$\mathcal{P}_i(t)$ é a probabilidade de ocupação do sítio i no tempo t . Não confundir a probabilidade de sobrevivência $S(t)$ com os sítios \mathcal{S}_i da cadeia visto na figura (5)! A variância do funcional $T[\omega]$ é calculada em termos da probabilidade de sobrevivência pela expressão [48]

$$\text{var}(T[\omega]) = S(t)[1 - S(t)]. \quad (2.97)$$

Já a RIT para o TPP pode ser obtida através de uma desigualdade para processos de salto markoviano em sistemas com transições unidirecionais [48], que assume a forma

$$\text{Var}_\omega[T(\omega)] \geq \frac{[\mathcal{T}S(\mathcal{T}) - \int_0^{\mathcal{T}} S(t)dt]^2}{\int_0^{\mathcal{T}} [\frac{1}{2}\sigma_{rev}(t) + J_{uni}(t)]dt}, \quad (2.98)$$

onde a probabilidade de sobrevivência é dada pela equação (2.96) acima. Como previamente comentado, podemos ter dois conjuntos de transições, o conjunto de transições unidirecionais E_1 e o conjunto de transições bidirecionais E_2 . O conjunto de transições bidirecional deve ter uma contraparte invertida que também pertence a E_2 . Portanto, se $(i \rightarrow j) \in E_2$, então $(j \rightarrow i) \in E_2$. Não existe restrição nas transições unidirecionais do conjunto E_1 , já que, não existe contraparte para essas transições. Na termodinâmica estocástica, todas as transições são frequentemente consideradas bidirecionais devido à microreversibilidade [56]. Então, a contribuição das transições bidirecionais, ou seja, o primeiro termo do denominador da equação (2.98) é

$$\sigma_{rev}(t) = \sum_{(j \rightarrow i) \in E_2} \frac{1}{2} [K_{ji}P_i(t) - K_{ij}P_j(t)] \ln \frac{K_{ji}P_i(t)}{K_{ij}P_j(t)}, \quad (2.99)$$

que é a taxa de produção de entropia de transições bidirecionais. A contribuição das transições unidirecionais é

$$J_{uni}(t) = \sum_{(j \rightarrow i) \in E_1} K_{ij}P_j(t), \quad (2.100)$$

que expressa seu fluxo [56].

Para finalizar a derivação do limite do TPP, vamos avaliar a equação (2.98) no limite de $\mathcal{T} \rightarrow \infty$. A integral por partes de $\int_0^{\mathcal{T}} S(t)dt$ é

$$\int_0^{\mathcal{T}} S(t)dt = \mathcal{T}S(\mathcal{T}) - \int_0^{\mathcal{T}} t \frac{dS(t)}{dt} dt \quad (2.101)$$

como a probabilidade de sobrevivência é $S(t) = 1 - F(t)$, onde $F(t)$ é a probabilidade de primeira passagem, então $\frac{dS(t)}{dt} = -f(t)$, em que $f(t)$ é a densidade de probabilidade do tempo de primeira passagem. Definindo $\langle T \rangle = \lim_{\mathcal{T} \rightarrow \infty} \int_0^{\mathcal{T}} tf(t)dt$, temos $\int_0^{\mathcal{T}} S(t)dt = \mathcal{T}S(\mathcal{T}) + \langle T \rangle$, então a expressão (2.98) se reduz a

$$CV^2 \geq \frac{1}{\int_0^{\infty} dt [\frac{1}{2}\sigma_{rev}(t) + J_{uni}(t)]}, \quad (2.102)$$

onde $CV^2 = \text{Var}(T)/\langle T \rangle^2$ é conhecido como coeficiente de variação ou parâmetro de aleatoriedade do TPP, esse é o principal resultado obtido em [56]. A expressão mostra

que a variação do TPP é limitado por baixo por uma expressão que combina a produção de entropia das transições em E_2 e os fluxos das transições em E_1 . Podemos tratar as transições bidirecionais como tais ou como unidirecional, e essa característica fornece dois tipos de limites.

Limite entrópico. É obtido quando todas as transições bidirecionais são tratadas como tal e colocadas no grupo E_2 . As demais transições são aquelas que levam ao sítio absorvente \mathcal{S}_N . Nesse caso, o fluxo unidirecional $J_{uni}(t)$ da equação (2.100) reduz à densidade de tempo de primeira passagem $f(t)$ cuja $\int_0^\infty dt J_{uni}(t) = 1$ [56]. A produção de entropia

$$\Sigma_{rev}^{all} = \int_0^\infty dt \sigma_{rev}(t). \quad (2.103)$$

Então, o limite entrópico é então dada por

$$CV^2 \geq \frac{1}{\frac{1}{2}\Sigma_{rev}^{all} + 1}. \quad (2.104)$$

Limite cinético. O limite cinético é obtido quando todas as transições reversíveis, são tratadas como pares de transições irreversíveis (unidirecionais) e colocadas no conjunto E_1 . A produção de entropia reversível desaparece. Em contraste, Σ_{uni}^{all} é o fluxo integrado de todas as transições [56]

$$\Sigma_{uni}^{all} = \int_0^\infty dt J_{uni}(t) = \sum_{(j \rightarrow i)} \int_0^\infty dt K_{ij} P_j(t), \quad (2.105)$$

que é equivalente ao número esperado de transições. Neste caso o limite cinético é dado por

$$CV^2 \geq \frac{1}{\Sigma_{uni}^{all}}. \quad (2.106)$$

As equações (2.97), (2.104) e (2.106) são as expressões que estamos interessados. As desigualdades das equações para o limite cinético e entrópico indicam que esses limites não podem superar a variância. Neste trabalho determinaremos o comportamento da RIT para o problema que iremos propor e verificaremos se não ocorrerá violação da RIT.

3 Mecânica estocástica e formalismo do espaço de Fock

Em 1932, Vladimir Fock em artigo intitulado “Espaço de configuração e segunda quantização”¹ [58] mostrou pela primeira vez a possibilidade da construção de um espaço vetorial a partir de vários espaços de Hilbert, onde a equação de Schrödinger pode ser representada em termos de operadores de segunda quantização em um espaço de número de ocupação (espaço Hilbert). Este espaço intitulamos de “espaço de Fock”.

Trabalhos publicados durante a década de 1970, demonstraram que a equação mestra (2.71) pode ser reformulada como uma equação de Schrödinger dentro do espaço de Fock. Essa descoberta, implica na possibilidade de utilizar as ferramentas matemáticas usualmente utilizadas na mecânica quântica em processos estocásticos. Atualmente tais ferramentas vêm sendo bastante explorada em processos estocásticos clássicos, como cinética química [59], difusão com exclusão de volume [46], modelo infectológico [60] e voos de Levy [61, 62]. Nessa seção, iremos detalhar como o espaço de Fock (usado na mecânica quântica) e suas ferramentas podem ser utilizados no estudo de sistemas estocásticos.

3.1 O formalismo do espaço de Fock

Em 1976, Masao Doi [24, 25] mostrou a possibilidade de mapear a equação mestra como uma equação Schrödinger no espaço de Fock. Nesse ponto do trabalho, seguiremos o procedimento adotado por Doi para realizar o mapeamento da equação mestra dentro do espaço de Fock. Deste modo, os procedimentos realizados aqui, podem ser encontrados em mais detalhes no artigo do autor [24].

Primeiramente, vamos considerar um sistema de N partículas idênticas, onde q_i é o conjunto de coordenadas especificando o estado de cada partícula, ou seja, q_i pode ser a posição, momento ou outra coordenada. Consideremos uma função de distribuição de probabilidade escrita como $f^{(N)}(q_1, q_2, \dots, q_N; t) = f^{(N)}(q^N; t)$, a sua diferencial será,

$$\frac{\partial}{\partial t} f^{(N)}(q^N; t) = -\mathcal{U}^{(N)} f^{(N)}(q^N; t), \quad (3.1)$$

onde, $\mathcal{U}^{(N)}$ é o operador evolução. Para cada partícula temos um estado, ou seja, $(1, 2, \dots, N) \rightarrow (q_1, q_2, \dots, q_N) = q^N$, e a i -ésima partícula é localizada em q_i ($i = 1, 2, \dots, N$). Estamos tratando de partículas idênticas, então não precisamos distinguir os estados, e a normalização será dada por

$$\int dq^N f^{(N)}(q^N; t) = 1. \quad (3.2)$$

¹ O título original do artigo é: “*Konfigurationsraum und zweite Quantelung*”.

O cálculo do valor médio de alguma quantidade física é obtida por meio de

$$\bar{A}(t) = \int dq^N A(q^N) f^{(N)}(q^N; t). \quad (3.3)$$

Sendo $F^{(N)}(q^N; t)$ a probabilidade de encontrar o sistema no estado q^N , o termo $F^{(N)}(q^N; t)$ se relaciona com $f^{(N)}(q^N; t)$ por meio de

$$F^{(N)}(q^N; t) = \sum f^{(N)}(q^N; t), \quad (3.4)$$

a soma é feita sobre todas as permutações de q_i . Nesse caso, estamos contando $N!$ vezes cada estado, pois, são idênticos $q^N = (q_1, q_2, \dots, q_N) = (q_2, q_1, \dots, q_N) = \dots$. Essa contagem repetida é evitada se a integração for tomada sob a condição $q_1 \leq q_2 \leq \dots \leq q_N$. Então a normalização será

$$\int_{q_1 \leq q_2 \leq \dots \leq q_N} dq^N F^{(N)}(q^N; t) = 1, \quad (3.5)$$

como forma de minimizar a notação, escrevemos a integral $\int_{q_1 \leq q_2 \leq \dots \leq q_N} dq^N$ como $\int dQ^N$, ou seja

$$\int_{q_1 \leq q_2 \leq \dots \leq q_N} dq^N = \frac{1}{N!} \int dq^N = \int dQ^N, \quad (3.6)$$

e teremos a normalização dada por

$$\int dQ^N F^{(N)}(q^N; t) = 1. \quad (3.7)$$

Se o número de partículas não for fixo, ocorrerá a necessidade de definir uma função de probabilidade para cada partícula, formando um conjunto do tipo $F(t) = \{F^{(0)}(q^0; t), F^{(1)}(q^1; t), \dots\}$. Agora a normalização contaria com uma soma sobre cada função de probabilidade desse conjunto

$$\sum_{N=0}^{\infty} \int dQ^N F^{(N)}(q^N; t) = 1, \quad (3.8)$$

sendo esta a forma mais geral para a normalização. Podemos também generalizar a média para esse conjunto de funções de probabilidade, sendo

$$\bar{A}(t) = \sum_{N=0}^{\infty} \int dQ^N A^{(N)}(q^N) F^{(N)}(q^N; t). \quad (3.9)$$

3.1.1 Segunda quantização

Nessa segunda etapa, vamos utilizar a segunda quantização. Considerando um estado quântico descrito por $|F(t)\rangle$

$$|F(t)\rangle = \sum_{N=0}^{\infty} \int dQ^N F^{(N)}(q^N; t) |q^N\rangle, \quad (3.10)$$

onde $|q^N\rangle \equiv |q_1, q_2, \dots, q_N\rangle \equiv a^\dagger(q_1)a^\dagger(q_2)\dots a^\dagger(q_N)|0\rangle$, em que $a^\dagger(q)$ e $a(q)$ são os operadores criação e aniquilação, respectivamente, que obedecem as seguintes regras de comutação

$$[a(q), a^\dagger(q')] = \delta(q - q'), \quad [a(q), a(q')] = [a^\dagger(q), a^\dagger(q')] = 0, \quad (3.11)$$

o vetor $|0\rangle = |0, 0, \dots, 0\rangle$ é conhecido como o estado do vácuo e atende as seguintes condições:

$$a(q)|0\rangle = 0, \quad \langle 0|a^\dagger(q) = 0, \quad (3.12)$$

podemos definir as seguintes identidades,

$$\langle q|q'\rangle = \delta(q - q'), \quad (3.13)$$

$$\langle q^N|q'^{N'}\rangle = \delta_{N,N'} \sum_{\text{perm } q_i} \prod_{i=1}^N (q_i - q'_i), \quad (3.14)$$

onde, o somatório age sobre todas as permutações de q_i . As relações definem a condição de ortonormalidade dos vetores de base.

Utilizando a relação da equação (3.14) no estado quântico definido pela equação (3.10) obtemos

$$\langle q^N|F(t)\rangle = F^{(N)}(q^N; t), \quad (3.15)$$

as equações (3.10) e (3.15) indicam que existe uma correspondência entre o conjunto de funções de probabilidades $F^{(N)} = \{F^{(0)}, F^{(1)}, \dots\}$ e o estado quântico $|F\rangle$. Não há necessidade de F ser uma função de distribuição, podendo ser apenas um conjunto geral de funções, desde que suas componentes sejam funções simétricas [24].

Agora, vamos considerar um operador linear A que transforma $F = \{F^{(0)}, F^{(1)}, \dots\}$ em $F_A = \{F_A^{(0)}, F_A^{(1)}, \dots\}$, ou seja, $F_A = AF$. E vamos introduzir um operador quântico \tilde{A} tal que $|F_A\rangle = \tilde{A}|F\rangle$, que equivale a

$$F_A^{(N)}(q^N) = \langle q^N|\tilde{A}|F\rangle, \quad (3.16)$$

para qualquer $|F\rangle$. Para sistema de partículas idênticas, podemos reescrever como

$$F_A^{(N)}(q^N) = A^{(N)}(q^N)F^{(N)}(q^N), \quad (3.17)$$

com

$$A^{(N)}(q^N) = \sum_{i=1}^N A_1(q_i) + \sum_{1 \leq i < j \leq N} A_2(q_i, q_j) + \dots, \quad (3.18)$$

onde $A_1(q_i)$ e $(A_2(q_i, q_j))$ são operadores lineares que depende somente de q_i (ou q_j). Podemos definir o operador quântico como $\tilde{A} = \tilde{A}_1 + \tilde{A}_2 + \dots$, com

$$\begin{aligned} \tilde{A}_1 &= \int dq a^\dagger(q) A_1(q) a(q), \\ \tilde{A}_2 &= \frac{1}{2} \int dq \int dq' a^\dagger(q) a^\dagger(q') A_2(q, q') a(q) a(q'), \\ &\vdots \end{aligned}$$

que são equações da teoria quântica de campos. Doi mostra em seu trabalho que utilizando as relações de vácuo e comutação dos operadores, é possível obter $\tilde{A}_1 |F\rangle = |F_{A_1}\rangle$.

Dando continuidade, vamos introduzir os seguintes estados

$$|\alpha\rangle = \exp\left(\alpha \int dq a^\dagger(q)\right) |0\rangle, \quad \langle\alpha| = \langle 0| \exp\left(\alpha \int dq a(q)\right), \quad (3.19)$$

em que α é um número real, que atende às seguintes propriedades,

$$a(q) |\alpha\rangle = \alpha |\alpha\rangle, \quad \langle\alpha| a^\dagger(q) = \alpha \langle\alpha|. \quad (3.20)$$

Há um caso particular que é muito importante, o estado $|\alpha = 1\rangle$. O produto escalar com $|F\rangle$ resulta em

$$\langle\alpha = 1|F\rangle = \langle 0| \exp\left(\int dq a(q)\right) |F\rangle, \quad (3.21)$$

usando a equação (3.15), teremos:

$$\langle\alpha = 1|F\rangle = \sum_{N=0}^{\infty} \frac{1}{N!} \int dq^N \langle q^N | F \rangle = \sum_{N=0}^{\infty} \int dQ^N F^{(N)}(q^N). \quad (3.22)$$

ou seja, $\langle 1|\dots\rangle \Leftrightarrow \sum_N \int dQ^N \dots$. Nesse caso especial a equação (3.20) nos fornece $\langle 1| a^\dagger(q) = \langle 1|$ e aplicando na função de distribuição $F(t)$ dado por (3.10), identificamos a normalização [63]

$$\langle 1|F(t)\rangle = 1. \quad (3.23)$$

Vamos determinar o valor médio de uma quantidade física A , expressa em termos de $\langle 1|$. O valor médio é dado por

$$\bar{A}(t) = \langle 1| \tilde{A} |F(t)\rangle = \sum_{N=0}^{\infty} \int dQ^N A^{(N)}(q^N) F^{(N)}(q^N; t), \quad (3.24)$$

nessa expressão, vemos que a média de $A(t)$ pode ser obtida por meio do formalismo de segunda quantização.

Vimos que a relação (3.15) indica uma correspondência entre $F^{(N)}$ e $|F\rangle$, e que a média de uma grandeza física pode ser determinada tanto por uma formulação de segunda quantização (equação (3.24)), quanto sem tal formalismo (equação (3.3)). Desse modo, podemos determinar uma expressão para a evolução temporal no formalismo quântico. Seja $\tilde{\mathcal{U}}$ o operador quântico associado ao operador de evolução temporal \mathcal{U} . A equação (3.1) terá um formato quântico do tipo [24]:

$$\frac{\partial}{\partial t} |F(t)\rangle = -\tilde{\mathcal{U}} |F(t)\rangle, \quad (3.25)$$

tendo como solução:

$$|F(t)\rangle = \exp(-\tilde{\mathcal{U}}t) |F(t=0)\rangle, \quad (3.26)$$

onde $|F(t=0)\rangle$ é o estado quântico inicial. A média (equação (3.24)) pode ser escrita como

$$\bar{A}(t) = \langle 1 | \tilde{A} \exp(-\tilde{\mathcal{U}}t) | F(t=0) \rangle, \quad (3.27)$$

onde os operadores \tilde{A} e $\tilde{\mathcal{U}}$ são construídos pela equação (3.19) em termos de operadores de segunda quantização, o que sugere escrevermos a média \bar{A} (3.27) da seguinte forma [63]:

$$\bar{A}(t) = \langle 1 | \tilde{A}[a^\dagger, a] \exp(-\tilde{\mathcal{U}}[a^\dagger, a]t) | F(t=0) \rangle. \quad (3.28)$$

Nessa seção, observamos que M. Doi partindo de uma equação de evolução temporal da distribuição de probabilidade, conseguiu descrever um sistema de muitas partículas clássicas utilizando os operadores de segunda quantização, tão utilizados na mecânica quântica. Ressalta-se também, a necessidade de dar um destaque para a equação (3.25). Trata-se de uma equação mestra e é notório a semelhança da mesma com a equação de Schrödinger (com $i\hbar = 1$), essa é uma indicação de que o operador de evolução temporal quântico $\tilde{\mathcal{U}}$ trata-se de um operador Hamiltoniano. Na subseção seguinte, vamos abordar melhor essa semelhança e explorar as possibilidades de uso dessa expressão no estudo de sistemas estocásticos.

3.1.2 Aplicando o formalismo para sistemas de ação em massa

Suponhamos uma típica reação, que segue a lei de ação das massas. A reação contém N reagentes R_i , produzindo M produtos P_j e com constantes de taxa k_\pm , descrita como:



onde, r_i e p_j são coeficientes estequiométricos. A probabilidade de encontrar o sistema em um certo estado $\mathbf{N}(t) = [R_1(t), \dots, R_N(t); P_1, \dots, P_M(t)]$ em um tempo t é $\mathcal{P}(\mathbf{N}, t)$ [59]. A equação mestra, definida pela equação (2.71), para esse sistema é

$$\frac{\partial \mathcal{P}(\mathbf{N}, t)}{\partial t} = \sum_{N'} [T_{N' \rightarrow N} \mathcal{P}(\mathbf{N}', t) - T_{N \rightarrow N'} \mathcal{P}(\mathbf{N}, t)] \quad (3.30)$$

como já discutido anteriormente, $T_{N' \rightarrow N}$ é a taxa de transição entre os estados N' e N , já $T_{N \rightarrow N'}$ é o contrário.

Vamos definir uma configuração do sistema representado no espaço de Fock por um produto direto dos espaços de Hilbert \mathcal{S}_i de cada substância k na reação química. Seja \mathcal{S}_i um espaço de Hilbert definido como $\mathcal{S}_i = \{1, \dots, N_i\}$, onde N_i é o número máximo de reagentes (R_i) ou produtos (P_i). Vamos definir um estado de configuração do sistema representado no espaço de Fock por um produto direto de \mathcal{S}_i , ou seja, $\mathcal{F} = \mathcal{S}_1 \otimes \dots \otimes \mathcal{S}_k$, onde k é cada espécie da reação química. Um estado com s_i ($s_i \in \mathcal{S}_i$) moléculas da espécie $i \in \{1, \dots, k\}$, é um elemento do espaço de Fock e pode ser representado na notação de

Dirac como $|n\rangle = |s_1 \dots s_k\rangle$, que caracteriza um estado puro de Fock. Podemos reescrever a probabilidade $\mathcal{P}(\mathbf{N}, t)$ em uma nova notação como $P(n, t)$, e o tempo t do sistema estocástico pode ser totalmente caracterizado por meio de $|\Psi(t)\rangle$, que é definido como a soma linear dos estados puros de Fock [59],

$$|\Psi(t)\rangle = \sum_n P(n; t) |n\rangle. \quad (3.31)$$

Vamos introduzir os operadores de criação e aniquilação para cada espécie atuando nos estados puros de Fock via

$$\begin{aligned} \alpha_i^\dagger |n\rangle &= |s_1 \dots (s_i + 1) \dots s_k\rangle, \\ \alpha_i |n\rangle &= s_i |s_1 \dots (s_i - 1) \dots s_k\rangle, \\ \alpha_i^\dagger \alpha_i |n\rangle &= s_i |s_1 \dots s_i \dots s_k\rangle, \end{aligned} \quad (3.32)$$

que atendem às regras de comutação $[\alpha_i, \alpha_j^\dagger] = \delta_{ij}$ e $[\alpha_i, \alpha_j] = [\alpha_i^\dagger, \alpha_j^\dagger] = 0$, apresentada na subseção (3.1.1) [64, 65]. É importante destacar, que os operadores α_i^\dagger e α_i em processos estocásticos são diferentes dos utilizados na mecânica quântica. Na mecânica quântica, os operadores criação e aniquilação geram os fatores $\sqrt{n_i + 1}$ e $\sqrt{n_i}$, respectivamente, que multiplicam o estado quântico [66], já nos processos estocásticos esses fatores são diferentes, sendo 1 e n_i , respectivamente [64, 67].

Assim, a equação mestra pode ser reformulada como uma equação similar a equação de Schrödinger (por simplicidade chamaremos de eq. de Schrödinger), com $i\hbar = 1$ [24, 25, 59],

$$\frac{\partial |\Psi(t)\rangle}{\partial t} = -H(\alpha_1^\dagger, \alpha_1, \dots, \alpha_k^\dagger, \alpha_k) |\Psi(t)\rangle, \quad (3.33)$$

H é um operador não hermitiano e não tem dimensão de energia como na mecânica quântica [66, 68], assim para evitar confusão, vamos denomina-lo de operador “quase hamiltoniano”, por não ter todas as propriedades do operador hamiltoniano da mecânica quântica.

A definição da equação (3.33) é possível, pois, M. Doi mostrou a possibilidade de construção de uma equação mestra para o estado quântico (eq. (3.25)), e aqui descrevemos essa expressão como uma equação de Schrödinger (com $i\hbar = 1$). Essa possibilidade fica bem evidente por meio do livro publicado por John Baez e Jacob Biamonte [64], nesse trabalho os autores descrevem uma comparação bem consistente entre a teoria de probabilidade e a teoria quântica, demonstrando uma série de equivalências entre as duas teorias e assim fortalecendo a afirmação que a equação mestra no espaço de Fock é uma equação de Schrödinger.

A solução da equação de Schrödinger (3.33) em termos de H é,

$$|\Psi(t)\rangle = \exp\left(-H(\alpha_1^\dagger, \alpha_1, \dots, \alpha_k^\dagger, \alpha_k)\right) |\Psi(0)\rangle, \quad (3.34)$$

onde, $|\Psi(0)\rangle$ é a configuração inicial.

O quase hamiltoniano H é convenientemente expresso como uma matriz, o que exige mais cuidado para realizar o cálculo analítico de e^{-Ht} . Para calcular tal fator, vamos expressar H na forma normal de Jordan, ou seja, $J = Q^{-1}HQ$. O que implica em $H = QJQ^{-1}$, onde Q e J são construídos pelos autovetores e autovalores da matriz H , respectivamente. Assim, chegamos em $\exp[-(QJQ^{-1})t]$, aplicando a metodologia presente na apêndice (A) podemos reescrever como

$$\exp(-Ht) = \exp[-(QJQ^{-1})t] = Q \exp(-Jt)Q^{-1}, \quad (3.35)$$

o que torna a solução da equação de Schrödinger como

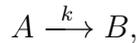
$$|\Psi(t)\rangle = Q \exp(-Jt)Q^{-1} |\Psi(0)\rangle, \quad (3.36)$$

onde $\exp(-J)$ é uma matriz diagonal da exponencial de cada autovalor de H , e Q é construída pelos autovetores da mesma matriz.

Para problemas em que a dimensão de H torna-se significativamente grande, a forma normal de Jordan não pode ser utilizada. Nessas situações, calcularemos $\exp(-Ht)$ numericamente.

3.1.3 Exemplo: uma simples cinética química

Nessa seção, exemplificamos como a equação mestra escrita em termos de operadores de segunda quantização pode ser utilizado. Como exemplo, vamos considerar a seguinte reação química:



onde, a molécula A se transforma em B com uma taxa k . Essa é a reação mais simples que podemos tratar e é perfeita para ilustrar o procedimento que será utilizado nesse trabalho.

Vamos escrever a equação mestra que descreve a reação química, para isso, vamos analisar os termos de ganhos e perdas da probabilidade $P(n_A, n_B; t)$. Iniciando com uma configuração $\eta = (n_A + 1, n_B - 1)$, o termo de ganho na probabilidade ocorre quando uma molécula A decai em B gerando $\eta = (n_A, n_B)$, e o termo de perda é atribuído a transição de A para B que não forneça uma configuração $\eta = (n_A, n_B)$, ou seja

$$\frac{d}{dt}P(n_A, n_B; t) = k(n_A + 1)P(n_A + 1, n_B - 1; t) - kn_AP(n_A, n_B; t), \quad (3.37)$$

definindo o vetor de estado como:

$$|\Psi(t)\rangle = \sum_{n_A, n_B} P(n_A, n_B; t) |n_A, n_B\rangle, \quad (3.38)$$

derivando em t , e usando a equação mestra (3.37), temos:

$$\frac{d|\Psi(t)\rangle}{dt} = \sum_{n_A, n_B} [k(n_A + 1)P(n_A + 1, n_B - 1; t) - kn_AP(n_A, n_B; t)] |n_A, n_B\rangle, \quad (3.39)$$

utilizando os operadores de segunda quantização, podemos escrever

$$(n_A + 1) |n_A, n_B\rangle = \mathbf{b}^\dagger \mathbf{a} |n_A + 1, n_B - 1\rangle, \quad (3.40)$$

$$n_A |n_A, n_B\rangle = \mathbf{a}^\dagger \mathbf{a} |n_A, n_B\rangle, \quad (3.41)$$

onde \mathbf{a} e \mathbf{a}^\dagger são os operadores aniquilação e criação da molécula A e \mathbf{b}^\dagger é o operador criação da molécula B . A equação mestra será:

$$\frac{d|\Psi(t)\rangle}{dt} = \sum_{n_A, n_B} k \mathbf{b}^\dagger \mathbf{a} P(n_A + 1, n_B - 1; t) |n_A + 1, n_B - 1\rangle - k \mathbf{a}^\dagger \mathbf{a} P(n_A, n_B; t) |n_A, n_B\rangle, \quad (3.42)$$

por fim, usando a definição do vetor de estado, teremos:

$$\frac{d|\Psi(t)\rangle}{dt} = k(\mathbf{b}^\dagger - \mathbf{a}^\dagger) \mathbf{a} |\Psi(t)\rangle = -\mathbf{H} |\Psi(t)\rangle, \quad (3.43)$$

onde \mathbf{H} é o operador quase hamiltoniano que descreve a reação química. Explicitamente:

$$\mathbf{H} = -k(\mathbf{b}^\dagger - \mathbf{a}^\dagger) \mathbf{a}, \quad (3.44)$$

destaca-se que o primeiro termo $\mathbf{b}^\dagger \mathbf{a}$ descreve a dinâmica da reação, pois, uma molécula de A é destruída e é criada uma molécula de B . O segundo termo $\mathbf{a}^\dagger \mathbf{a} = \mathbf{n}_A$ é o operador número que atua como termo de correção, e surge como consequência dos termos de perda da probabilidade $P(n_A, n_B; t)$ da equação (3.37). O termo de correção garante a conservação da probabilidade no tempo [64, 67].

Vamos considerar o caso mais simples, quando a reação inicia com apenas $N_A = 1$ e $N_B = 0$. Precisamos definir os estados de ocupação possíveis, para isso vamos utilizar a lei de conservação, já que, $N_A + N_B = N_{A_0}$ (N_{A_0} é a quantidade inicial de moléculas de A). Como temos apenas $N_A = 0, 1$ então teremos $N_B = 1, 0$. Escrevemos as possíveis configurações do sistema no formalismo de Dirac $|\eta\rangle = |N_A N_B\rangle$, as configurações possíveis são:

$$|1\rangle = |10\rangle \quad |2\rangle = |01\rangle, \quad (3.45)$$

ou seja, no início da reação temos apenas a molécula A , logo $|1\rangle = |10\rangle$. Quando a molécula A decai, forma-se a molécula B , descrita como $|2\rangle = |01\rangle$.

Escrevemos H na forma matricial calculando os elementos de matriz $H_{ij} = \langle i | \mathbf{H} | j \rangle$, ou seja,

$$H = \begin{pmatrix} \langle 1 | H | 1 \rangle & \langle 1 | H | 2 \rangle \\ \langle 2 | H | 1 \rangle & \langle 2 | H | 2 \rangle \end{pmatrix}, \quad (3.46)$$

aplicamos o operador H dado pela equação (3.44) em cada estado, utilizando as regras para os operadores de segunda quantização definidos na equação (3.33), e utilizando a definição de ortonormalidade $\langle i | j \rangle = \delta_{ij}$. Obtemos:

$$H = \begin{pmatrix} k & 0 \\ -k & 0 \end{pmatrix}. \quad (3.47)$$

A matriz H é conhecida como matriz estocástica e possui algumas propriedades que podemos verificar de forma imediata. A soma dos elementos das colunas é nula $\sum_j H_{i,j} = 0$. A diagonal principal da matriz tem sinal invertido. O determinante é nulo $\det(H) = 0$ e como consequência a matriz não possui inversa. Essas propriedades são importantes, pois, trazem um indicativo que nossa formulação matemática do problema está no caminho correto.

Com a forma matricial de H , podemos determinar a solução da equação de Schrödinger (eq. (3.34)),

$$|\Psi(t)\rangle = e^{-Ht} |\Psi(0)\rangle, \quad (3.48)$$

utilizando a forma normal de Jordan (eq. (3.35)),

$$|\Psi(t)\rangle = Q \exp(-Jt) Q^{-1} |\Psi(0)\rangle, \quad (3.49)$$

para definir as matrizes Q e J , vamos inicialmente determinar os autovalores e autovetores. O polinômio característico é

$$p(\lambda) = \lambda(\lambda - k), \quad (3.50)$$

logo os autovalores serão $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_2 = k$. E os autovetores $v_1 = \{0, 1\}$ e $v_2 = \{-1, 1\}$.

Através dos autovalores determinamos $\exp(-Jt)$:

$$\exp(-Jt) = \begin{pmatrix} e^{-\lambda_1 t} & 0 \\ 0 & e^{-\lambda_2 t} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & e^{-kt} \end{pmatrix}. \quad (3.51)$$

A matriz Q é construída utilizando os autovetores como colunas:

$$Q = \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.52)$$

Fazendo as multiplicações $Q \exp(-Jt) Q^{-1}$ vamos ter,

$$|\Psi(t)\rangle = \begin{pmatrix} e^{-kt} & 0 \\ 1 - e^{-kt} & 1 \end{pmatrix} |\Psi(0)\rangle, \quad (3.53)$$

onde $|\Psi(0)\rangle$ é o estado inicial representado por uma matriz coluna, sendo assim, $|\Psi(t)\rangle$ será uma matriz coluna. A solução $|\Psi(t)\rangle$ é uma combinação linear dos estados puros de Fock, ou seja, $|\Psi(t)\rangle = P(1, 0; t) |1\rangle + P(0, 1; t) |2\rangle$, e assim vamos ter

$$P(1, 0; t) = e^{-kt}, \quad (3.54)$$

$$P(0, 1; t) = 1 - e^{-kt}, \quad (3.55)$$

onde facilmente notamos que $P(1, 0; t) + P(0, 1; t) = 1$, respeitando a teoria de probabilidade.

Todos os momentos podem ser calculados por meio de

$$\langle \alpha^l \rangle = \sum_{n_A, n_B} \alpha_i^l P(n_{A_i}, n_{B_i}; t), \quad (3.56)$$

onde $l > 0$, α é a molécula ($\alpha \in \{A, B\}$) e α_i é a quantidade de moléculas no estado i (ou seja $\alpha_i \in \{n_{A_i}, n_{B_i}\}$) [59]. Como estamos analisando o caso mais simples ($\alpha_i^l = 0, 1$) o primeiro (média) e segundo momento para as substâncias A e B , será:

$$\langle A \rangle = \langle A^2 \rangle = e^{-kt}, \quad (3.57)$$

$$\langle B \rangle = \langle B^2 \rangle = 1 - e^{-kt}. \quad (3.58)$$

As expressões acima, descrevem o comportamento médio das substâncias A e B em função do tempo. Com muita facilidade, podemos entender o comportamento da reação. Em $t = 0$, $\langle A \rangle = 1$ e $\langle B \rangle = 0$, indicando que nesse tempo, ainda não houve formação da molécula de B . Para tempos suficientemente grande ($t \rightarrow \infty$), $\langle A \rangle = 0$ e $\langle B \rangle = 1$, indicando que a molécula A decaiu em B . É visível que a constante de taxa k influencia no comportamento dessa reação. A figura a seguir (3), ilustra o comportamento médio dessas moléculas para diferentes valores de k . Para k maiores, a formação de B e decaimento de A ocorrem de forma mais rápida.

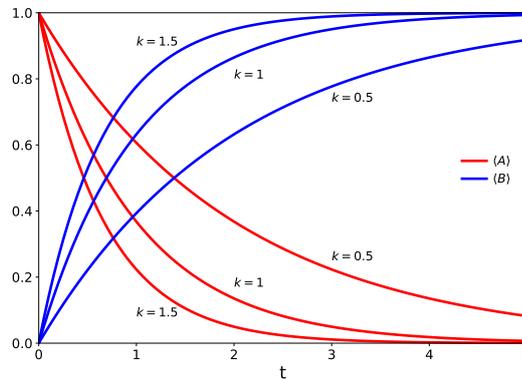


Figura 3 – Quantidades médias de moléculas de A e B em função do tempo t .

Para situações em que a quantidade inicial de moléculas é maior, a dimensão da matriz H aumenta, pois, a dimensão da matriz está diretamente ligado as quantidades de estados possíveis. Essas situações serão exploradas nesse trabalho, e nos casos onde a obtenção da forma normal de Jordan for proibitivamente complexa do ponto de vista algébrico, o cálculo de e^{-Ht} será realizado numericamente.

3.2 Tempo de primeira passagem no formalismo de Fock

Para ilustrar como podemos obter o tempo de primeira passagem (TPP) no formalismo do espaço de Fock, vamos utilizar um exemplo já bastante conhecido, o caminhante aleatório!

Suponhamos uma partícula confinada a um movimento horizontal e aleatório, restrita a uma região descrita pela figura (4). A partícula se desloca livremente entre os sítios \mathcal{S}_1 e \mathcal{S}_2 com constantes de taxas k_r e k_l . Já o sítio \mathcal{S}_3 é um estado absorvedor, portanto, se a partícula transitar para esse sítio, estará confinada em \mathcal{S}_3 para sempre. A pergunta do nosso interesse é: quanto tempo levará para a partícula chegar ao sítio absorvedor?

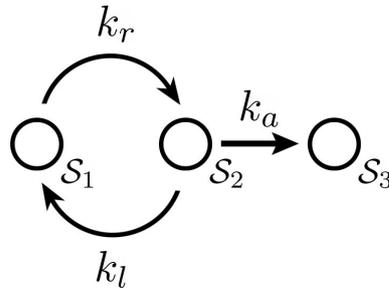


Figura 4 – Esquema ilustrando um conjunto de 3 sítios, em que uma partícula pode transitar aleatoriamente. As constantes k_r e k_l estão relacionadas aos saltos unitários para direita e esquerda respectivamente, e a constante k_a diz respeito a transição para o estado absorvedor. \mathcal{S}_i é a denominação do sítio.

Para responder esse questionamento precisamos determinar o probabilidade do TPP. Sem dúvidas, sabemos que a probabilidade da partícula não ter sido absorvida é descrito por

$$\mathcal{P}(\eta \neq \mathcal{S}_3, t) = \mathcal{P}(\mathcal{S}_1, t) + \mathcal{P}(\mathcal{S}_2, t), \quad (3.59)$$

onde, $\mathcal{P}(\mathcal{S}_i, t)$ é a probabilidade da partícula estar no sítio \mathcal{S}_i no instante de tempo t . $\mathcal{P}(\eta \neq \mathcal{S}_3, t)$ é também conhecida como probabilidade de sobrevivência. A teoria de probabilidade nos permite admitir que $\mathcal{P}(\mathcal{S}_3, t) = 1 - \mathcal{P}(\eta \neq \mathcal{S}_3, t)$, e levando em consideração o fato de que estamos trabalhando com uma única partícula, podemos admitir que a probabilidade de TPP é:

$$\mathcal{F}(t) = 1 - \mathcal{P}(\eta \neq \mathcal{S}_3, t), \quad (3.60)$$

as probabilidades de ocupação $\mathcal{P}(\mathcal{S}_1, t)$ e $\mathcal{P}(\mathcal{S}_2, t)$ são obtidos através da solução da equação de Schrödinger.

A distribuição de probabilidade do tempo de primeira passagem é

$$f(t) = \frac{\partial \mathcal{F}(t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial t} [\mathcal{P}(\eta \neq \mathcal{S}_3, t)], \quad (3.61)$$

mas podemos nos deparar com casos mais complexos, então vamos definir uma generalização para esses processos.

3.2.1 Generalização

Ora, até aqui o formalismo de Fock foi utilizado apenas para determinar as probabilidades de ocupação e por meio dela definir $\mathcal{F}(t)$, mas podemos explorar ainda mais

essas ferramentas. Para isso vamos considerar o caso mais geral. Suponhamos que a única partícula agora está confinada em uma região de N sítios, descrita pela figura (5).

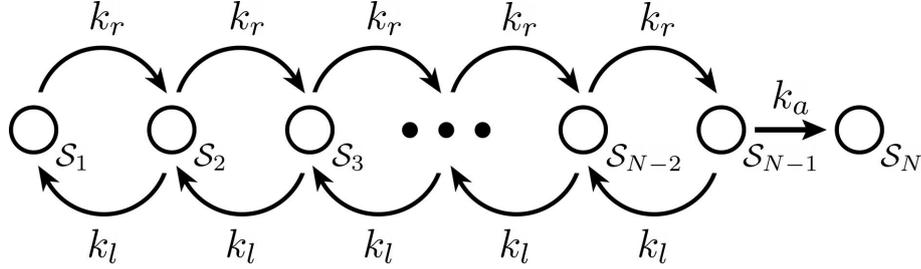


Figura 5 – Esquema ilustrando um conjunto de N sítios em que uma partícula pode transitar aleatoriamente. As constantes k_r e k_l estão relacionadas aos saltos unitários para direita e esquerda respectivamente, a constante k_a diz respeito a transição para o estado absorvedor.

Neste novo caso, \mathcal{S}_N é o sítio absorvedor, e há $N - 1$ sítios onde a partícula pode transitar livremente. Desse modo, temos $N - 1$ probabilidades da partícula não ter sido absorvida. Seguindo o roteiro para o caso mais simples, a probabilidade de primeira passagem pode ser determinada pelas probabilidades de ocupação, vide a seção (2.4.1). Assim, a probabilidade de encontrar o sistema em um estado não absorvente no tempo t , e assim a partícula não ter sido absorvida até o tempo t , é dada por [46],

$$\mathcal{P}(\eta \notin \eta_{abs}, t) = \sum_{\eta \neq \eta_{abs}} \langle \eta | e^{-Ht} | \Psi(0) \rangle, \quad (3.62)$$

em que, $e^{-Ht} | \Psi(0) \rangle$ resulta nas probabilidades de ocupação (como já discutido). A soma sobre todos os estados não absorventes ($\eta \notin \eta_{abs}$), garante que não estamos somando a probabilidade de ocupação do estado absorvedor. Note que essa expressão descreve exatamente o que fizemos para o caso mais simples, a equação (3.59). Sendo T a variável aleatória para o tempo de primeira passagem de qualquer partícula, a probabilidade de que o tempo de absorção seja $T \leq t$ é dada por [46],

$$\mathcal{P}(T \leq t) = 1 - \sum_{\eta \neq \eta_{abs}} \langle \eta | e^{-Ht} | \Psi(0) \rangle := \mathcal{F}(t). \quad (3.63)$$

Portanto, a distribuição de probabilidade do tempo de primeira absorção é [46, 69]

$$f(t) = \frac{\partial \mathcal{F}(t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial t} \sum_{\eta \neq \eta_{abs}} \langle \eta | e^{-Ht} | \Psi(0) \rangle, \quad (3.64)$$

e todos os momentos da distribuição do TPP podem ser calculados através da integral

$$\langle T^l \rangle = \int_0^\infty t^l f(t) dt, \quad (3.65)$$

para $l = 1$ temos o tempo médio de primeira passagem (TMPP).

Ok, temos a probabilidade de primeira passagem descrita no espaço de Fock, mas, podemos ir além e explorar uma generalização ainda maior para a distribuição de

probabilidade de primeira passagem (eq. (3.64)). No exemplo aqui explorado, $\mathcal{F}(t)$ é a probabilidade de primeira absorção, e sabemos que a densidade de probabilidade é a sua derivada, portanto, $f(t)$ é uma equação mestra. Para ficar mais claro, vamos escrever a probabilidade de ocupação do sítio \mathcal{S}_N utilizando a equação mestra (2.71),

$$\frac{\partial \mathcal{P}(\mathcal{S}_N, t)}{\partial t} = T_{\mathcal{S}_{N-1} \rightarrow \mathcal{S}_N} \mathcal{P}(\mathcal{S}_{N-1}, t), \quad (3.66)$$

observe que não temos somatório, pois, só há um único estado decaindo em \mathcal{S}_N (ver figura (5)), além disso, o termo negativo é nulo, pois, o sítio \mathcal{S}_N é absorvedor e logo não existe transições a partir dele. Verificando a figura (5), é possível observar que $T_{\mathcal{S}_{N-1} \rightarrow \mathcal{S}_N} = k_a$ e lembrando que $\mathcal{F}(t) = \mathcal{P}(\mathcal{S}_N, t)$, a densidade de probabilidade de um sistema de N sítios com um estado absorvedor é simplesmente

$$f(t) = k_a \mathcal{P}(\mathcal{S}_{N-1}, t), \quad (3.67)$$

portanto, a distribuição de TPP é apenas a constante de transição para o estado absorvedor vezes a probabilidade da partícula está imediatamente no estado anterior ao estado absorvedor no instante de tempo t . Essa característica já foi reportada em trabalhos sobre processos estocásticos [39, 56, 70]. Para um conjunto de partículas transitando nessa cadeia, uma expressão similar a essa pode ser obtida considerando uma soma entre todas as configurações não absorvedoras que se conectam com as absorvedoras.

Por fim, podemos supor que existe vários estados imediatamente anteriores que estão conectados ao absorvedor. E assim, chegamos a forma mais geral possível para determinar a densidade de probabilidade de primeira passagem,

$$f(t) = \sum_{\eta_p} T_{\eta_p \rightarrow \eta_a} \langle \eta_p | e^{-Ht} | \Psi(0) \rangle, \quad (3.68)$$

onde η_a são todos os estados absorvedores e η_p todos sítios imediatamente anteriores aos absorvedores. Essa é uma forma alternativa e mais geral a descrita por Arnab Pal [56]. Essa equação compacta, mostra-se muito útil em situações onde a dimensionalidade do sistema ainda permite a obtenção de uma expressão analítica para distribuição de primeira passagem.

Tanto a forma da densidade de primeira passagem descrita pela equação (3.64) como a expressa pela equação (3.68) serão amplamente utilizadas nesse trabalho e mostram como o formalismo de Fock pode ser aplicado nos processos de primeira passagem, enriquecendo ainda mais os estudos de processos estocásticos.

3.3 Implementação do Python para o espaço de Fock

Neste trabalho buscamos uma metodologia que não necessita-se do uso de `softwares` pagos. A linguagem de programação `Python`, com uma vasta quantidade de bibliotecas

atendeu as nossas necessidades. Necessitamos de uma biblioteca que ofereça ferramentas de cálculo simbólico para que seja possível a aplicação dos operadores de segunda quantização, e o `SymPy` cumpre essa necessidade. `SymPy` é uma biblioteca, escrita inteiramente em `Python`, para matemática simbólica, com o objetivo de se tornar um sistema de álgebra computacional completo, mantendo o código o mais simples possível para ser compreensível e facilmente extensível [71]. Entre as diversas ferramentas oferecidas pelo `SymPy`, a principal e mais utilizada nesse trabalho, é o pacote `Second Quantization` [72], que nos permite construir estados $|n\rangle$ e aplicar operadores de segunda quantização nesses estados.

Nessa seção, vamos realizar uma breve discussão de como implementamos nossos códigos em `Python` e reportar adaptações que foram necessárias ao utilizar a biblioteca `SymPy`. Ressalta-se que a intenção não é explicar como foram obtidas as médias, variâncias e outras grandezas de nosso interesse (isso, discutiremos nas apêndices), mas sim, demonstrar como o `Python` pode ser útil em estudos estocásticos com a abordagem do espaço de Fock. Como já discutido, precisamos escrever o quase hamiltoniano em termos dos operadores de segunda quantização e em seguida determinar sua forma matricial H , e é para definir H como função dos operadores, que utilizamos o pacote de segunda quantização do `SymPy`, porém, durante essa implementação encontramos 3 limitações que dificultaram o nosso trabalho, que serão discutidos a seguir.

A primeira adaptação. Os operadores de segunda quantização presentes na biblioteca `SymPy`, são os clássicos operadores da mecânica quântica, que quando aplicados a um estado quântico geram os fatores $\sqrt{n_i}$ e $\sqrt{n_i + 1}$, respectivamente, para os operadores aniquilação e criação. Como estamos interessados nos operadores estocásticos (3.33), foi necessário efetuar algumas alterações no código fonte. Essas alterações estão comentadas em detalhes no apêndice (B).

A segunda adaptação. A inexistência do operador número na biblioteca `SymPy`. A ausência de tal operador, implica na necessidade de efetuar a aplicação de um operador aniquilação seguido pela aplicação de um operador criação. Essa operação demanda mais tempo computacional, além de contribuir para o aumento de linhas do código. Para contornar essas dificuldades, construímos um operador número para facilitar as implementações. O apêndice (C) discute tal construção.

A terceira adaptação. A impossibilidade da aplicação de dois operadores em um estado $|n\rangle$ com $n > 2$. Para facilitar o entendimento vamos supor o seguinte estado $\alpha^\dagger \alpha |c\rangle$ ($c > 2$), a aplicação do primeiro operador resulta em $\alpha^\dagger (c |c - 1\rangle)$. Naturalmente, a constante (c) deveria comutar e a operação ficaria $c \alpha^\dagger |c - 1\rangle$, e assim o operador criação seria aplicado somente ao estado $|c - 1\rangle$, mas essa comutação não ocorre, e assim fica impossível a operação sobre esse estado. A solução do problema está descrita no apêndice (D).

Destaca-se que pode ocorrer outros erros que não foram identificados nesse trabalho,

mas, os problemas identificados foram resolvidos e reportados nos apêndices desse trabalho, assim evitando que outros pesquisadores esbarrem nos mesmos problemas. Com a correção desses problemas, podemos construir o quase hamiltoniano H em termos de operadores de segunda quantização e em seguida obter seu formato matricial, realizando exatamente o mesmo procedimento da subseção (3.1.3). Com posse de H , não há mais motivação para a utilização de cálculo simbólico, então podemos partir para um tratamento puramente numérico. Então, para o cálculo de e^{-Ht} utilizamos a biblioteca SciPy, que oferece uma ótima ferramenta para o cálculo numérico de exponenciais matriciais, por meio do algoritmo de Higham [73]. Com as probabilidades obtidas, só realizamos cálculos relativamente simples, que são efetuados por meio da biblioteca NumPy. E por fim, os gráficos foram plotados com a utilização da ferramenta gráfica mais famosa do Python, o Matplotlib.

No apêndice (E), apresentamos um fluxograma que descreve passo a passo o algoritmo utilizado nesse trabalho para a obtenção dos resultados. O Python, mesmo com as limitações identificadas, demonstrou-se uma ferramenta poderosa para o estudo de processos estocásticos com a abordagem do espaço de Fock e assim, se apresenta como uma boa opção para pesquisadores que não tem acesso a *softwares* que oferecem ferramentas para cálculos simbólicos como Maple e Mathematica.

4 Cinética de Michaelis-Menten com inibidor

Este capítulo é dedicado aos resultados obtidos para a cinética química de Michaelis-Menten com inibidor. Vamos inicialmente apresentar os resultados para o caso mais simples, caso em que temos a menor quantidade de reagentes para que a reação possa ocorrer e em seguida abordamos a situação com mais reagentes.

4.1 A cinética de Michaelis-Menten

Em 1902, Brown [74] propôs um mecanismo enzimático para a invertase (uma enzima), estimulando a clivagem (divisão) da sacarose em glicose e frutose. O físico-químico Henri foi um crítico do modelo de ação enzimática de Brown alegando que ele assumia um tempo de vida fixo para o complexo enzima-substrato entre sua criação abrupta e sua decomposição. Em vez disso, ele propôs um mecanismo conceitualmente semelhante ao de Brown, mas expresso em termos matemáticos e químicos muito mais precisos, com um equilíbrio entre a enzima livre e os complexos enzima-substrato e enzima-produto [75–77].

Apesar de correta as conclusões, ambos as obtiveram com base em experimentos que estavam suscetíveis a questionamentos. Com a introdução do conceito de concentração de íons de hidrogênio, Michaelis¹ e Menten² perceberam a necessidade de novos experimentos em invertase. Seus resultados concordaram bem com os de Henri, e em 1913, eles propuseram um mecanismo essencialmente igual ao dele, que em simbolismo moderno é descrito como na figura (6) [26, 77, 78]. Eles assumiram que o primeiro trecho compreende uma formação

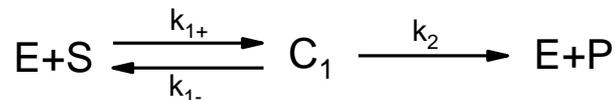


Figura 6 – Esquema da cinética de Michaelis-Menten. E é a enzima, S é o substrato, C_1 é o complexo ES e P é o produto da reação.

reversível de um complexo enzima-substrato ES a partir da enzima livre E e do substrato S com constantes de taxa $k_{1\pm}$. A segunda etapa da reação é uma liberação irreversível do produto P , com uma constante de velocidade que pode ser definida como k_2 [26, 77].

¹ Leonor Michaelis foi um alemão que estudou medicina clínica e atuante da bioquímica, ficou conhecido pelos seus conhecimentos avançados em reações catalisadas por enzimas.

² Maud Menten nascida no Canadá foi uma das primeiras mulheres canadenses a se formar em medicina, da qual obteve um doutorado na Universidade de Chicago para aspectos da bioquímica do câncer.

Michaelis e Menten mostraram que essa teoria poderia explicar com precisão seus resultados com invertase. Devido à natureza definitiva de seus experimentos, que serviram como padrão para a maioria das medições enzimáticas posteriores, eles são considerados os fundadores da enzimologia moderna [77].

Podemos construir um sistema de equações diferenciais para a dinâmica desta cinética:

$$\frac{dS}{dt} = -k_{1+}ES + k_{1-}C_1, \quad (4.1)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{1+}ES - (k_{1-} + k_2)C_1, \quad (4.2)$$

$$\frac{dE}{dt} = -k_{1+}ES + (k_{1-} + k_2)C_1, \quad (4.3)$$

$$\frac{dP}{dt} = k_2C_1. \quad (4.4)$$

Por meio dessas equações podemos obter as leis de conservação para o sistema. A soma das equações (4.2) e (4.3) resulta em zero, e desse modo obtemos $N_E = E + C_1$. Fazendo o mesmo para as equações (4.1), (4.2) e (4.4) obtemos $N_S = S + C_1 + P$. Onde N_E e N_S são a quantidade inicial de enzimas e substratos, já $S \in \{0, \dots, N_S\}$, $E \in \{0, \dots, N_E\}$, $C_1 \in \{0, \dots, N_E - E\}$ e $P \in \{0, \dots, N_S - S - C_1\}$. Podemos resolver numericamente esse sistema de equações e obter o comportamento dessas concentrações em função do tempo. A figura (7) expõe esse resultado, onde podemos ver o comportamento de rigidez (*stiffness*) que caracteriza uma variação rápida em diferentes escalas de tempo.

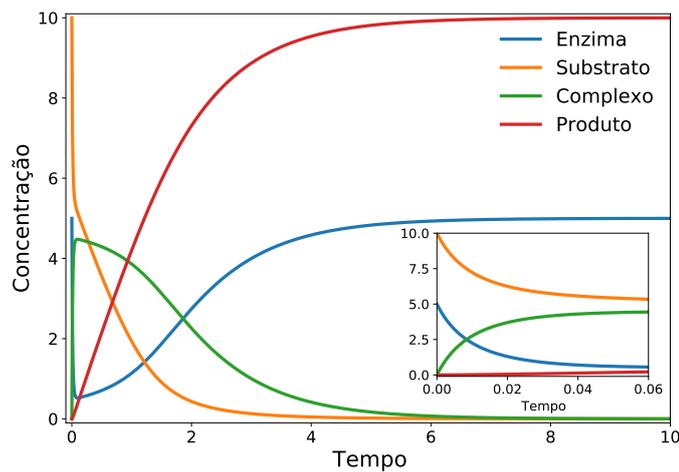


Figura 7 – Os resultados foram obtidos para 10 substratos e 5 enzimas com $k_{1+} = 10$, $k_{1-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve a dinâmica para tempos curtos.

A taxa de reação é igual a taxa de decaimento negativo do substrato assim como para a taxa de formação do produto:

$$\nu = -\frac{dS}{dt} = \frac{dP}{dt} = k_2C_1. \quad (4.5)$$

a quantidade C_1 não pode ser obtida facilmente, então faz-se necessário a obtenção dessa velocidade em um formalismo mais adequado. Com um pouco de trabalho, podemos chegar a equação:

$$\nu = \frac{V_{max}S}{S + K_m}, \quad (4.6)$$

esta equação é comumente referida como a equação de Michaelis-Menten de molécula única na literatura e determina a velocidade da reação com um único substrato [79, 80]. Onde V_{max} é a velocidade máxima dada por $V_{max} = k_2 E_{total}$ (E_{total} é uma constante $E_{total} = E + ES$), e é a taxa máxima que pode ser alcançada quando a enzima está completamente saturada com substrato. K_m é a constante de Michaelis, dada por

$$K_m = \frac{k_{1-} + k_2}{k_{1+}}, \quad (4.7)$$

que é igual à concentração de substrato que produz a metade da taxa de reação máxima [26, 79].

Para identificar os valores dos parâmetros V_{max} e K_m para uma enzima isolada, é mais adequado realizar uma transformação algébrica na equação da velocidade da reação que facilita a comparação com dados experimentais. Uma transformação muito comum é linearização da equação de Michaelis-Menten [26, 80]. A vantagem das equações linearizadas é a possibilidade de obter os valores dos parâmetros diretamente do gráfico dos dados medidos. Esse gráfico linearizado ficou conhecido como gráfico de Lineweaver-Burk, após tal proposta ter sido realizada por Hans Lineweaver e Dean Burk em 1934 [81]. O gráfico de Lineweaver-Burk é também útil para diferenciar diferentes tipos de mecanismos de reação enzimática e tipos de inibições [26, 80]. O gráfico de Lineweaver-Burk é facilmente obtido por meio da inversão da equação (4.6), resultando em:

$$\frac{1}{\nu} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{S}, \quad (4.8)$$

agora podemos plotar um gráfico de $1/\nu$ versus $1/S$, desse modo o termo $1/V_{max}$ é o ponto de interseção com ordenada e K_m/V_{max} é a inclinação dessa reta, como visto na figura (8).

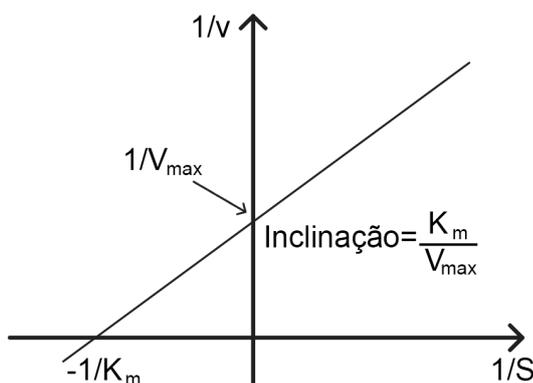


Figura 8 – Ilustração da linearização de Lineweaver-Burk para a cinética de Michaelis-Menten.

4.2 A cinética de Michaelis-Menten com inibidores

A velocidade de uma reação está relacionada as enzimas e pode ser afetada pelos efetores, tanto inibidores quanto ativadores. Os efetores são substâncias que influenciam o desempenho da reação enzimática [26]. Para uma inibição enzimática que seja causada pela interação reversível de um inibidor com a molécula da enzima, existem diferentes possibilidades de interação e, conseqüentemente, ocorre diferentes mecanismos de inibição. Cada mecanismo tem uma velocidade de reação diferente e é dependente da enzima, substrato e inibidor [82]. Vamos definir então um mecanismo de inibição geral, incluindo todos os tipos de inibição essenciais. Os tipos de inibição são distinguidos pelo estado em que a enzima pode se ligar ao efetor (isto é, a enzima livre E, o complexo enzima-substrato ES, ou ambos) e pela capacidade de diferentes complexos de liberar o produto [26, 82]. A seguir, apresentamos o esquema geral de inibição na cinética Michaelis-Menten, descrevendo cada tipo de inibição possível para essa reação.

4.2.1 Inibição parcial

O esquema de Michaelis-Menten com inibição parcial é descrito pela figura (9), onde todas as reações descritas no esquema da figura podem ocorrer. A inibição parcial leva esse nome, pois, a formação do complexo C_3 não impede a formação do produto. As constantes de taxas tem que atender a condição $k_{3-}/k_{3+} \neq k_{4-}/k_{4+}$, caso contrário, a formação do produto é igual a cinética de Michaelis-Menten sem inibidor.

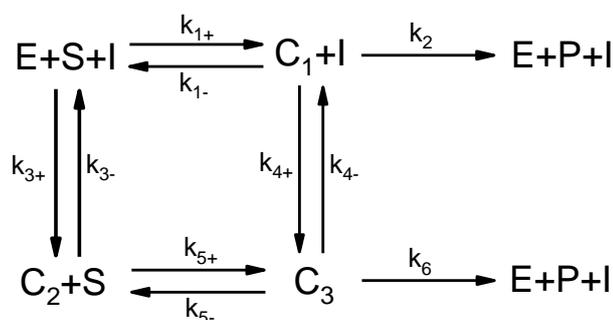


Figura 9 – Esquema ilustrando a cinética de Michaelis-Menten com inibição parcial.

A formação do produto nessa situação pode ocorrer tanto pelo complexo C_1 quanto pelo complexo C_3 . Para altas taxas de liberação de produto por meio de C_3 (altos valores de k_6), o inibidor realiza um efeito de ativação em vez de inibição [26]. Como visto na figura (9), o inibidor pode ligar-se em dois pontos. O primeiro é com a enzima, formando o complexo $EI = C_2$. E o segundo ponto de ligação é com o complexo enzima-substrato $ES = C_1$ formando o complexo $ESI = C_3$. Diferentemente da cinética de Michaelis-Menten sem inibidor, esse novo mecanismo de reação contém duas constantes de velocidade, k_2 para a reação não inibida e k_6 para o complexo C_3 . Para identificarmos a velocidade desse novo mecanismo, vamos introduzir as seguintes constantes:

$$K_{I,1} = \frac{k_{1-}}{k_{1+}} = \frac{ES}{C_1}, \quad K_{I,3} = \frac{k_{3-}}{k_{3+}} = \frac{EI}{C_2}, \quad (4.9)$$

$$K_{I,4} = \frac{k_{4-}}{k_{4+}} = \frac{C_1 I}{C_3}, \quad K_{I,5} = \frac{k_{5-}}{k_{5+}} = \frac{C_2 S}{C_3}. \quad (4.10)$$

Se todas as reações ocorrerem, verificamos a relação de Wegscheider [83]:

$$\frac{K_{I,1}}{K_{I,5}} = \frac{K_{I,3}}{K_{I,4}} \implies \frac{k_{1+}k_{4+}}{k_{1-}k_{4-}} = \frac{k_{3+}k_{5+}}{k_{3-}k_{5-}}, \quad (4.11)$$

o que significa que a diferença nas energias livres entre dois compostos (por exemplo, E e C_3) é independente da escolha do caminho da reação (aqui via C_1 ou via C_2) [26].

As equações de taxas para esse mecanismo são descritas pelo conjunto de equações diferenciais a seguir:

$$\frac{dE}{dt} = -k_{1+}ES - k_{3+}EI + (k_{1-} + k_2)C_1 + k_{3-}C_2 + k_6C_3, \quad (4.12)$$

$$\frac{dS}{dt} = -k_{1+}ES - k_{5+}C_2S + k_{1-}C_1 + k_{5-}C_3, \quad (4.13)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = -(k_{1-} + k_2)C_1 - k_{4+}C_1I + k_{4-}C_3 + k_{1+}ES, \quad (4.14)$$

$$\frac{dC_2}{dt} = -k_{3-}C_2 + k_{3+}EI - k_{5+}C_2S + k_{5-}C_3, \quad (4.15)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = -(k_{4-} + k_{5-} + k_6)C_3 + k_{5+}C_2S + k_{4+}C_1I, \quad (4.16)$$

$$\frac{dP}{dt} = k_2C_1 + k_6C_3, \quad (4.17)$$

$$\frac{dI}{dt} = -k_{3+}EI + k_{3-}C_2 - k_{4+}C_1I + (k_{4-} + k_6)C_3. \quad (4.18)$$

Ao relacionarmos essas equações, podemos obter leis de conservação. Dentre as leis de conservação, a mais importante é o número total de enzimas, que é obtido ao somarmos as equações (4.12), (4.14), (4.15) e (4.16) que resulta em $N_E = E + C_1 + C_2 + C_3$. Para o número total de substratos é necessário realizar a soma entre as equações (4.13), (4.14), (4.16) e (4.17) que resulta em $N_S = S + C_1 + C_3 + P$. Já para o número total de inibidores, somamos as equações (4.15), (4.16), e (4.18) que resulta em $N_I = I + C_2 + C_3$.

A velocidade da reação é igual a velocidade de formação do produto, que difere do caso simples sem inibidor devido a existência de um novo ponto de formação de produto com o fator k_6 , a velocidade:

$$\nu = \frac{dP}{dt} = k_2C_1 + k_6C_3. \quad (4.19)$$

A lei de conservação para a enzima já foi descrita anteriormente como $N_E = E + C_1 + C_2 + C_3$, é importante observar que a quantidade total é exatamente a quantidade inicial de enzimas. Tomando $N_E = E_{total}$, podemos reescrever essa expressão como:

$$E = E_{total} - C_1 - C_2 - C_3, \quad (4.20)$$

escrevendo em termos de $K_{I,3}$ e $K_{I,4}$ e isolando E :

$$E = \frac{E_{total} - C_1(1 + \frac{I}{K_{I,4}})}{1 + \frac{I}{K_{I,3}}}, \quad (4.21)$$

e sabendo que podemos escrever $E = (K_{I,1}C_1)/S$:

$$\frac{K_{I,1}C_1}{S} = \frac{E_{total} - C_1(1 + \frac{I}{K_{I,4}})}{1 + \frac{I}{K_{I,3}}}, \quad (4.22)$$

então chegamos em:

$$C_1 = \frac{E_{total}}{\frac{K_{I,1}}{S}(1 + \frac{I}{K_{I,3}}) + (1 + \frac{I}{K_{I,4}})}. \quad (4.23)$$

Escrevendo a equação da velocidade da reação (4.19) em relação $K_{I,4}$:

$$\nu = \left(k_2 + k_6 \frac{I}{K_{I,4}} \right) C_1, \quad (4.24)$$

considerando $K_{I,1} \approx k_m$, inserindo $V_1 = k_2 E_{total}$ e $V_2 = k_6 E_{total}$, além de utilizar a equação (4.23), chegamos em:

$$\nu = \frac{(V_1 + V_2 \frac{I}{K_{I,4}}) S}{k_m (1 + \frac{I}{K_{I,3}}) + (1 + \frac{I}{K_{I,4}}) S}. \quad (4.25)$$

Essa é a equação de velocidade para o esquema geral de inibição. Como forma de simplificar a escrita, faremos $I_3 = 1 + I/K_{I,3}$ e $I_4 = 1 + I/K_{I,4}$. Desse modo teremos:

$$\nu = \frac{(V_1 + V_2 \frac{I}{K_{I,4}}) S}{k_m I_3 + I_4 S}, \quad (4.26)$$

e a forma recíproca para o gráfico Lineweaver-Burk é:

$$\frac{1}{\nu} = \frac{I_4}{(V_1 + V_2 \frac{I}{K_{I,4}})} + k_m \frac{I_3}{(V_1 + V_2 \frac{I}{K_{I,4}})} \frac{1}{S}. \quad (4.27)$$

logo o primeiro termo é a interseção com a ordenada e a inclinação dessa reta é exatamente o fator que multiplica $1/S$. Nota-se que quando $I = 0$, temos a expressão para Michaelis-Menten comum.

4.2.2 Inibição competitiva

Quando as reações 4, 5 e 6 da figura (9) não ocorrem, o inibidor só pode se ligar exclusivamente à enzima livre. Esse tipo de cinética é conhecida como inibição competitiva (do inglês *competitive*) e a figura (10) contém o esquema que ilustra essa inibição.

Nesse tipo de inibição, o inibidor compete com o substrato pelo sítio ativo da enzima (ou inibe a ligação do substrato ligando-se a outra parte da enzima), como visto na figura (11). À medida que o inibidor liga-se a enzima, ele então impede que o substrato se ligue à

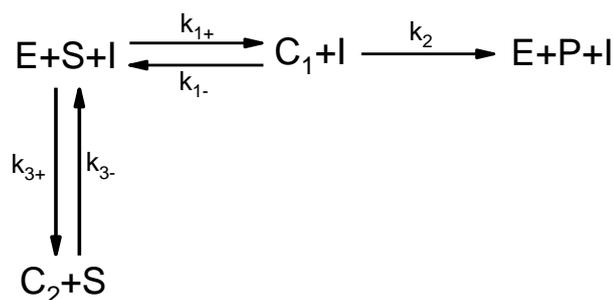


Figura 10 – Esquema ilustrando a cinética de Michaelis-Menten com inibição competitiva.

enzima. Muitos inibidores competitivos têm estrutura similar à estrutura do substrato e se combinam com a enzima formando um complexo $C_2 = EI$. O inibidor ao impedir a ligação da enzima e substrato dificulta a formação do complexo $C_1 = ES$ e assim reduz a eficiência da enzima. Um exemplo de inibição competitiva é o succinato desidrogenase pelo malonato, onde a enzima converte succinato em fumarato formando uma ligação dupla. O malonato possui dois grupos carboxila, como os substratos apropriados, e pode se ligar à enzima, mas a formação de uma dupla ligação não pode ocorrer [26, 80].

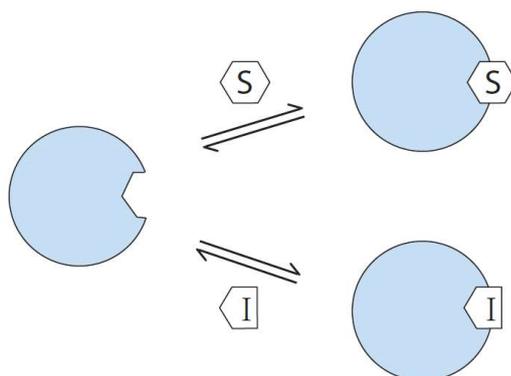


Figura 11 – Esquema que ilustra a competição entre o inibidor e o substrato pelo sítio de ligação para a inibição do tipo competitiva. A figura foi retirada da referência [80].

A equação (4.26) descreve a velocidade da reação do caso mais geral, desse modo a velocidade para a inibição competitiva é obtida por meio dessa equação, ao fazermos $K_{I,4} \rightarrow \infty$ que implica em $I_4 \rightarrow 1$ e além de $V_6 = 0$, então:

$$\nu = \frac{V_1 S}{k_m I_3 + S}. \quad (4.28)$$

O gráfico de Lineweaver-Burk é facilmente obtido:

$$\frac{1}{\nu} = \frac{1}{V_1} + \frac{k_m I_3}{V_1} \frac{1}{S}, \quad (4.29)$$

onde a intersecção com a ordenada é $\frac{1}{V_1}$ e a inclinação dessa reta é $\frac{k_m I_3}{V_1}$.

4.2.3 Inibição incompetitiva

Para o caso em que as reações 3, 5 e 6 da figura (9) não ocorrem, o inibidor liga-se exclusivamente ao complexo enzima-substrato ($ES = C_1$). Esse tipo de inibição é conhecida como inibição incompetitiva (no inglês *uncompetitive*), e a figura (12) contém o esquema que ilustra a inibição incompetitiva.

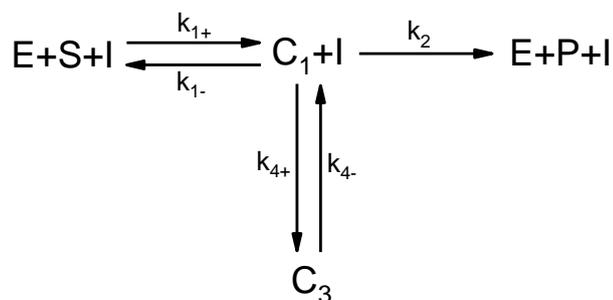


Figura 12 – Esquema da cinética química de Michaelis-Menten para a inibição incompetitiva.

Para a inibição incompetitiva, o inibidor liga-se em um sítio distinto do sítio ativo do substrato e, ao contrário do inibidor competitivo, liga-se apenas ao complexo C_2 [80]. A ligação do substrato com a enzima causa uma mudança conformacional, que abre um novo local de ligação como visto na figura (13). Uma vez que S e I não competem pelos mesmos locais de ligação, um aumento na concentração de S não pode deslocar o inibidor. A inibição incompetitiva ocorre com menor frequência para reações de um substrato, mas com mais frequência no caso de dois substratos. Um exemplo é a inibição da arilsulfatase pela hidrazina [26].

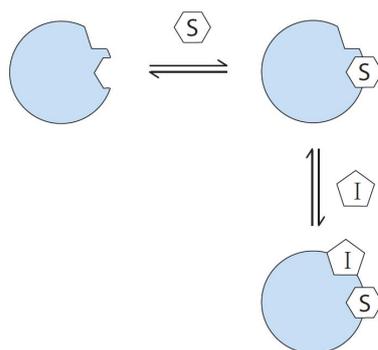


Figura 13 – Esquema para a inibição do tipo incompetitiva, que ilustra os sítios de ligações que permite a ancoragem do substrato e o inibidor na enzima. A figura foi retirada da referência [80].

A velocidade da reação é obtida ao fazer $K_{I,3} \rightarrow \infty$ e conseqüentemente $I_3 \rightarrow 1$, além de $k_6 = 0$ que implica em $V_2 = 0$. Sendo assim, a velocidade da reação para a inibição incompetitiva é:

$$\nu = \frac{V_1 S}{k_m + I_4 S}. \tag{4.30}$$

O gráfico de Lineweaver-Burk é facilmente obtido invertendo a equação da velocidade da reação.

$$\frac{1}{\nu} = \frac{I_4}{V_1} + \frac{k_m}{V_1} \frac{1}{S}, \quad (4.31)$$

desse modo, a intersecção com a ordenada é definido por I_4/V_1 e a inclinação da reta é k_m/V_1 .

4.2.4 Inibição mista

Na inibição mista (do inglês *mixed*) a única reação do esquema geral (9) que não ocorre é a reação 6. Desse modo o esquema que descreve esse tipo de inibição é dado pelo esquema da figura (14).

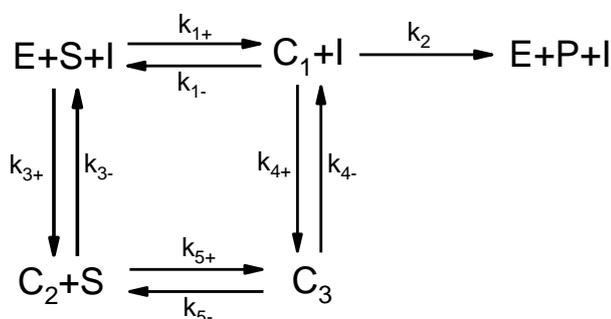


Figura 14 – Esquema da cinética química de Michaelis-Menten para a inibição mista.

A inibição mista é caracterizada por disponibilizar mais de um sítio de ligação para o inibidor, assim, se a ligação do substrato à enzima não alterar a ligação do inibidor, deve haver diferentes locais de ligação para substrato e inibidor. Também no caso de um inibidor misto há ligação a um sítio distinto do sítio ativo, ao qual o substrato se liga. Nesse caso, o inibidor pode ligar-se tanto à enzima quanto a C_1 , como visto na figura (15). Um exemplo padrão é a inibição da quimiotripsina por íons H^+ [26, 80].

Nesse tipo de inibição, os fatores $K_{I,3}$ e $K_{I,4}$ têm forte impacto na reação. Para o caso em que $K_{I,3} = K_{I,4}$ temos um caso particular da inibição mista chamado de inibição não competitiva, raramente encontrada experimentalmente. Quando $K_{I,3} \neq K_{I,4}$ temos as inibições mistas, para $K_{I,3} < K_{I,4}$, o inibidor liga-se com maior afinidade à enzima livre do que ao complexo enzima-substrato C_2 , já com $K_{I,3} > K_{I,4}$, o substrato ou inibidor já ligado facilita a ligação do respectivo outro composto [82].

Nesse tipo de inibição, não temos a reação 6 então $k_6 = 0$ e $V_2 = 0$, desse modo, a velocidade da reação é obtida apenas fazendo $V_2 = 0$ na equação (4.26).

$$\nu = \frac{V_1 S}{k_m I_3 + I_4 S}, \quad (4.32)$$

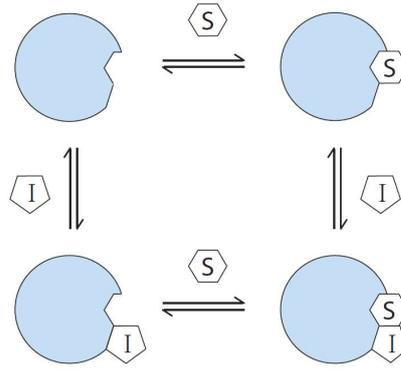


Figura 15 – Esquema para a inibição do tipo mista, que ilustra os sítios de ligações que permite a ancoragem do substrato e o inibidor na enzima. A figura foi retirada da referência [80].

na inibição não competitiva teremos $I_3 = I_4$, então o denominador da equação (4.32) será $(k_m + S)I_3$. O gráfico de Lineweaver-Burk é então:

$$\frac{1}{\nu} = \frac{I_4}{V_1} + \frac{k_m I_3}{V_1 S} \quad (4.33)$$

onde I_4/V_1 é a intersecção com a ordenada e $k_m I_3/V_1$ a inclinação da reta.

4.2.5 Relação entre TPP e linearização de Lineweaver-Burk

Nessa subsecção determinamos a relação entre o TPP e a linearização de Lineweaver-Burk (LLB). Na seção (4.1), verificamos que para realizar a LLB é preciso obter a velocidade das reações. Podemos relacionar às velocidades com o TPP e obter a linearização via formalismo de Fock. O primeiro momento [eq. (3.65)], ou tempo médio de primeira passagem (TMPP), tem unidade do inverso da velocidade [39, 70, 84]

$$\frac{1}{\langle t \rangle} = \frac{\nu}{E_0}, \quad (4.34)$$

onde ν é a velocidade da reação e E_0 é a quantidade inicial de enzimas, que pelas leis de conservação, podemos assumir $E_0 = E_{total}$. Na subsecções anteriores, demonstramos que as velocidades das reações são proporcionais a $\nu \propto V_{max}, V_1, V_2$ que implicam a dizer que $\nu \propto E_0$ (pois $V_{max} = V_1 = k_2 E_0, V_2 = k_6 E_0$). Desse modo, podemos reescrever a expressão acima como

$$\frac{1}{\langle t \rangle} = v, \quad (4.35)$$

onde $v = \nu/E_0$. Anteriormente, descrevemos que a LLB é o inverso da velocidade ($1/v$) pelo inverso do substrato ($1/S$). A equação anterior estabelece uma conexão entre a velocidade e o TMPP, e usando a definição do TMPP (eq. (3.65) com $l = 1$) obtemos

$$\langle t \rangle = \int_0^\infty t f(t) dt = \frac{1}{v}, \quad (4.36)$$

então quando $\langle t \rangle$ é plotado em função de $1/S$, obtemos a LLB.

Desse modo, verificamos que a LLB pode ser obtido a partir da densidade de probabilidade do tempo de primeira passagem. Isso é extremamente importante, pois, os estudos experimentais de cinéticas químicas utilizam bastante a linearização e assim, determinamos mais uma conexão entre o estudo experimental e teórico.

4.3 Descrição da reação de Michaelis-Menten com inibidor no formalismo de Fock

Utilizando as ferramentas já apresentadas nesse trabalho, podemos construir o quase hamiltoniano em termos de operadores de segunda quantização. O quase hamiltoniano do problema é:

$$\begin{aligned} \mathbf{H} = & k_{1+}(\mathbf{c}_1^\dagger - \mathbf{e}^\dagger \mathbf{s}^\dagger) \mathbf{e} \mathbf{s} + k_{1-}(\mathbf{e}^\dagger \mathbf{s}^\dagger - \mathbf{c}_1^\dagger) \mathbf{c}_1 + k_2(\mathbf{e}^\dagger \mathbf{p}^\dagger - \mathbf{c}_1^\dagger) \mathbf{c}_1 + k_{3+}(\mathbf{c}_2^\dagger \mathbf{s}^\dagger - \mathbf{e}^\dagger \mathbf{s}^\dagger \mathbf{i}^\dagger) \mathbf{e} \mathbf{i} \mathbf{s} \\ & + k_{3-}(\mathbf{e}^\dagger \mathbf{i}^\dagger \mathbf{s}^\dagger - \mathbf{c}_2^\dagger \mathbf{s}^\dagger) \mathbf{c}_2 \mathbf{s} + k_{4+}(\mathbf{c}_3^\dagger - \mathbf{c}_1^\dagger \mathbf{i}^\dagger) \mathbf{c}_1 \mathbf{i} + k_{4-}(\mathbf{c}_1^\dagger \mathbf{i}^\dagger - \mathbf{c}_3^\dagger) \mathbf{c}_3 + k_{5+}(\mathbf{c}_3^\dagger - \mathbf{c}_2^\dagger \mathbf{s}^\dagger) \mathbf{c}_2 \mathbf{s} \\ & + k_{5-}(\mathbf{c}_2^\dagger \mathbf{s}^\dagger - \mathbf{c}_3^\dagger) \mathbf{c}_3 + k_6(\mathbf{e}^\dagger \mathbf{p}^\dagger \mathbf{i}^\dagger - \mathbf{c}_3^\dagger) \mathbf{c}_3, \end{aligned} \quad (4.37)$$

onde \mathbf{s}^\dagger , \mathbf{e}^\dagger , \mathbf{i}^\dagger , \mathbf{c}_1^\dagger , \mathbf{p}^\dagger , \mathbf{c}_2^\dagger e \mathbf{c}_3^\dagger são respectivamente os operadores criação para o substrato, enzima, inibidor, complexo C_1 , produto, e complexos C_2 e C_3 . Já os demais operadores, são os operadores aniquilação das mesmas substâncias.

Essa expressão abrange todos os tipos de inibição e também o caso sem inibidor. Ao tomarmos $k_{3\pm} = k_{4\pm} = k_{5\pm} = k_6 = 0$, temos a expressão que descreve a cinética de Michaelis-Menten sem inibidor, cinética abordada por Fernando Santos e colaboradores, em 2015 [59]. Com $k_{4\pm} = k_{5\pm} = k_6 = 0$ temos a inibição competitiva. Já para $k_{3\pm} = k_{5\pm} = k_6 = 0$, temos a inibição incompetitiva. Com $k_6 = 0$ temos a inibição mista, entretanto, aqui abordaremos a inibição não competitiva, um caso particular da inibição mista com a condição $k_{3\pm} = k_{4\pm}$. E, por fim, considerando todas as constantes como não nulas teremos a inibição parcial.

4.4 Resultados para $N_S = N_E = N_I = 1$

O caso mais simples que podemos abordar, é a situação em que a reação se inicia com $N_S = N_E = N_I = 1$. Aqui, utilizamos o procedimento descrito na subseção (3.1.3) para determinar as probabilidades da inibição parcial, já que, os demais tipos de inibição são formas reduzidas da inibição parcial.

Na seção (4.2) definimos as seguintes leis de conservação: $n_E = E + C_1 + C_2 + C_3$, $n_S = S + C_1 + C_3 + P$ e $n_I = I + C_2 + C_3$. Por meio dessas leis podemos determinar todos os estados possíveis para a inibição parcial, sendo esses escritos por meio da notação *bra-ket* como $|\eta\rangle = |N_S, N_E, N_I, N_{C_1}, N_P, N_{C_2}, N_{C_3}\rangle$. Os estados possíveis para o caso simples são:

$$|1\rangle = |1110000\rangle, |2\rangle = |0011000\rangle, |3\rangle = |0110100\rangle;$$

$$|4\rangle = |1000010\rangle, |5\rangle = |0000001\rangle.$$

Para determinar a forma matricial do quase hamiltoniano (4.37), obtemos os elementos de matriz $H_{ij} = \langle i | \mathbf{H} | j \rangle$ (ver subseção (3.1.3)), utilizando os estados apresentados acima e levando em consideração que esses estados são ortonormais e a relação $\langle i | j \rangle = \delta_{i,j}$. Assim obtemos o formato matricial \mathbf{H} como:

$$H = \begin{bmatrix} k_{1+} + k_{3+} & -k_{1-} & 0 & 0 & -k_{3-} \\ -k_{1+} & k_{1-} + k_2 + k_{4+} & 0 & -k_{4-} & 0 \\ 0 & -k_2 & 0 & -k_6 & 0 \\ 0 & -k_{4+} & 0 & k_{4-} + k_{5-} + k_6 & -k_{5+} \\ -k_{3+} & 0 & 0 & -k_{5-} & k_{3-} + k_{5+} \end{bmatrix}. \quad (4.38)$$

A solução geral é definida por meio de $|\psi(t)\rangle = \exp(-Ht) |\psi(0)\rangle$. Para realizar esse cálculo, vamos computar a forma normal de Jordan e escrever $|\psi(t)\rangle = Q \exp(-J_H t) Q^{-1} |\psi(0)\rangle$. O primeiro passo é definir as matrizes Q e $\exp(J_H)$, para isso precisamos determinar os autovalores e autovetores da matriz H . A expressão $\exp(J_H)$ é a matriz diagonal das exponenciais dos autovalores de H . Para determinar os autovalores, primeiro identificamos o polinômio característico, como a matriz H tem dimensão 5×5 , torna-se muito difícil apresentar os resultados analíticos. Para contornar essa dificuldade vamos simplificar os resultados, fazendo $k_{1+,3+,4+,5+} = k_+$, $k_{1-,3-,4-,5-} = k_-$, e $k_2 = k_6 = k$. Apesar da perda de generalidade, ainda fomos capazes de observar características interessantes. O polinômio característico é definido como:

$$p(\lambda) = -\lambda \left[\lambda^2 + k(-\lambda + 2k_+ + k_-) - 3\lambda(k_+ + k_-) + 2(k_+ + k_-)^2 \right] \times \left[\lambda^2 - \lambda(k + k_+ + k_-) + k k_+ \right], \quad (4.39)$$

os autovalores associados são:

$$\begin{cases} \lambda_1 & = 0, \\ \lambda_{2,3} & = \frac{1}{2} \left[k + k_+ + k_- \pm \sqrt{\Delta} \right], \\ \lambda_{4,5} & = \frac{1}{2} \left[k + 3(k_+ + k_-) \pm \sqrt{\Delta} \right]. \end{cases} \quad (4.40)$$

onde $\Delta = 2k_-(k + k_+) + (k - k_+)^2 + k_-^2$. Assim $\exp(J_H)$ é descrito por meio da expressão:

$$\exp(J_H) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e^{\lambda_2} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & e^{\lambda_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{\lambda_4} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & e^{\lambda_5} \end{bmatrix}. \quad (4.41)$$

Além disso, faz-se necessário construir Q . Onde Q é uma matriz, onde as colunas são compostas pelos autovetores da matriz H . Com a determinação dos autovetores de H ,

a matriz Q é escrita como:

$$Q = \begin{pmatrix} 0 & \frac{k_-}{k_+} & -1 & \frac{k_-}{k_+} & -1 \\ 0 & \frac{\sqrt{\Delta}-k-k_-+k_+}{2k_+} & \frac{-\sqrt{\Delta}+k+k_- -k_+}{2k_-} & \frac{-\sqrt{\Delta}+k+k_- -k_+}{2k_+} & \frac{\sqrt{\Delta}+k+k_- -k_+}{2k_-} \\ 1 & \frac{(k_-+k_+)(k-k_- -k_+ -\sqrt{\Delta})}{2k_-k_+} & 0 & \frac{(k_-+k_+)(\sqrt{\Delta}+k-k_- -k_+)}{2k_-k_+} & 0 \\ 0 & \frac{\sqrt{\Delta}-k-k_-+k_+}{2k_-} & \frac{\sqrt{\Delta}-k-k_-+k_+}{2k_-} & \frac{k_+ -\sqrt{\Delta}-k-k_-}{2k_-} & \frac{k_+ -\sqrt{\Delta}-k-k_-}{2k_-} \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix},$$

onde Δ foi definido anteriormente. Após Q , precisamos obter a sua inversa Q^{-1} , não apresentaremos Q^{-1} , pois, trata-se de uma expressão muito extensa. Por enfim, podemos calcular $|\Psi(t)\rangle = Q \exp(-J_H t) Q^{-1}$, que resultará nas probabilidades de ocorrência de cada configuração.

Como a probabilidade $|\Psi(t)\rangle$ é a combinação linear de cada estado,

$$|\Psi(t)\rangle = P_1(t) |1\rangle + P_2(t) |2\rangle + P_3(t) |3\rangle + P_4(t) |4\rangle + P_5(t) |5\rangle, \quad (4.42)$$

então, cada coeficiente do vetor $|\Psi(t)\rangle$ está relacionado a ocorrência de uma determinada configuração no instante de tempo t , que são definidas como:

$$\begin{aligned} P_1(t) &= \frac{k_+ + k_- e^{(k_++k_-)t}}{(k_+ + k_-) e^{\frac{1}{2}[k+3(k_++k_-)]t}} \left[\cosh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right) + \frac{(k - k_+ + k_-)}{\sqrt{\Delta}} \sinh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right) \right], \\ P_2(t) &= \frac{2k_+ [k_- e^{(k_++k_-)t} + k_+]}{(k_+ + k_-) \sqrt{\Delta} e^{\frac{1}{2}[k+3(k_++k_-)]t}} \sinh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right), \\ P_3(t) &= 1 - \left[\cosh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right) + \frac{(k + k_- + k_+)}{\sqrt{\Delta}} \sinh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right) \right] e^{-\frac{1}{2}(k+k_-+k_+)t}, \\ P_4(t) &= \frac{2k_+ \sinh\left[\frac{1}{2}(k_- + k_+)t\right]}{(k_- + k_+) e^{\frac{1}{2}(k+2k_-+2k_+)t}} \left[\cosh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right) + \frac{(k - k_+ + k_-)}{\sqrt{\Delta}} \sinh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right) \right], \\ P_5(t) &= \frac{2k_+^2 [e^{(k_++k_-)t} - 1]}{(k_+ + k_-) \sqrt{\Delta} e^{\frac{1}{2}[k+3(k_++k_-)]t}} \sinh\left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2}\right). \end{aligned} \quad (4.43)$$

É relevante destacar que a soma dessas probabilidades é:

$$P_1(t) + P_2(t) + P_3(t) + P_4(t) + P_5(t) + P_6(t) = 1, \quad (4.44)$$

respeitando a teoria da probabilidade. As médias para cada substância (dadas pela equação (3.56)) são:

$$\begin{aligned} \langle E \rangle &= P_1(t) + P_3(t), \\ \langle S \rangle &= P_1(t) + P_4(t), \\ \langle I \rangle &= P_1(t) + P_2(t) + P_3(t), \\ \langle C_1 \rangle &= P_2(t), \\ \langle P \rangle &= P_3(t), \end{aligned} \quad (4.45)$$

$$\begin{aligned}\langle C_2 \rangle &= P_4(t), \\ \langle C_3 \rangle &= P_5(t).\end{aligned}$$

Vamos realizar uma breve análise sobre o comportamento de $\langle P \rangle$ e $\langle S \rangle$. As médias para P e S são:

$$\langle P \rangle = 1 - \left[\cosh \left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2} \right) + \frac{(k + k_- + k_+)}{\sqrt{\Delta}} \sinh \left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2} \right) \right] e^{-\frac{1}{2}(k+k_-+k_+)t}, \quad (4.46)$$

$$\langle S \rangle = \left[\cosh \left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2} \right) + \frac{(k + k_- - k_+)}{\sqrt{\Delta}} \sinh \left(\frac{\sqrt{\Delta}t}{2} \right) \right] e^{-\frac{1}{2}(k+k_-+k_+)t}, \quad (4.47)$$

no limite de tempos curtos, temos:

$$\lim_{t \rightarrow 0} \langle P \rangle = 0, \quad \lim_{t \rightarrow 0} \langle S \rangle = 1; \quad (4.48)$$

e em tempos longos:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \langle P \rangle = 1, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \langle S \rangle = 0; \quad (4.49)$$

ou seja, para um tempo suficientemente grande, o substrato interage com as demais substâncias e de forma irreversível formam um produto. Já para um tempo muito curto, ainda não houve tempo para o substrato interagir com as demais substâncias e assim não há formação do produto.

4.4.1 Inibição competitiva

A inibição competitiva não tem as reações 4, 5 e 6 da figura (9), para determinar os resultados da inibição competitiva, vamos considerar nulo as constantes $k_{4\pm} = k_{5\pm} = k_6 = 0$. Assim, a matriz (4.38) se altera e agora passa a descrever a inibição competitiva. Na figura (16) temos o caso simétrico, onde as constantes da reação 1 são as mesma da reação 3, isto é, $k_{1\pm} = k_{3\pm}$. Os complexos $\langle C_1 \rangle$ e $\langle C_2 \rangle$ têm o mesmo comportamento, visto que, ambas as reações têm a mesma probabilidade de ocorrer.

Para longos tempos, a reação de Michaelis-Menten com inibidor sempre formará um produto, mas é importante destacar o comportamento dos inibidores e da enzima, na condição de longos tempos, essas duas grandezas tendem ao comportamento do produto, e esse é um comportamento característico da inibição competitiva, já que a formação do complexo C_2 é reversível.

Vamos agora verificar o comportamento sem simetria, na figura (17) apresentamos o caso sem simetria. Na figura (17(a)), vemos o caso em que a reação 1 tem maior chance de ocorrer que a reação 3 ($k_{1+} > k_{3+}$). Já na figura (17(b)), temos exatamente o caso inverso ($k_{1+} < k_{3+}$).

Para tempos longos a falta de simetria para a reação não gera uma mudança no comportamento das médias, já para tempos curtos é possível ver pequenas diferenças. Na

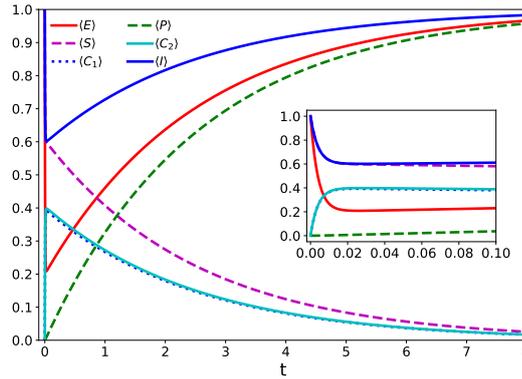


Figura 16 – A figura apresenta o comportamento das médias para a inibição do tipo competitiva para $N_E = N_S = N_I = 1$ e com os parâmetros $k_{1+} = k_{3+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = 50$, $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve a dinâmica para tempos curtos.

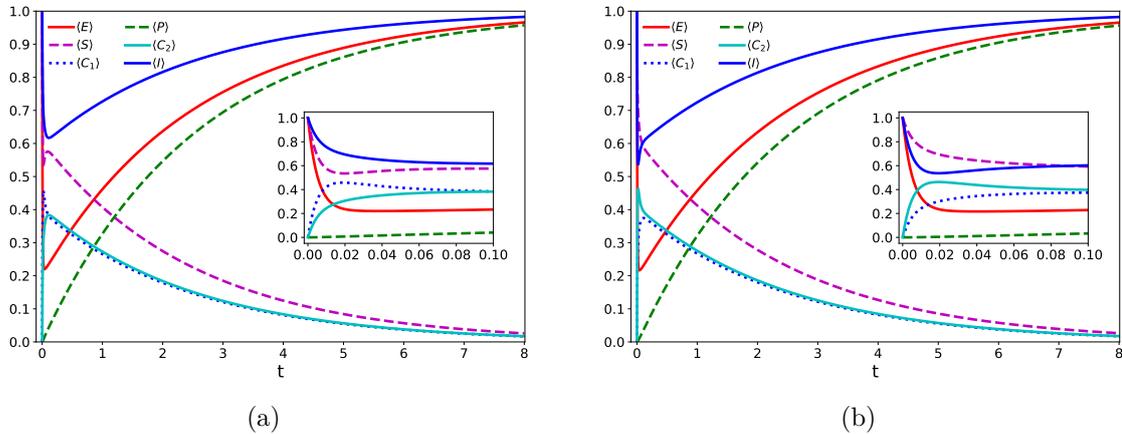


Figura 17 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição competitiva para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = 100$, $k_{1-} = 50$, $k_{3+} = 50$, $k_{3-} = 25$, $k_2 = 1$, (b) $k_{1+} = 50$, $k_{1-} = 25$, $k_{3+} = 100$, $k_{3-} = 50$, $k_2 = 1$. O *inset* descreve a dinâmica para tempos curtos.

figura (17(a)) é mais fácil a formação de C_1 e então vemos um pico próximo de zero assim como um declínio de S nessa região, pois, S e E unem-se e acaba gerando C_1 . No segundo caso é mais fácil formar C_2 , por isso vemos um pico no comportamento de C_2 em tempos pequenos e um declínio mais lento de S , visto que S interage menos com E para formar C_1 .

4.4.2 Inibição incompetitiva

Para o caso de inibição incompetitiva às reações 3, 5 e 6 não ocorrem, logo às constantes são $k_{3\pm} = k_{5\pm} = k_{6\pm} = 0$. Assim como para a inibição competitiva, vamos primeiro verificar o caso simétrico, que para essa inibição é o mesmo que $k_{1\pm} = k_{4\pm}$.

Nesse caso os complexos não apresentam o mesmo comportamento, logicamente, essa características está associada ao fato do complexo C_1 decair em C_3 . Ao compararmos o comportamento da média do produto com o caso anterior (inibição competitiva), notamos

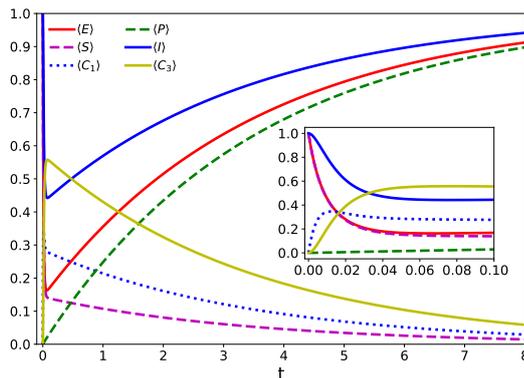


Figura 18 – A figura apresenta o comportamento das médias para a inibição do tipo incompetitiva para $N_E = N_S = N_I = 1$ e com os parâmetros $k_{1+} = k_{4+} = 100$, $k_{1-} = k_{4-} = 50$, $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve a dinâmica para tempos curtos.

que o produto atinge o valor máximo em um tempo mais longo, demonstrando que a reação incompetitiva é mais lenta que a competitiva.

Para o caso sem simetria, analisamos dois casos. Na figura (19(a)) temos o caso em que $k_{1\pm} > k_{4\pm}$. Já para a figura (19(b)), temos o inverso $k_{1\pm} < k_{4\pm}$.

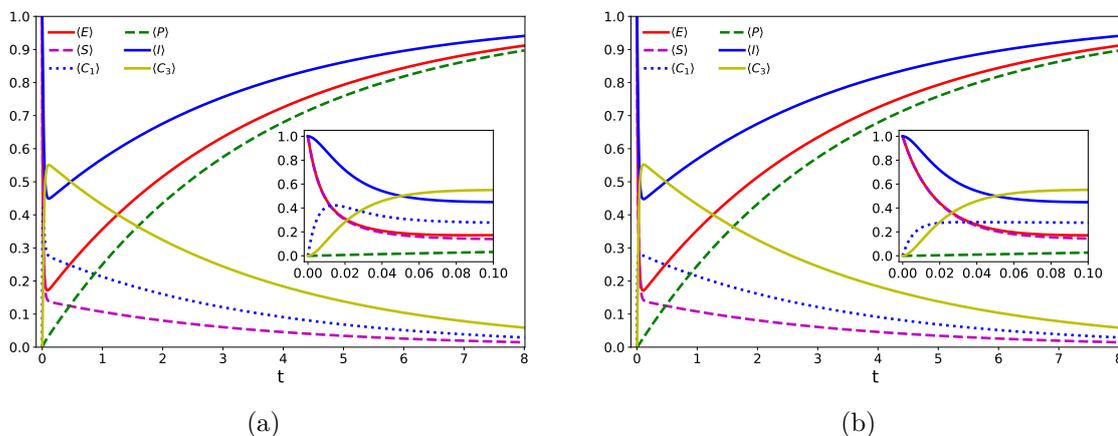


Figura 19 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição incompetitiva para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = 100$, $k_{1-} = 50$, $k_{4+} = 50$, $k_{4-} = 25$, $k_2 = 1$, (b) $k_{1+} = 50$, $k_{1-} = 25$, $k_{4+} = 100$, $k_{4-} = 50$, $k_2 = 1$. O *inset* descreve a dinâmica para tempos curtos.

Verificando os casos sem simetria, notamos leves diferenças apenas em tempos muito curtos. As figuras (19(a)) e (19(b)), nos mostram que há apenas uma leve tendência em uma maior formação de C_1 quando $k_{1\pm} > k_{4\pm}$, pois, na figura a esquerda temos um máximo para tempo curtos enquanto para o da direita o comportamento é monotonamente crescente para essa de tempo.

4.4.3 Inibição não competitiva

Ainda na fundamentação teórica, na seção (4.2) vimos que temos 3 situações possíveis. O primeiro ocorre quando $K_{I,3} = K_{I,4}$, conhecido como inibição não competitiva, para evitar um volume muito grande de resultados, vamos tratar apenas desse caso. Os resultados são obtidos fazendo $k_6 = 0$ na metodologia descrita no início dessa seção.

Inicialmente vamos analisar o caso simétrico, onde todas as constantes de taxa são iguais ($k_{1\pm} = k_{3\pm} = k_{4\pm} = k_{5\pm}$), os resultados desse caso estão presentes na figura (20(a)). Verificaremos também uma situação em que a reação 5 tem uma menor tendência a ocorrer, ou seja, as constantes da reação 5 são inferiores das demais, a figura (20(b)) apresenta esses comportamentos.

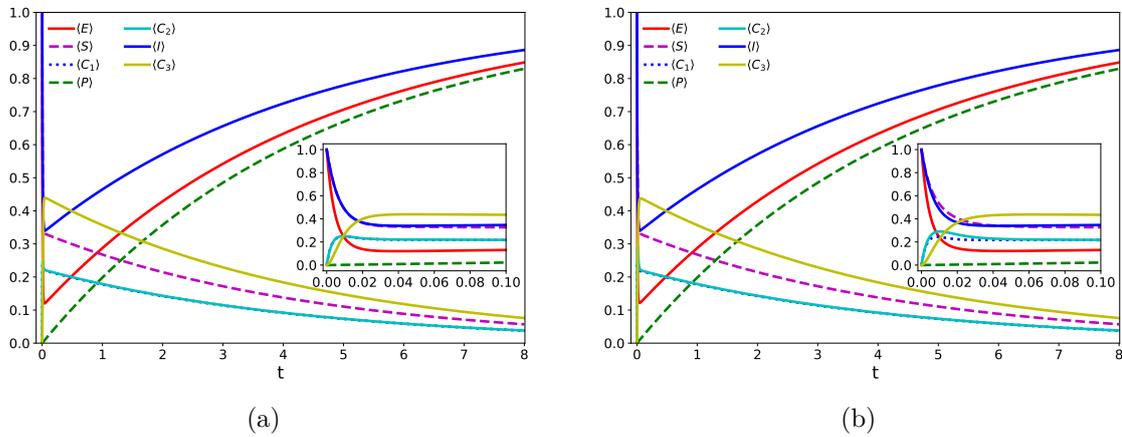


Figura 20 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição não competitiva para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 50$, $k_2 = 1$. (b) $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = 50$, $k_{5+} = 50$, $k_{5-} = 25$, $k_2 = 1$. O *inset* descreve a dinâmica para tempos curtos.

É perceptível que para o caso simétrico, a simetria implica em um comportamento coincidente para $\langle C_1 \rangle$ e $\langle C_2 \rangle$. Quando consideramos a situação em que a reação 5 tem uma menor tendência de ocorrer, notamos pequenas diferenças para tempos curtos, porém, para longos temos os comportamentos tendem ao caso simétrico.

Na inibição não competitiva temos mais constantes, então é possível analisar outras características. Outras duas formas são verificar a inibição não competitiva com as constantes da reação 4 menor que as demais constantes e também o caso em que as constantes da reação 3 são menores. Os resultados estão respectivamente nas figuras (21(a)) e (21(b)).

Na figura (21(a)) a reação 4 é menor e em tempos curtos vemos uma queda mais veloz de $\langle S \rangle$ e uma formação de $\langle C_1 \rangle$ mais rápida em comparação ao caso simétrico na figura (20), indicando uma tendência a formar C_1 . Na fig. (21(b)) é a vez da reação 3 ter menor chance de ocorrer. Em tempos curtos fica ainda mais evidente a tendência de

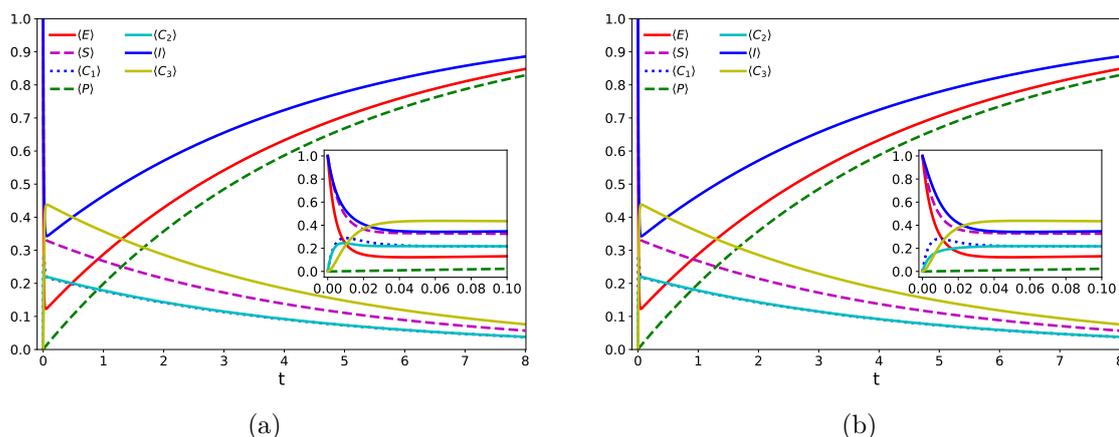


Figura 21 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição não competitiva para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 50$, $k_{4+} = 50$, $k_{4-} = 25$, $k_2 = 1$. (b) $k_{1+} = k_{4+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{4-} = k_{5-} = 50$, $k_{3+} = 50$, $k_{3-} = 25$, $k_2 = 1$. O *inset* descreve o comportamento para tempos curtos.

formar C_1 de forma mais rápida. Os resultados para tempos longos expõe que as mudanças das constantes de taxas não influenciam fortemente o comportamento das médias desse tipo da inibição, destacando que essa característica ocorre para todos os tipos de inibição.

4.4.4 Inibição parcial

Por fim, temos a inibição parcial. Tal inibição abrange todas as reações descritas do esquema na figura (9). A inibição parcial é o caso mais complexo, e contém duas possíveis reações irreversíveis que formam o produto P , essa reação tem a condição $k_{3\pm} \neq k_{4\pm}$, quando essa condição não é atendida o produto se comporta como o caso sem inibidor.

O primeiro é o caso simétrico, figura (22) apresenta esse resultado. Assim como para os demais tipos de inibição o comportamento de $\langle C_1 \rangle$ é o mesmo $\langle C_2 \rangle$ no caso simétrico. A formação do produto ocorre de uma forma mais rápida nessa situação que nos casos discutidos anteriormente.

O gráfico (23(a)) mostra o comportamento das médias para um caso em que a reação 4 tem maior chance de ocorrer do que a reação 3, ou seja, $k_{3+} < k_{4+}$, já a figura (23(b)), apresentamos a situação inversa ($k_{3+} > k_{4+}$). Vemos nitidamente que a diferença só é perceptível em tempos curtos e que ocorre uma maior tendência de formação de $\langle C_1 \rangle$ quando a reação 3 tem maior tendência de ocorrer do que a 4.

Para tempos suficientemente grandes, a diferença no comportamento só é notada com a variação de k_2 e k_6 , pois, ambos estão relacionados a reações irreversíveis e ambas definem a velocidade das reações, sendo assim, descrevem a velocidade com que todas enzimas, substratos e complexos decaem em produtos que são irreversíveis.

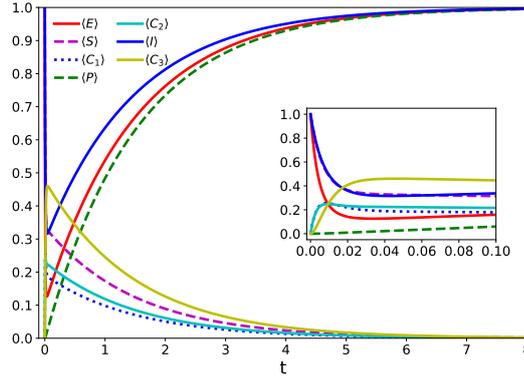


Figura 22 – A figura apresenta o comportamento das médias para a inibição do tipo parcial para $N_E = N_S = N_I = 1$ e com os parâmetros $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 50$, $k_{4+} = 80$, $k_{4-} = 30$, $k_2 = k_6 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

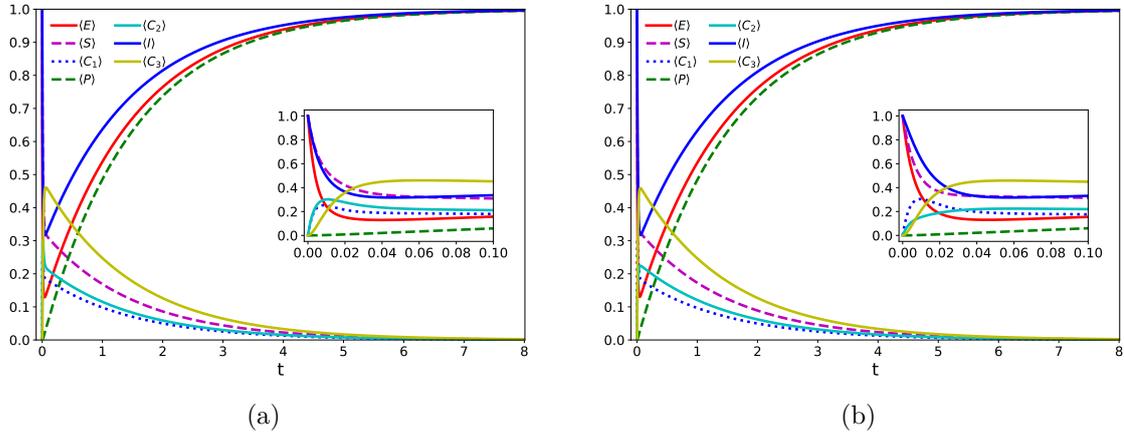


Figura 23 – As figuras apresentam o comportamento das médias para a inibição parcial para $N_S = N_I = N_E = 1$ em dois casos diferentes, sendo esses: (a) $k_{1+} = k_{5+} = 100$, $k_{1-} = k_{5-} = 50$, $k_{3+} = 40$, $k_{3-} = 20$, $k_{4+} = 80$, $k_{4-} = 30$, $k_2 = k_6 = 1$, (b) $k_{1+} = k_{3+} = 100$, $k_{1-} = k_{3-} = 50$, $k_{4+} = 80$, $k_{4-} = 30$, $k_{5+} = 40$, $k_{5-} = 20$, $k_2 = k_6 = 1$. O *inset* descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

4.4.5 Comportamento das concentrações para tempos muito curtos

Nas subseções anteriores, observamos rápidas variações no comportamento das substâncias para escala de tempo muito curto, enquanto que para uma escala de tempo longo, não há rápidas variações nos seus comportamentos. Esse comportamento é conhecido como *stiffness* (rigidez) [59, 85]. O *stiffness* surge em equações diferenciais quando há uma disparidade significativa nas taxas de variação das variáveis envolvidas. Isso pode ocorrer quando o sistema contém processos rápidos e lentos. Essas equações são conhecidas como equações *stiff*, e suas soluções numéricas requerem passos de tempo muito pequenos para capturar a dinâmica rápida, implicando em mais tempo computacional.

Podemos observar o comportamento *stiffness* com certa facilidade para $\langle S \rangle$ descrita

pela eq. (4.47), expandindo essa expressão em torno de $t = 0$:

$$\langle S \rangle \approx \left[1 + \frac{(k + k_- - k_+) \sqrt{\Delta} t}{\sqrt{\Delta}} \right] \left[1 - \frac{1}{2}(k + k_- + k_+)t \right] \quad (4.50)$$

desprezando termos de segunda ordem (t^2),

$$\langle S \rangle \approx \left[1 - \frac{1}{2}(k + k_- + k_+)t + \frac{1}{2}(k + k_- - k_+)t \right] = (1 - k_+ t) \approx e^{-k_+ t}, \quad (4.51)$$

então temos $\langle S \rangle \approx e^{-t/\tau_1}$, onde $\tau_1 = 1/k_+$ é a primeira escala de tempo. Para tempos longos ($t \rightarrow \infty$), temos $\cosh(xt) = \sinh(xt) \approx e^{xt}/2$, logo a expressão de $\langle S \rangle$ é:

$$\langle S \rangle \approx \frac{1}{2} \left[1 + \frac{(k + k_- - k_+)}{\sqrt{\Delta}} \right] e^{-\frac{1}{2}(k+k_-+k_+-\sqrt{\Delta})t} \quad (4.52)$$

ou seja,

$$\langle S \rangle \propto e^{-\lambda_3 t}, \quad (4.53)$$

então para $t \rightarrow 0$ temos $\langle S \rangle \propto e^{-t/\tau_2}$, onde $\tau_2 = 1/\lambda_3$ é a segunda escala de tempo e λ_3 é um autovalor de H .

4.5 Resultados para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$

Nessa seção, consideramos o caso mais complexo, isto é, o caso em que $N_S > 1$, $N_E > 1$ e $N_I > 1$. Vamos considerar a situação com 20 substâncias, sendo $N_S = 10$ e $N_E = N_I = 5$, nessa situação a matriz H do caso simples (equação (4.38)) não é mais válida, já que teremos mais estados possíveis implicando numa maior dimensão da nossa matriz estocástica. Para o caso com 20 substâncias, a matriz H tem dimensão 476, sendo assim, qualquer resultado analítico é totalmente impossível, e então usaremos uma abordagem numérica que vai estar detalhada na apêndice (E). A seguir, apresentaremos os resultados obtidos para os diferentes tipos de inibição.

4.5.1 Inibição competitiva

A abordagem adotada aqui é basicamente a mesma para o caso simples, divergindo é claro, do cálculo de e^{-Ht} , que agora é realizado numericamente e a dimensão do problema, pois, a quantidade de substâncias é bem superior. A seguir, temos às médias e a variância para a inibição competitiva.

Na figura (24(a)) é possível observar que para $t \rightarrow \infty$ as médias de E e I convergem para o mesmo valor. Essa é uma característica interessante que não é vista no caso simples, uma vez que, a formação de $E + P$ indica o fim da reação, já que não havia mais substratos para formar os complexos C_1 e $C_2 + S$ com a enzima e inibidor livres. No caso $N_S, N_E, N_I > 1$ é diferente, já que, quando ocorre a formação de $E + P$, essa enzima pode

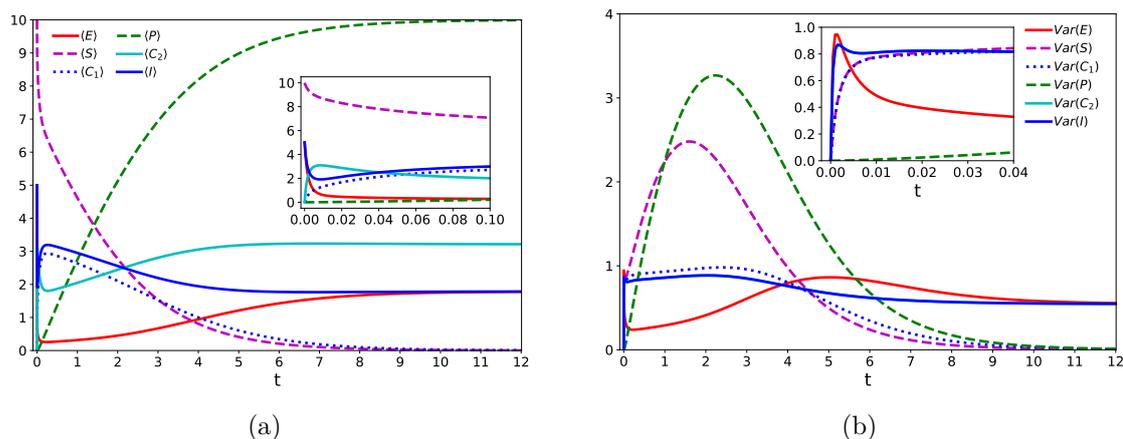


Figura 24 – Na figura 24(a) temos o comportamento das médias para a inibição competitiva para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 24(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

interagir com algum substrato que ainda se encontra presente na reação ou formar $C_2 + S$ com algum inibidor livre. Desse modo, o inibidor e enzima podem realizar interações entre si enquanto ainda existir substratos, então, a média dessas duas grandezas convergem em valor inferior ao número inicial de enzimas e inibidores.

4.5.2 Inibição incompetitiva

A seguir, nas figuras (25(a), 25(b)) temos o comportamento das médias e da variância de cada substâncias para a inibição incompetitiva. Também foram utilizados $N_S = 10$, e $N_E = N_I = 5$. Os valores das constantes de taxas estão nas legendas das figuras.

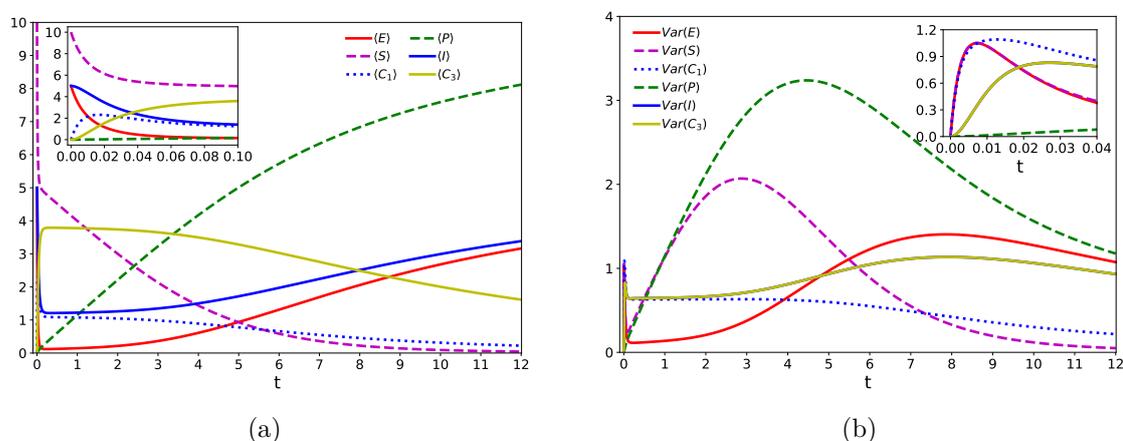


Figura 25 – Na figura 25(a) temos o comportamento das médias para a inibição incompetitiva para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 25(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{4+} = 10$, $k_{1-} = k_{4-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

Nas médias, é notório que para a inibição incompetitiva a formação do produto é mais lenta que no caso competitiva. Essa característica já havia sido evidenciada nos resultados do caso simples. Nessa nova situação, as médias das enzimas e inibidores também convergem, mas dessa vez, para o valor inicial de enzimas e inibidores. Essa característica se deve ao fato da impossibilidade da enzima livre (formada na reação $E + P$) interagir com um inibidor. Então, no regime assintótico não há uma diminuição da média dessas duas grandezas. Para (25(b)) percebemos que os picos em longo tempo é deslocado para a direita em comparação ao caso da inibição competitiva. Nota-se também que para um tempo muito curto vemos mais um pico abrupto, apenas a variância do produto não tem pico em tempo curto.

4.5.3 Inibição não competitiva

A seguir, apresentamos o comportamento das médias e variâncias para as grandezas da inibição não competitiva. Lembrando que essa inibição é um caso particular da inibição mista com $K_{I,3} = K_{I,4}$ (ver equações (4.9) e (4.10)).

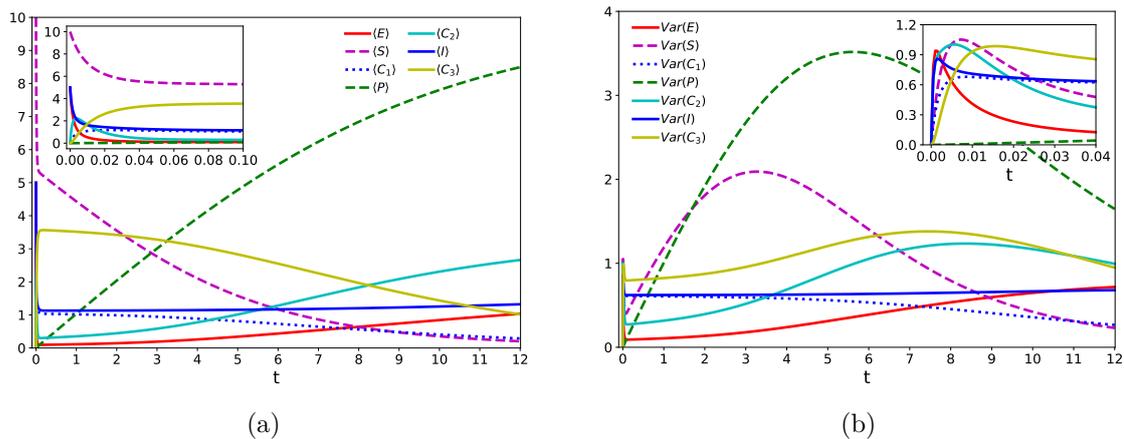


Figura 26 – Na figura 26(a) temos o comportamento das médias para a inibição não competitivo para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 26(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 5$ e $k_2 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

Na figura (26(a)), temos o comportamento das médias do caso de inibição não competitiva. Nesse tipo de inibição a formação de produtos é mais lento se comparamos ao caso da inibição incompetitiva. Nesse tipo de inibição, voltamos a visualizar o comportamento médio das enzimas e inibidor convergirem para um valor inferior ao valor inicial. A explicação é semelhante ao caso da inibição incompetitiva, ao formar a enzima livre (da reação $E + P$), a mesma pode interagir com um inibidor, entretanto, para este caso temos mais reações possíveis e assim a média das enzimas e inibidores é ainda menor em comparação a inibição incompetitiva.

Para (26(b)) percebemos que os picos em longo tempo se deslocam ainda mais para a direita em comparação ao caso competitivo e incompetitivo, isso ocorre devido à velocidade da reação, que por ser mais lenta desloca os picos para um tempo mais tardio. Nota-se também que para um tempo muito curto é possível vemos mais um pico abrupto, apenas a variância do produto não tem pico em tempo curto.

4.5.4 Inibição parcial

Por fim, apresentamos os resultados para a inibição parcial. Seguiremos às mesmas condições para as inibições já tratadas aqui.

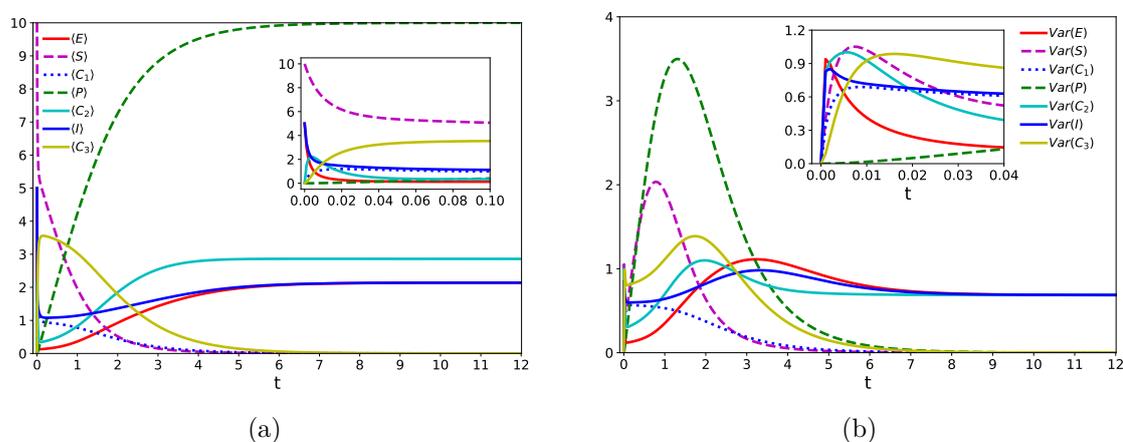


Figura 27 – Na figura 27(a) temos o comportamento das médias para a inibição parcial para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$, e em 27(b) a variância. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 5$ e $k_2 = k_6 = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

O caso da inibição parcial é o que mais chama atenção, tanto para os gráficos com quantidades unitárias de substâncias como para o caso com $N_S, N_E, N_I > 1$, é perceptível que o produto atinge o valor máximo muito mais rápido que os demais tipo de inibição. Essa característica é apresentada no gráfico (27(a)). Devido à velocidade da reação, o comportamento médio do inibidor e enzima convergindo para um valor inferior a quantidade inicial, fica ainda mais evidente. A explicação dessa característica é a mesma já dada para as inibições anteriores.

Para (25(b)) o pico visto em longo tempo é mais próximo de zero, isso é consequência da velocidade da reação. Em tempos curtos novamente notamos um pequeno pico nas médias com a exceção do produto.

4.6 Análise do comportamento dos produtos

No gráfico da figura (28) comparamos o comportamento das médias dos produtos para diferentes tipos de inibição, sendo essas: a reação sem inibidor (P_{SI}) ou cinética de

Michaelis-Menten tradicional, a inibição competitiva (P_{IC}), a inibição incompetitiva (P_{IU}), a inibição não competitiva (P_{IN}), e a inibição parcial (P_{IP}). Especialmente para a inibição parcial, foi analisado diferentes casos, sendo esses: o caso simétrico $k_2 = k_6$ ($P_{IP_{k_2=k_6}}$), quando $k_2 < k_6$ ($P_{IP_{k_2 < k_6}}$) e por fim quando $k_2 > k_6$ ($P_{IP_{k_2 > k_6}}$).

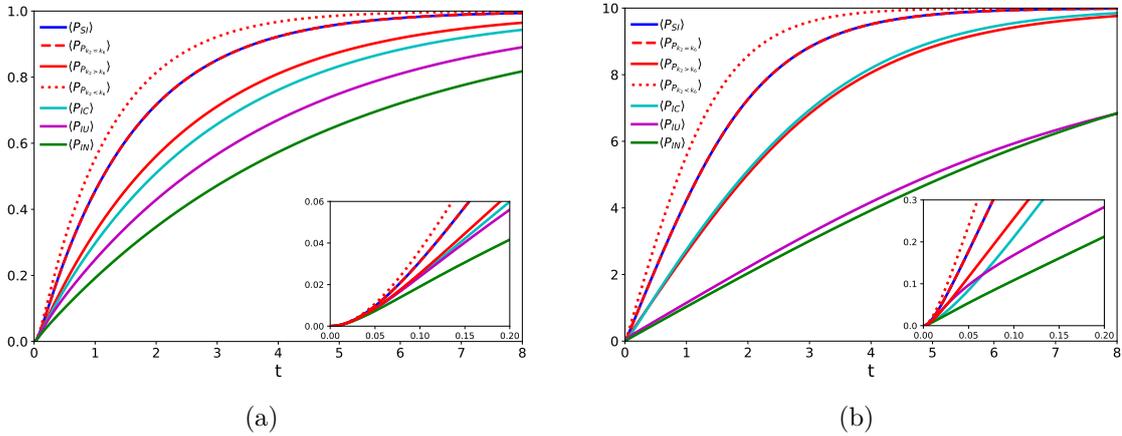


Figura 28 – Na figura temos o comportamento das médias do produto para diferentes tipos de inibição. Em (28(a)) temos as médias para $N_S = N_E = N_I = 1$. Em (28(b)) temos o comportamento para $N_S = 10$, $N_E = N_I = 5$. P_{SI} é o caso sem inibidor, P_{IC} é a inibição competitiva, P_{IU} é a inibição incompetitiva, P_{IN} é a inibição não competitiva e P_{IP} é a inibição parcial com diferentes casos, sendo esses $k_2 = k_6$, $k_2 > k_6$ e $k_2 < k_6$. Para os dois gráficos foi utilizado: $k_{1+} = k_{3+} = k_{4+} = k_{5+} = 10$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{4-} = k_{5-} = 5$, com exceção do caso parcial que $k_{4+} = 8$ e $k_{4-} = 3$ e para os diferentes casos da inibição parcial usamos $k_2 = k_6 = 1$ para $k_2 = k_6$, $k_2 = 1$ e $k_6 = 0.5$ para $k_2 > k_6$, e por fim $k_2 = 1$ e $k_6 = 1.5$ para $k_2 < k_6$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

Observamos que a introdução de um inibidor altera a taxa com a qual os produtos são formados. Os produtos podem ser formados a partir das reações 2 e 6, ambas irreversíveis, e essa característica de irreversibilidade implica que as reações param quando todos os produtos possíveis são formados. Então as reações mais lentas são aquelas na qual o inibidor dificulta a formação desses produtos.

É interessante notar que a evolução da formação do produto para a inibição incompetitiva e não competitiva é muito mais lenta para o caso com $N_S, N_E, N_I > 1$ do que em relação ao caso com quantidade unitárias. Além disso, observa-se que o comportamento de ambas inibições é bem similar para o caso com $N_S, N_E, N_I > 1$. Isso ocorre devido a suas velocidades, para a inibição incompetitiva:

$$v_I = \frac{V_{max}S}{K_m + Si_4}, \quad (4.54)$$

e no caso da inibição não competitiva:

$$v_N = \frac{V_{max}S}{(K_m + S)i_3}, \quad (4.55)$$

no limite de $S \rightarrow \infty$ temos:

$$v_I = \frac{V_{max}}{i_4}, \quad (4.56)$$

$$v_n = \frac{V_{max}}{i_3}, \quad (4.57)$$

onde $i_3 = (1 + \frac{I}{k_{I3}})$ e $i_4 = (1 + \frac{I}{k_{I4}})$, com $k_{I3} = \frac{k_{3-}}{k_{3+}}$ e $k_{I4} = \frac{k_{4-}}{k_{4+}}$. Como na inibição não competitiva utilizamos $k_{3\pm} = k_{4\pm}$, conseqüentemente $i_3 = i_4$, desse modo, para $S \rightarrow \infty$, o comportamento do produto para a inibição incompetitiva é igual ao da inibição não competitiva.

Outro comportamento interessante visto na figura (28) é que P_{SI} tem o mesmo comportamento de $P_{IP, k_2=k_6}$, essa característica é explicada pela equação da velocidade obtida na ref. [82], que para a reação de Michaelis-Menten sem inibidor temos:

$$\frac{dP_{SI}}{dt} = k_2 C_1, \quad (4.58)$$

já para o caso geral onde temos o inibidor, a equação é:

$$\frac{dP_{IP}}{dt} = k_2 C_1 + k_6 C_3. \quad (4.59)$$

Para $k_2 = k_6$ a equação da inibição parcial fica:

$$\frac{dP_{IP}}{dt} = k_2 (C_1 + C_3), \quad (4.60)$$

e sabendo das leis de conservação $N_S = S + C_1 + P$ para o caso sem inibidor e $N_S = S + C_1 + C_3 + P$ para o caso da inibição parcial [26]. Substituindo essas duas relações das leis de conservação nas equações da velocidade, temos:

$$\frac{dP_{SI}(t)}{dt} = k_2 (N_S - S - P), \quad \frac{dP_{IP}(t)}{dt} = k_2 (N_S - S - P), \quad (4.61)$$

ou seja,

$$\frac{dP_{SI}(t)}{dt} = \frac{dP_P(t)}{dt}, \quad (4.62)$$

essa característica explica a igualdade no comportamento em função do tempo.

A inibição parcial não atua apenas como um mecanismo que dificulta a formação do produto. Temos três situações possíveis: a primeira é quando $k_6 < k_2$, nessa condição, a formação do produto ocorre de forma mais lenta, desse modo, nessa condição temos um efeito de inibidor, dificultando a formação do produto. Em $k_6 = k_2$, temos uma situação em que o inibidor não influencia na formação do produto, como visto em (28), assim, a formação do produto é igual ao caso sem nenhum inibidor. A última situação é quando $k_6 > k_2$, nessa última situação vemos um efeito de ativador, já que, a formação do produto ocorre de forma mais rápida do que o caso em que não há inibidor para dificultar a formação. Ou seja, nessa condição, o inibidor acelera a reação.

Para ilustrar essas características, vamos apresentar um *heatmap* que ilustra o comportamento de ativador e inibidor da inibição parcial. Na figura (29) vemos que para $k_6 < k_2$ o produto é formado em menor quantidade do que em relação ao caso sem inibidor ($k_6 = k_2$), isso demonstra um comportamento de inibidor, ou seja, dificulta a formação do produto. Em $k_6 > k_2$ ocorre o contrário, nessa condição o produto é formado em maior quantidade em comparação ao caso sem inibidor ($k_6 = k_2$), ou seja, o inibidor facilita a formação do produto.

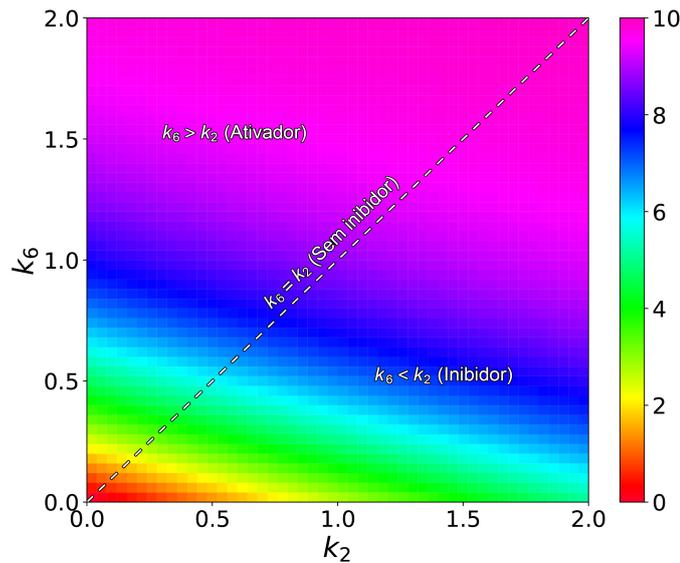


Figura 29 – A figura demonstra o comportamento para os produtos em função de k_2 e k_6 com $t = 3$.

4.7 Tempo de primeira passagem

Na seção (2.4), apresentamos uma forma geral para a densidade de probabilidade de primeira passagem (eq. (3.68)). Utilizando essa definição, podemos facilmente escrever a densidade $f(t)$ como:

$$f(t) = k_2 P_2(t) + k_6 P_5(t), \quad (4.63)$$

essa expressão é válida somente para $N_E = 1$ e descreve todas as formas de inibição.

Para analisar cada tipo de inibição, precisamos apenas determinar as suas respectivas probabilidades $P_2(t)$ e $P_5(t)$. A seguir apresentamos os resultados para a densidade de probabilidade do tempo de primeira passagem. Os resultados foram obtidos para diferentes quantidades de substratos S e mantendo fixo a quantidade de enzimas e inibidores ($N_E = N_I = 1$).

Na figura (30) temos a densidade de probabilidade para a inibição competitiva e a inibição incompetitiva. Notamos que a densidade de probabilidade tem um pico mais acentuado quando a quantidade de substratos aumenta. Observamos também que a inibição

incompetitiva tem um pico mais acentuado que a competitiva, isso indica que existe uma chance maior de formar um produto para a inibição incompetitiva.

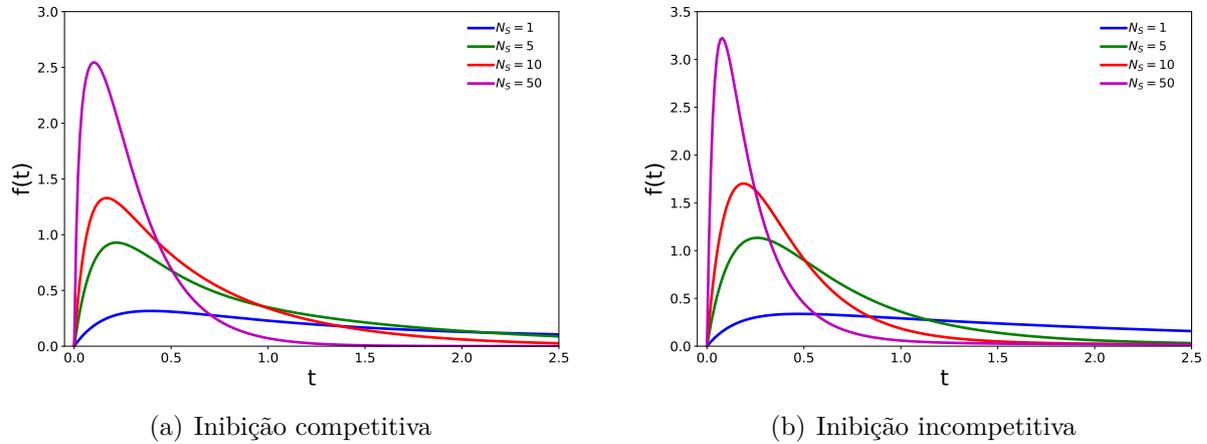


Figura 30 – Nas figuras temos a densidade de probabilidade de ocorrer a primeira formação de P em função de t , para diferentes valores de N_S e $N_E = N_I = 1$. Em (a) temos a inibição do tipo competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos a inibição do tipo incompetitiva com $k_{1\pm} = k_{4\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$.

Na figura (31) temos a densidade de probabilidade para as inibições não competitiva e inibição parcial. É notável que a inibição não competitiva é a inibição com o menor pico, isso indica que a distribuição de probabilidade é mais achatada em função do tempo, implicando em um aumento do TMPP, conseqüentemente, a reação é mais lenta.

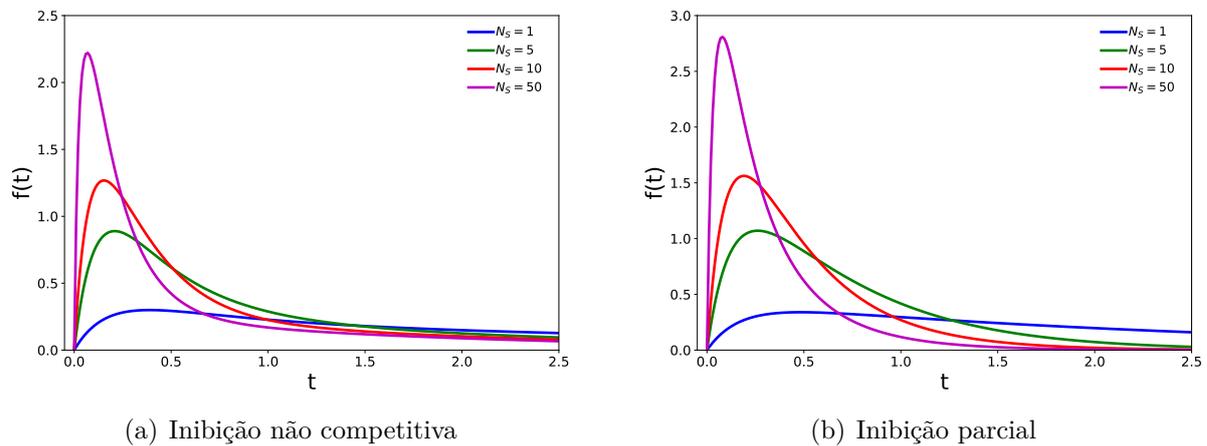


Figura 31 – Nas figuras temos a densidade de probabilidade de ocorrer a primeira formação de P em função de t , para diferentes valores de N_S e $N_E = N_I = 1$. Em (a) temos a inibição do tipo não competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = k_{4\pm} = k_{5\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos a inibição do tipo parcial com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = k_{4+} = k_{5\pm} = 0.5$, $k_{4-} = 0.4$, $k_2 = 5$ e $k_6 = 2.5$.

4.8 Linearização de Lineweaver-Burk

A linearização de Lineweaver-Burk é bastante importante para determinar informações relevantes das reações, como V_{max} e k_m (ver a seção (4.1)). Podemos utilizar essa linearização para calcular o TMPP da cinética MM para vários tipo de inibições utilizando a eq. (3.65). Desse modo,

$$\langle t \rangle = \frac{1}{\nu} = \int_0^\infty t [k_2 P_2(t) + k_6 P_5(t)] dt, \quad (4.64)$$

ao plotarmos o resultado dessa integral como função de $1/S$, podemos estimar o TMPP para o limite de S grande utilizando a linearização de Lineweaver-Burk.

Na figura (32) temos os resultados para as inibições competitiva e incompetitiva. Utilizamos os resultados analíticos (linha sólida “linearização”) descritos pelas equações (4.29) e (4.31) para comparar com os resultados obtidos por meio da técnica do espaço de Fock (círculos). Essa comparação é importante, uma vez que, a linearização expressas pelas equações (4.29) e (4.31) concordam com os resultados experimentais, logo, se os resultados obtidos pelo formalismo de Fock concordarem com as expressões de linearização, conseqüentemente, estarão em concordância com o que se espera experimentalmente. Assim, obtemos uma validação da metodologia aplicada.

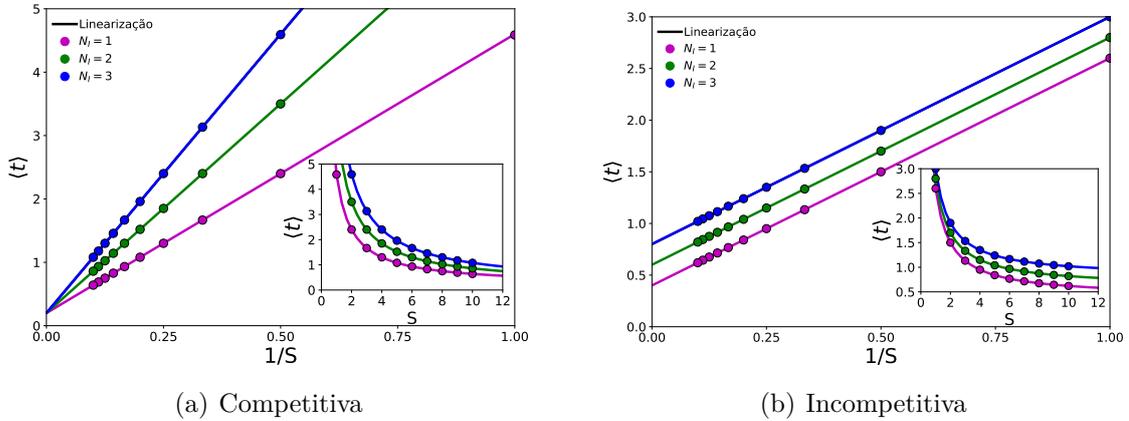


Figura 32 – Nas figuras temos a linearização de Lineweaver-Burk para dois casos distintos, com $N_E = 1$ e N_S variando entre 1 a 10. Os círculos representam os resultados obtidos por meio do formalismo de Fock. Em (a) temos a inibição do tipo competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos a inibição do tipo incompetitiva com $k_{1\pm} = k_{4\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. O *inset* descreve o comportamento das grandezas para $\langle t \rangle$ versus S .

Observamos que para a inibição competitiva, os gráficos se interceptam no mesmo ponto de intersecção da ordenada. Essa característica é prevista analiticamente, e vemos que todos os pontos obtidos por meio do espaço de Fock coincidem com o resultado analíticos, é notável também que o ângulo da reta aumenta com a quantidade de inibidores. No caso da inibição incompetitiva, as linhas são sempre paralelas, então os inibidores não alteram o ângulo das retas, mas sim o ponto de intersecção da ordenada.

Na figura (33(a)), temos os resultados para a inibição não competitiva com $N_E = 1$, na figura (33(b)) temos um comparativo entre as inibições competitiva, incompetitiva e não competitiva com a cinética de Michaelis-Menten sem inibidor, com $N_I = N_E = 1$. As linhas sólidas representam a linearização expressa pelas equações (4.33) e (4.6) para a inibição não competitiva e o caso sem inibidor, os círculos representam os resultados obtidos pelo formalismo de Fock. Para a inibição não competitiva, ocorre intersecção entre as retas de Lineweaver-Burk apenas no trecho negativo da abscissa e ao mudar a quantidade de inibidores, alteramos o coeficientes angulares e lineares das retas.

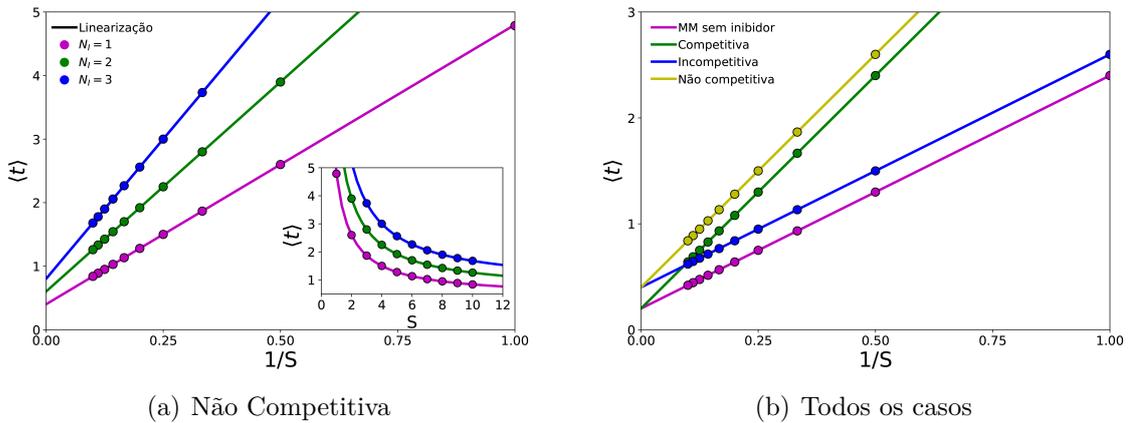


Figura 33 – Nas figuras temos a linearização de Lineweaver-Burk para dois casos distintos, com $N_E = 1$ e N_S variando entre 1 a 10. Os círculos representam os resultados obtidos por meio do formalismo de Fock. Em (a) vemos a inibição do tipo não competitiva com $k_{1\pm} = k_{3\pm} = k_{4+-} = k_{5\pm} = 0.5$ e $k_2 = 5$. Em (b) vemos o comparativo entre todos os resultados, inclusive, o caso sem inibidor, em todos os casos $N_E = N_I = 1$. O *inset* descreve o comportamento das grandezas para $\langle t \rangle$ versus S .

O comparativo entre as inibições com o caso sem inibidor é bastante interessante, pois, nesse caso admitimos apenas um inibidor e vemos a influência desse inibidor em relação ao caso sem inibidor. As grandezas V_{max} e K_m estão ligadas respectivamente aos coeficientes lineares e angulares. Assim, notamos que os resultados para a inibição competitiva, o inibidor não influencia em V_{max} , mas aumenta K_m . Na inibição incompetitiva, o inibidor atua reduzindo V_{max} e K_m . Já na inibição não competitiva, o inibidor reduz V_{max} e não altera K_m .

Optamos por não apresentar os resultados para a inibição parcial, pois, os resultados não apresentam nenhuma característica relevante, e para o caso $k_2 = k_6$ a curva de Lineweaver-Burk se reduz a curva da cinética sem inibidor. Esses resultados mostram a força das ferramentas do espaço de Fock. Por meio das probabilidades obtidas, podemos obter um dos resultados mais importantes em pesquisas da bioquímica.

4.9 Relação de incerteza da termodinâmica (RIT)

No desenvolvimento desse trabalho, decidimos identificar as RITs para a cinética de Michaelis-Menten com inibidor, nos restringiremos ao caso simples, que será suficiente para identificar se a RIT é violada nessa reação. Para determinar a variância, utilizaremos a equação (2.98), que estabelece a variância em termos da probabilidade de sobrevivência. A variância será:

$$\text{var}(\mathcal{C}) = S(t)[1 - S(t)], \quad (4.65)$$

onde $S(t) = P_1(t) + P_2(t) + P_4(t) + P_5(t)$. Essa expressão é válida para todos os tipos de inibição.

O limite cinético é descrito pela equação (2.106). Precisamos identificar as transições unidirecionais que são descritas por $\Sigma_{uni}(t) = \int_0^t dt J_{uni}(t)$, onde $J_{uni}(t) = \sum_{i,j} R_{ij}P_j(t)$. Para a cinética de Michaelis-Menten com inibidor, temos:

$$\begin{aligned} \Sigma_{uni}(t) = & \int_0^t dt' [(k_{1+} + k_{3+})P_1(t') + (k_{1-} + k_{4+})P_2(t') + (k_{3-} + k_{5+})P_4(t') \\ & + (k_{4-} + k_{5-})P_5(t')], \end{aligned} \quad (4.66)$$

essa expressão também é válida para todos os tipos de inibição. Para um caso em que não haja inibidor, a expressão se torna:

$$\lim_{k_{3\pm}, k_{4\pm}, k_{5\pm}, k_6 \rightarrow 0} \Sigma_{uni}(t) = \int_0^t dt' [k_{1+}P_1(t') + k_{1-}P_2(t')], \quad (4.67)$$

que é a mesma apresentada por Arnab Pal [48] para cinética de Michaelis-Menten sem inibidor.

Por fim, o limite entrópico, que é descrito pela expressão (2.104). Nesse limite, devemos tratar as transições bidirecionais como unidirecionais e determinar a contribuição reversível dos processos através de $\Sigma_{rev}(t) = \int_0^t dt \sigma_{rev}(t)$, onde $\sigma_{rev}(t) = \sum_{i,j} [K_{ji}P_i(t) - K_{ij}P_j(t)] \ln \frac{K_{ji}P_i(t)}{K_{ij}P_j(t)}$. Então, podemos escrever:

$$\begin{aligned} \Sigma_{rev}(t) = & \int_0^t dt' [(k_{1+}P_1(t') - k_{1-}P_2(t')) \ln(\Gamma_{1,1,2}) + (k_{3+}P_1(t') - k_{3-}P_4(t')) \ln(\Gamma_{3,1,4}) \\ & + (k_{4+}P_2(t') - k_{4-}P_5(t')) \ln(\Gamma_{4,2,5}) + (k_{5+}P_4(t') - k_{5-}P_5(t')) \ln(\Gamma_{5,4,5})], \end{aligned} \quad (4.68)$$

onde $\Gamma_{i,j,k} = \frac{k_{i+}P_j(t')}{k_{i-}P_k(t')}$. Essa expressão também é válida para todas as inibições. Para o caso sem inibidor, essa expressão se reduz à

$$\lim_{k_{3\pm}, k_{4\pm}, k_{5\pm}, k_6 \rightarrow 0} \Sigma_{rev}(t) = \int_0^t dt' \left[(k_{1+}P_1(t') - k_{1-}P_2(t')) \ln \left(\frac{k_{1+}P_1(t')}{k_{1-}P_2(t')} \right) \right], \quad (4.69)$$

também descrita no trabalho de Arnab Pal.

Primeiramente vamos verificar o comportamento dessas grandezas para t fixo. Fixamos $t = 1$, e descrevemos o comportamento dessas grandezas como função da constante de taxa k_{1-} . Os resultados são apresentados na figura (34).

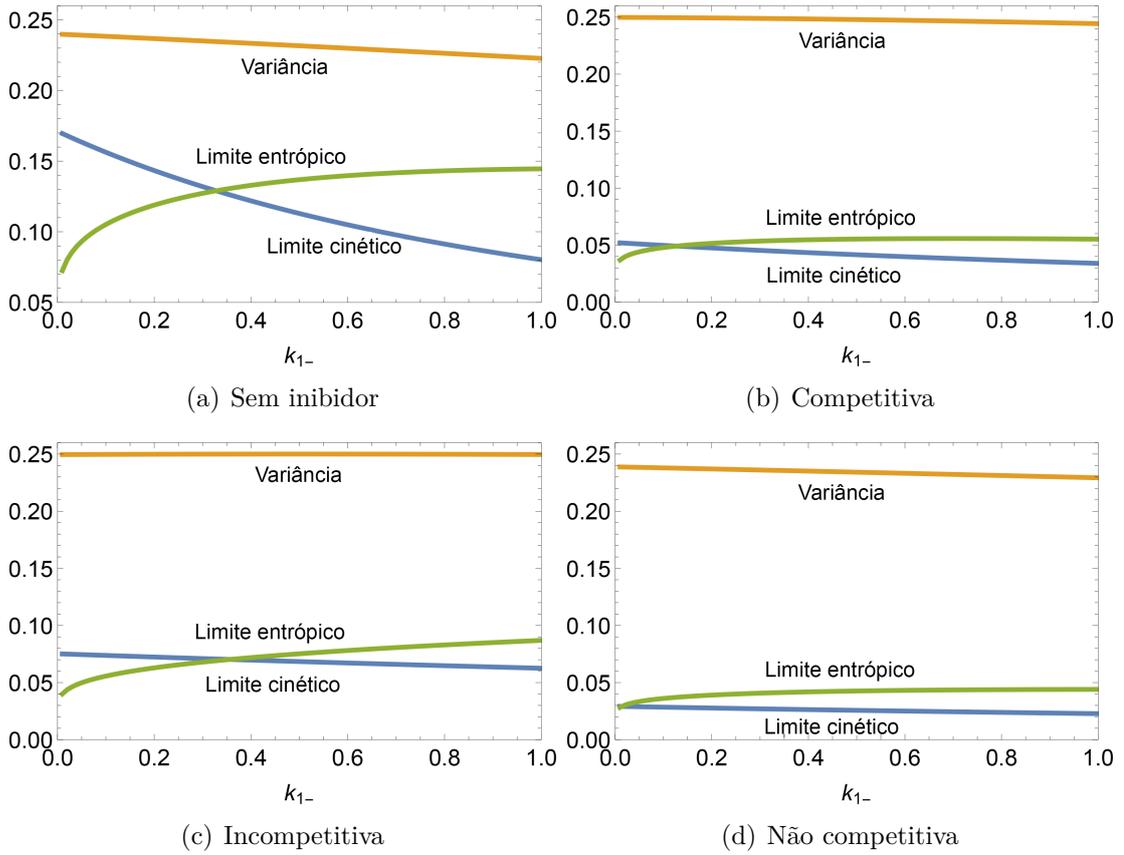


Figura 34 – Relações de incertezas da termodinâmica para os 4 tipos distintos de inibição, nessa análise fixamos o tempo ($t = 1$) e variamos a constante de taxa k_{1-} . As demais constantes de taxas são $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 2$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 1$, $k_2 = k_6 = 1$, e $k_{4+} = 1.9$, $k_{4-} = 0.9$.

Podemos também determinar o comportamento dessas grandezas como uma função de t e k_{1-} . Assim, teremos um gráfico tridimensional que descreve esses comportamentos. Esses resultados estão presentes na figura (35).

Como discutido por Arnab Pal e colaboradores [48] para a cinética sem inibidor, os resultados, mostram que para grandes valores de k_{1-} , o limite entrópico forma uma zona mais estreita com a variância, e então, a variância $var(C)$ fornece uma limitação útil da produção de entropia e menos restritiva para os fluxos integrados das transições $E + S \rightleftharpoons C_1$. Para k_{1-} pequeno, o limite mais estreito é o cinético. Qualitativamente, esse comportamento é explicado ao notar que a produção de entropia associada a transição $E + S$ para C_1 explode para $k_{1-} \rightarrow 0$.

Com a introdução do inibidor, é notório como as curvas do limite cinético e entrópico se distanciam em relação a variância. A inibição competitiva e incompetitiva têm características similares ao caso sem inibidor, porém, com um menor estreitamento devido a quantidade de transições possíveis vistas nas equações para a contribuição cinética e entrópica. Um destaque especial para a inibição não competitiva, como observamos, o limite entrópico é mais estreito em relação ao cinético para qualquer k_{1-} , mas ressalta-se

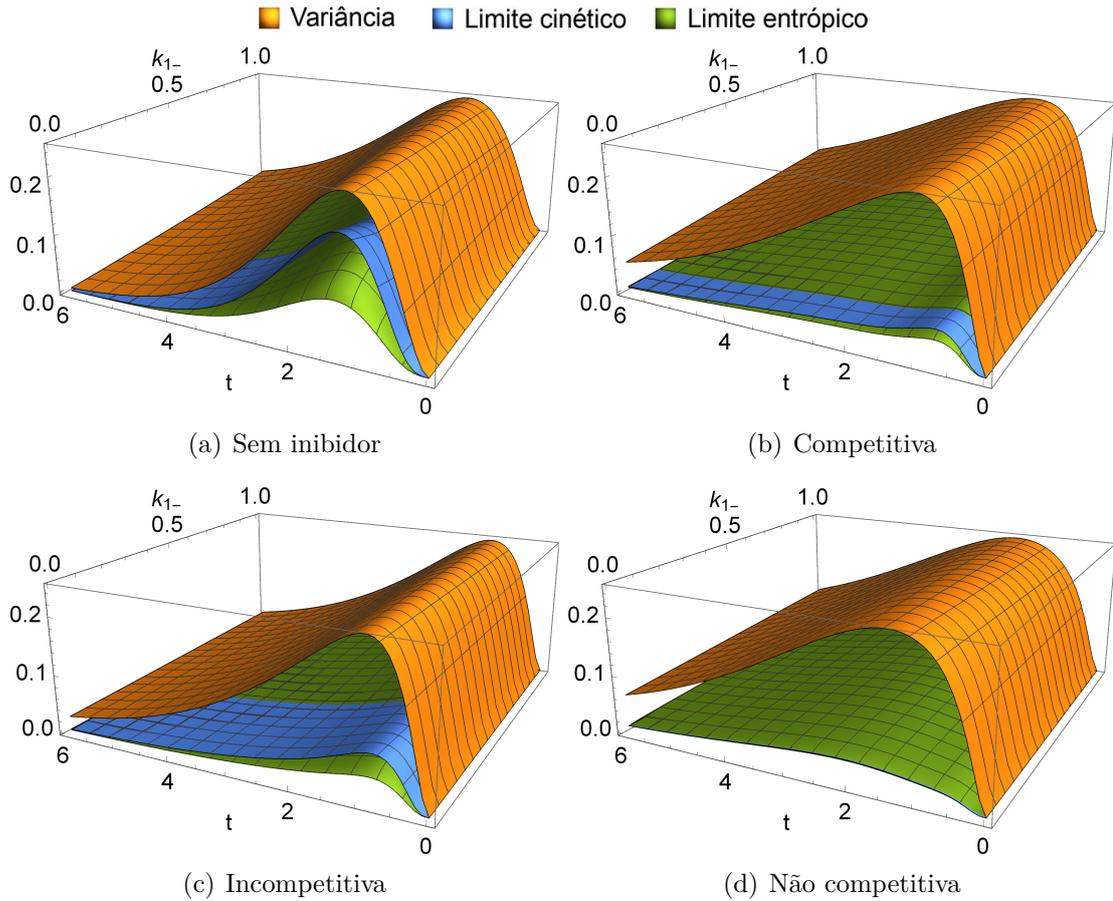


Figura 35 – Relações de incertezas da termodinâmica para os 4 tipos distintos de inibição, nessa análise fixamos o tempo ($t = 1$) e variamos a constante de taxa k_{1-} para identificar a influência da mesma. As demais constantes de taxas são $k_{1+} = k_{3+} = k_{5+} = 2$, $k_{1-} = k_{3-} = k_{5-} = 1$, $k_2 = k_6 = 1$, e $k_{4+} = 1.9$, $k_{4-} = 0.9$.

que nenhuma das curvas fornecem um limite satisfatória para a variância. Nesse tipo de inibição, a curva do limite cinético e entrópico são menos estreitas que as demais inibições, qualitativamente isso ocorre devido a quantidade de transições possíveis na expressão $\Sigma_{rev}(t)$, como a inibição não competitiva tem uma maior quantidade de transições, assim fornece um menor limite entrópico.

5 O modelo infectológico SEAIR

Doenças infectológicas têm assombrado a humanidade ao longo dos séculos e a tentativa de entender a dinâmica de contaminação é alvo de interesse de muitos pesquisadores. O primeiro estudo sistemático visando contabilizar mortes e identificar as causas de tais, só foi publicado em 1662, por John Graunt no livro “*Natural and Political Observations made upon the Bills of Mortality*” [86]. Mas o primeiro trabalho, que desenvolveu uma modelagem matemática de propagação de uma doença infectológica e o impacto de medidas aplicadas, foi realizado por Daniel Bernoulli em 1760 [87], que utilizou um modelo para entender a dinâmica de contaminação de varíola. Esse é considerado o trabalho referência na área e, em 1911, estimulou Ronald Ross a desenvolver e aplicar um modelo em estudos de contaminação de malária [88]. Já, em 1927, William Kermack e Anderson McKendrick desenvolveram uma teoria matemática para epidemias [89] sendo muito explorada e aperfeiçoada ao longos dos anos.

Esses modelos voltaram ao foco da comunidade científica com o surto do vírus SARS-CoV-2 que implicou na pandemia da COVID-19. Foram desenvolvidos uma série de trabalhos para analisar a dinâmica de casos e mortes. Com a implementação de uma série de técnicas científicas modernas, como o uso de modelos estocásticos, determinísticos e até simulações de monte de carlo [60, 90–101]. Esses vastos trabalhos foram essenciais na busca de melhores atitudes para frear a disseminação do vírus.

Uma moderna metodologia utilizada para estudar doenças infecciosas é caracterizada por descrever os estágios das doenças como uma rede de Petri [64, 102], cujo processo consiste em tratar cada estágio da doença como um compartimento, onde um indivíduo pode transitar entre esses compartimentos (estágios da doença). Entre os modelos utilizados na atualidade, os estágios e seus significados mais comuns são: Suscetível (S), indivíduo saudável sujeito à infecção; exposto (E), infectado que não transmite a doença e não apresenta sintomas; assintomático (A), infectado que transmite a doença mas não apresenta sintomas; infectado (I); infectado que transmite e apresenta sintomas da doença; e recuperado (R), curado da doença [90].

Os modelos mais utilizados são o SIS e o SIR [90]. O SIS consiste em um suscetível (S) que foi infectado (I) e após um tempo t retornou ao estado de suscetível. Já o SIR, é caracterizado por um suscetível (S) que foi infectado (I) e após algum tempo se recuperou (R), a figura (36) descreve o modelo SIR como uma rede de Petri, os círculos representam o estágio da doença, as setas são as transições e os quadrados são os estados de transição da doença. Outros modelos bastante utilizados são SEIS, o SIRS e SEIR. Cada um desses modelos consegue descrever melhor uma doença infectológica e caracterizar com uma

certa precisão sua dinâmica. Além disso, diferentes modelos podem ser aplicados a mesma doença, onde cada modelo pode representar melhor o comportamento dessas dinâmicas dentro de determinados parâmetros.

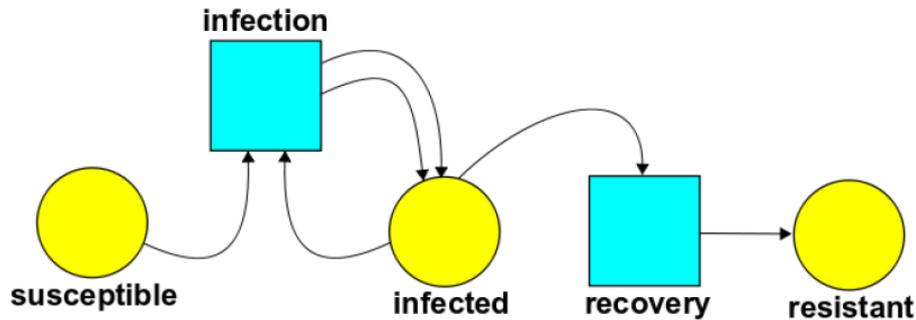


Figura 36 – Modelo infectológico SIR descrito por uma rede de Petri. Figura retirada da referência [64].

Nessa dissertação, vamos nos restringir ao modelo SEAIR (Suscetível - Exposto - Assintomático - Infectado - Recuperado). Os estágios E e A do modelo SEAIR geram um atraso na detecção de um indivíduo infectado, e assim, permite analisar a influência de não detectados na dinâmica de contágio da doença, além, de se encaixar nas características de contágio do coronavírus. A figura (37) expõe um esquema que ilustra o modelo SEAIR, nesse esquema não utilizamos o estado de transição como modo de simplificar a estrutura do modelo. Nesse esquema, devemos destacar a possibilidade de duas formas distintas de infecção do suscetível, a primeira (seta com constante α) é a infecção através do contato com um assintomático, já a segunda (seta com constante β) é através do contato com um infectado.

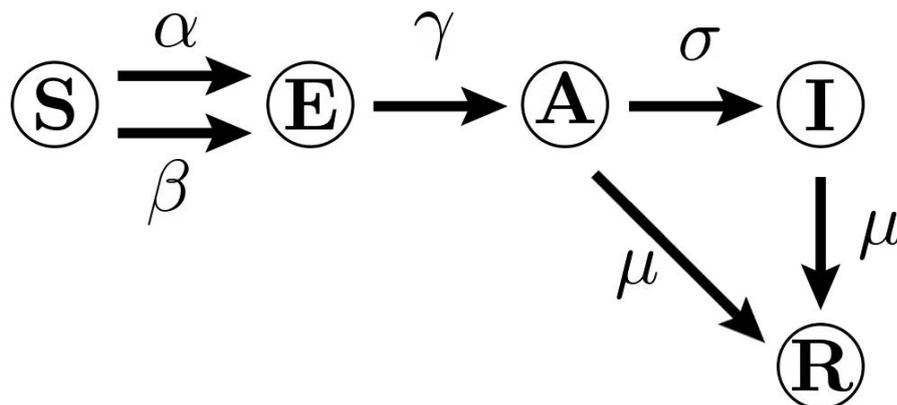


Figura 37 – Esquema do modelo SEAIR. S é suscetível, E é exposto, A é assintomático, I infectado e R recuperado. As constantes de taxas estão associadas a cada transição do estágio da doença. O suscetível torna-se exposto de duas maneiras: ao interagir com um assintomático com constante α , ou, interagir com um infectado com constante β .

O modelo SEAIR ilustrado na figura (37) é descrito pelas seguintes equações de taxas:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha AS - \beta IS,$$

$$\begin{aligned}
\frac{dE}{dt} &= \alpha AS + \beta IS - \gamma E, \\
\frac{dA}{dt} &= \gamma E - \sigma A - \mu A, \\
\frac{dI}{dt} &= \sigma A - \mu I, \\
\frac{dR}{dt} &= \mu A + \mu I,
\end{aligned}
\tag{5.1}$$

a soma de todas essas equações resulta em $S + E + A + I + R = N_0$ (lei de conservação), onde N_0 é a quantidade inicial de indivíduos. Assim como para a cinética de Michaelis-Menten sem inibidor, podemos resolver numericamente essas equações diferenciais e obter o comportamento dos indivíduos dessa disseminação. A figura (38) apresenta os resultados do modelo SEAIR, e podemos observar a ausência de rigidez nesses resultados.

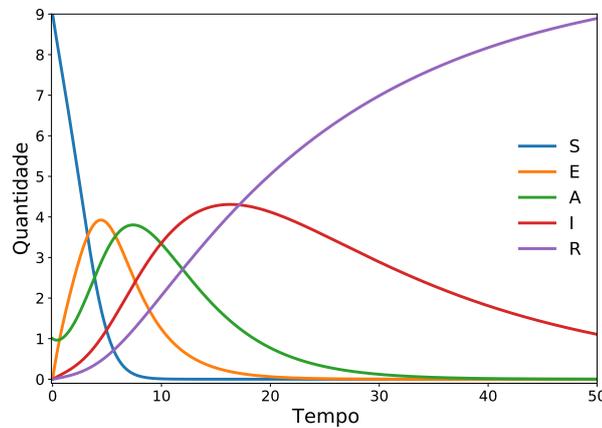


Figura 38 – Os resultados foram obtidos para $N_S = 9$, $N_A = 1$ e $N_E = N_I = N_R = 0$, com $\alpha = 2$, $\beta = 0.1$, $\gamma = 0.3$, $\sigma = 0.15$ e $\mu = 0.05$.

Se supormos um caso em que só há um indivíduo e o mesmo seja um suscetível $N_S = 1$, então não haverá dinâmica, já que o suscetível jamais será infectado. Desse modo, o caso mais simples do nosso modelo será o caso com dois indivíduos com as condições $N_S = N_E + N_A + N_I = 1$, assim garantimos que haverá uma dinâmica. Ressalta-se que para $t \rightarrow \infty$, o número de recuperados será igual a quantidade inicial de indivíduos $N_R = N_0$.

O estudo estocástico com abordagem do espaço de Fock, já se mostrou útil para o modelo SIR [60] em casos de micro populações. Assim, utilizamos a abordagem para estudar o modelo SEAIR em micro populações e dinâmicas de tempos curtos. O principal intuito desse trabalho, é descrever essas dinâmicas que representem ambientes pequenos, áreas de trabalho por exemplo. Ressalta-se que o estudo do modelo SEAIR ainda não foi finalizado, e os resultados apresentados são parciais.

5.1 Resultados

No formalismo do espaço de Fock, definimos o vetor estado como $|\eta\rangle = |n_S n_E n_A n_I n_R\rangle$, que representa uma possível configuração do sistema. O quase hamiltoniano em termos dos operadores de segunda quantização para esse sistema é:

$$\hat{H} = \alpha(\mathbf{e}^\dagger \mathbf{a}^\dagger - \mathbf{s}^\dagger \mathbf{a}^\dagger) \mathbf{s} \mathbf{a} + \beta(\mathbf{e}^\dagger \mathbf{i}^\dagger - \mathbf{s}^\dagger \mathbf{i}^\dagger) \mathbf{s} \mathbf{i} + \gamma(\mathbf{a}^\dagger - \mathbf{e}^\dagger) \mathbf{e} + \sigma(\mathbf{i}^\dagger - \mathbf{a}^\dagger) \mathbf{a} + \mu(\mathbf{r}^\dagger - \mathbf{a}^\dagger) \mathbf{a} + \mu(\mathbf{r}^\dagger - \mathbf{i}^\dagger) \mathbf{i}, \quad (5.2)$$

onde $\mathbf{s}^\dagger(\mathbf{s})$, $\mathbf{e}^\dagger(\mathbf{e})$, $\mathbf{a}^\dagger(\mathbf{a})$, $\mathbf{i}^\dagger(\mathbf{i})$, $\mathbf{r}^\dagger(\mathbf{r})$, são respectivamente os operadores criação e aniquilação para os estados suscetível, exposto, assintomático, infectado e recuperado, já α , β , γ , σ e μ , são as constantes de taxas associadas a cada transição do modelo SEAIR.

Para que ocorra uma dinâmica de contaminação é necessário 2 indivíduos, onde um dos indivíduos deve estar contaminado. Destacamos duas possibilidades, a primeira é quando $n_S = n_I = 1$ e $n_E = n_A = n_R = 0$ com estado inicial $|1\rangle = |10010\rangle$, nesse caso uma pessoa infectada pode contaminar um suscetível. Outra possibilidade é quando $n_S = n_A = 1$, $n_E = n_I = n_R = 0$, onde o estado inicial será $|1\rangle = |10100\rangle$. Em ambos os casos, obtemos matrizes de muitas dimensões, como forma de ilustrar, vamos apresentar a matriz referente ao estado inicial $|10100\rangle$, mesmo tratando-se de um caso simples, há 12 estados possíveis, portanto a representação matricial do hamiltoniano é uma matriz 12×12 :

$$H = \begin{pmatrix} -(\alpha+\sigma+\mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & -(\gamma+\sigma+\mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \sigma & 0 & -(\beta+\mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & 0 & 0 & -2(\sigma+\mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma & \beta & 0 & 0 & -(\gamma+\mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu & 0 & 0 & 0 & \mu & -\gamma & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\sigma & \gamma & 0 & 0 & -(\sigma+\mu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\mu & 0 & \gamma & 0 & 0 & -(\sigma+\mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma & 0 & -2\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu & \sigma & 2\mu & -\mu \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu & 0 & \mu \end{pmatrix}, \quad (5.3)$$

a matriz é bem esparsa, e devido a quantidade de dimensões, é impossível obter qualquer resultado analítico para o problema. Então toda metodologia adotada para a determinação das probabilidades e médias é similar ao caso da cinética de Michaelis-Menten com inibidor.

5.1.1 Caso simples: 2 indivíduos

A dinâmica pode ocorrer de duas formas, um suscetível em contato com um assintomático $|10100\rangle$ ou com um infectado $|10010\rangle$, na figura (39) a seguir, apresentamos o comportamento médio para todos os estados possíveis.

Obviamente as diferenças estão no comportamento das médias para infectado e assintomático. Com um destaque especial para o comportamento dos infectados, entre $0 < t < 1$ vemos um ponto de inflexão, essa mudança de concavidade ocorre devido a dinâmica iniciar com um infectado e após infectar um suscetível esse mesmo infectado pode se recuperar, mas em seguida o suscetível pode se tornar infectado.

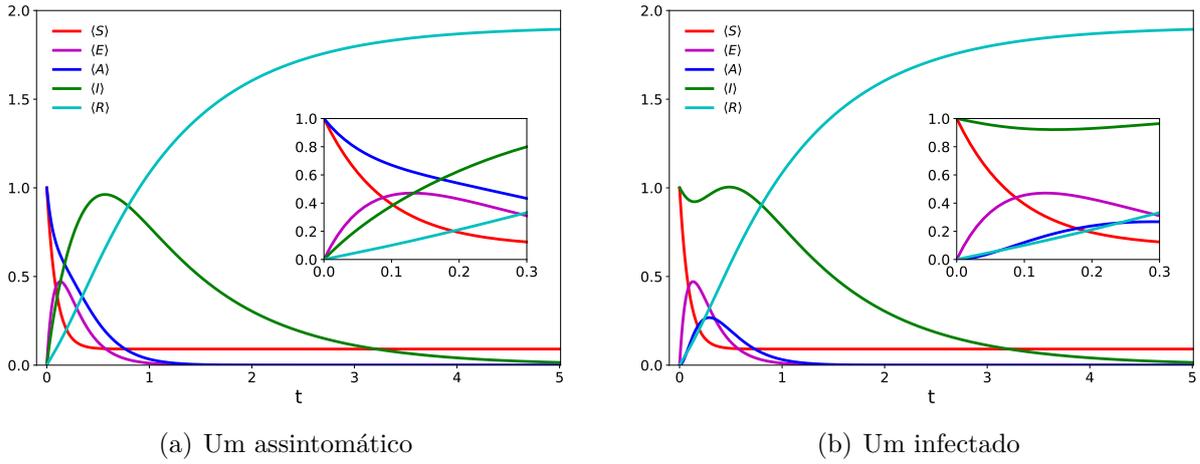


Figura 39 – As figuras expõe os comportamentos das médias em função do tempo para dois casos, com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 10$, $\gamma = \sigma = 5$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

5.1.2 Caso complexo: 10 indivíduos

Uma vantagem do formalismo de Fock é a de representar a dinâmica do sistema em termos dos elementos de matriz da quase hamiltoniana

$$H_{ij} = \langle S_i E_i A_i I_i R_i | H | S_j E_j A_j I_j R_j \rangle, \quad (5.4)$$

utilizando a relação $\langle \eta_i | \eta_j \rangle = \delta_{ij}$, chegamos em:

$$H_{ij} = \delta_{S_i, S_j} \left[\gamma n_E \delta_{I_i, I_j} \delta_{A_i, A_{j+1}} \delta_{E_i, E_{j-1}} \delta_{R_i, R_j} + n_A \delta_{A_i, A_{j-1}} \delta_{E_i, E_j} \left(\mu \delta_{I_i, I_j} \delta_{R_i, R_{j+1}} + \sigma \delta_{I_i, I_{j+1}} \delta_{R_i, R_j} \right) \right] - \delta_{A_i, A_j} \left\{ \delta_{E_i, E_j} \delta_{S_i, S_j} \left[\delta_{I_i, I_j} \delta_{R_i, R_j} \left(n_A (\mu + \alpha n_S + \sigma) + \gamma n_E + n_I (\mu + \beta n_S) \right) - \mu n_I \delta_{I_i, I_{j-1}} \delta_{R_i, R_{j+1}} \right] - n_S \delta_{I_i, I_j} \delta_{E_i, E_{j+1}} \delta_{R_i, R_j} \delta_{S_i, S_{j-1}} (\alpha n_A + \beta n_I) \right\}, \quad (5.5)$$

onde n_i é operador número referente ao estado i , e δ_{ij} é a delta de Kronecker referente aos estados de ocupação i e j .

Vamos supor uma dinâmica com 10 indivíduos, onde uma pessoa é assintomático (ou infectado) e nove suscetíveis. Essa é uma dinâmica interessante, já que, ambientes de trabalhos ou salas de aulas, contém um número similar de pessoas, então, tais resultados representam bem a dinâmica real. Na figura (40), apresentamos os resultados para os comportamentos das médias para cada estado, onde a fig.(41(a)) representa a dinâmica com um assintomático e a fig. (41(b)) descreve a dinâmica com um infectado no ambiente. Na figura (41) suas respectivas variâncias.

Sem dúvidas a característica mais relevante do comportamento dessas médias é o fato das curvas dos suscetíveis não decaírem para zero em tempos longos, observamos na figura (40) que os expostos, assintomáticos e infectados tende a zero no assintótico, entretanto, esse comportamento não é visto para o suscetível. Esse comportamento é ainda mais nítido para o caso de dois indivíduos. Vamos explorar melhor esse comportamento na seção seguinte.

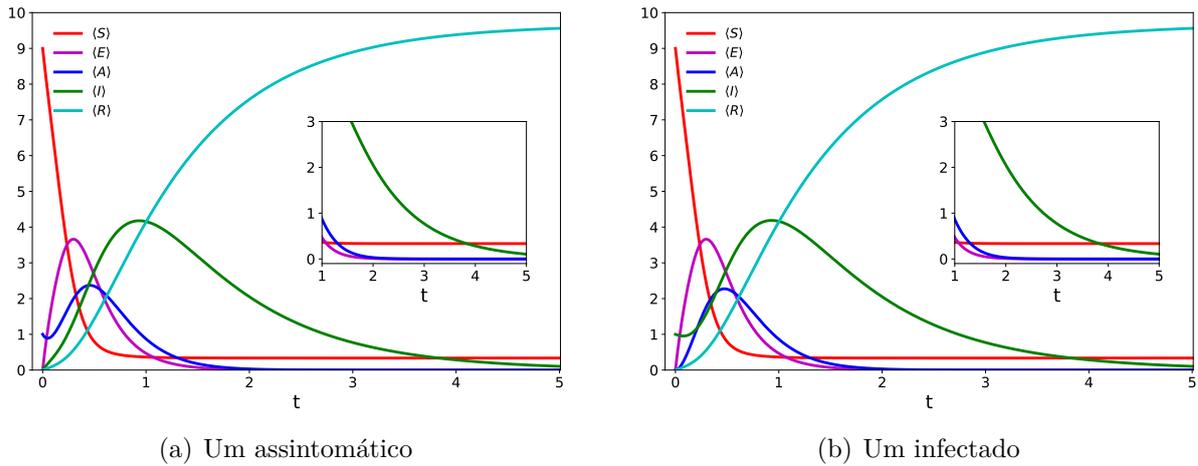


Figura 40 – As figuras expõe os comportamentos das médias em função do tempo para dois casos, com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 3$, $\gamma = \sigma = 4$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

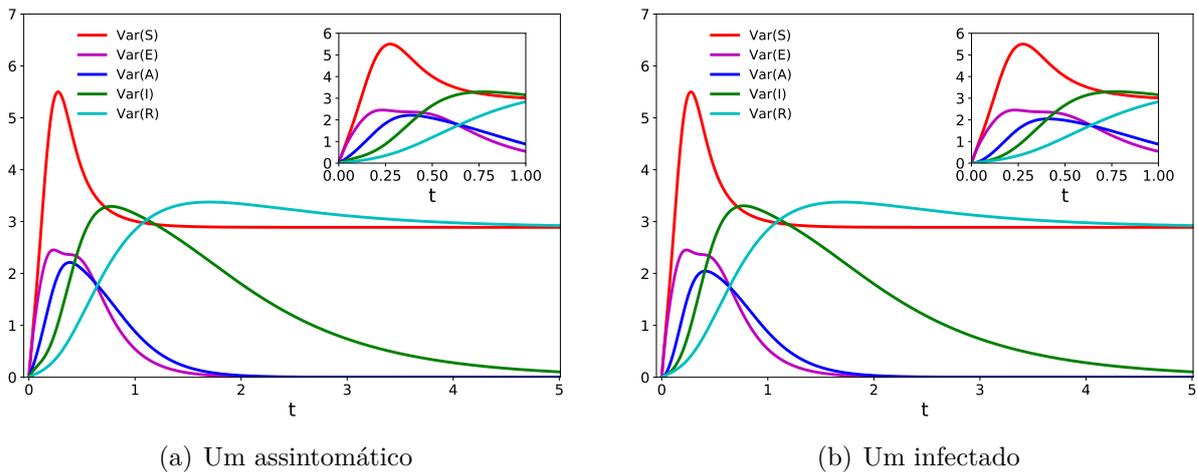


Figura 41 – As figuras expõe os comportamentos das variâncias em função do tempo para dois casos, com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 3$, $\gamma = \sigma = 4$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve a variância das grandezas para tempos curtos.

5.1.3 Comportamento assintótico da média de suscetíveis

Nos gráficos anteriores é possível notar que a média dos suscetíveis não vai para zero em t grande. Isso indica que há sempre uma quantidade de pessoas que não são infectadas para qualquer t . Vamos explorar os parâmetros α , β e μ para analisar esse comportamento. Nas figuras (42), apresentamos os resultados.

Na figura (42), os parâmetros α e β mostram que quanto maior a constante, menor a quantidade de indivíduos que se mantiveram no estado de suscetível. Esses resultados são facilmente explicados ao visualizar a figura (37). As constantes α e β estão associadas a transição de um suscetível para exposto, então, quanto maior essas constantes, maior é a probabilidade de um suscetível se infectar, então, menor é a quantidade de indivíduos permanecerem no estado suscetível.

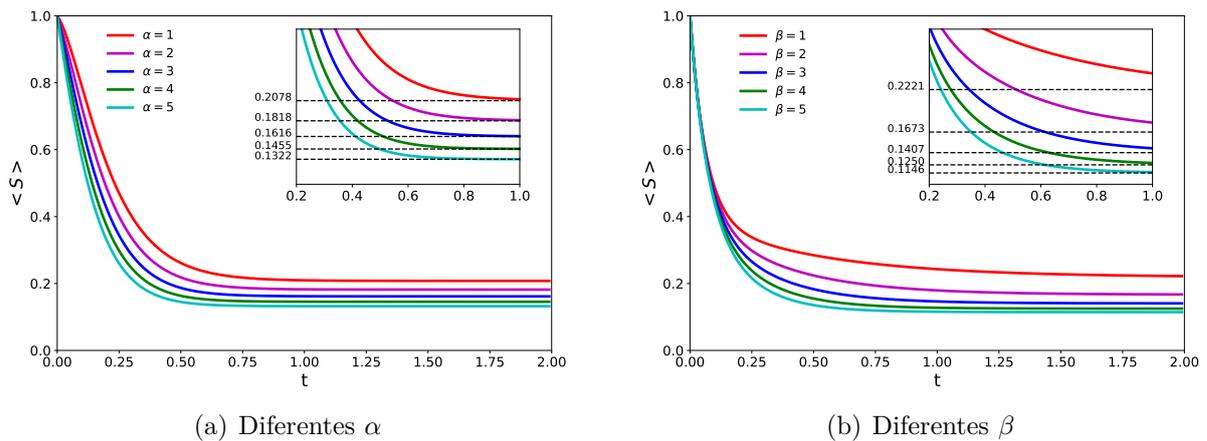


Figura 42 – As figuras expõe os comportamentos das médias de suscetíveis em função do tempo para cinco diferentes valores de α e β , com as constantes de taxa: $\alpha = 10$ ou $\beta = 10$, $\gamma = \sigma = 5$ e $\mu = 1$. A janela gráfica pequena (*inset*) descreve o comportamento das grandezas para uma menor escala de tempo.

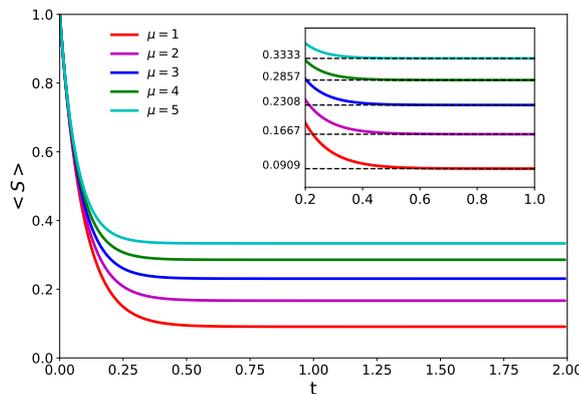


Figura 43 – A figura expõe os comportamentos das médias de suscetíveis em função do tempo para cinco diferentes valores de μ , com as constantes de taxa: $\alpha = \beta = 10$ e $\gamma = \sigma = 5$. O *inset* descreve o comportamento das grandezas para uma menor escala de tempo.

Na figura (43), variamos a constante μ , onde notamos o comportamento inverso em relação aos resultados anteriores, quanto maior a constante μ menor é a quantidade de suscetíveis que não foram infectados. Novamente, esse é um comportamento simples de entender, já que, a constante μ está associada a transição de recuperação, logo, quanto maior a constante μ , mais rápido é a recuperação dos infectados e, assim, diminui a chance de que haja infecção. Ao variarmos as constantes γ e σ , observamos que não houve alteração na quantidade de suscetíveis remanescentes.

5.1.4 Estratégias para diminuição de contágio: a segunda dinâmica

Nessa subseção, apresentamos uma estratégia para conter a contaminação de um maior número de indivíduos em um ambiente controlado. Nessa estratégia, após o surgimento do primeiro caso sintomático, apenas o indivíduo infectado é isolado, enquanto os demais continuam interagindo no mesmo ambiente. Qual a eficiência dessa estratégia

frente a estratégias mais rígidas como aquelas onde todos os indivíduos são isolados? Essa e outras perguntas podem ser respondidas, em princípio, de maneira quantitativa utilizando a estratégia da segunda dinâmica que apresentamos aqui.

Vamos supor o caso em que um assintomático comece a apresentar sintomas, e este precisa ser isolado dos demais, entretanto, esse isolamento pode ocorrer em um momento em que já existe outro assintomático no ambiente, e desse modo, teremos uma nova dinâmica. Se supormos que a primeira dinâmica tem 10 indivíduos, podemos ter diversas segundas dinâmicas distintas. Por exemplo se a dinâmica inicia com $n_S = 9$ e $n_A = 1$, podemos ter uma segunda dinâmica com $n_S = 8$ e $n_E = 1$, onde o assintomático foi retirado do ambiente mas 1 suscetível foi exposto, entretanto podemos ter também a situação em que $n_S = 7$ e $n_E = 2$ nesse caso o assintomático contaminou 2 suscetíveis antes de ser retirado. Na figura (44) temos o comportamento para algumas das configurações possíveis.

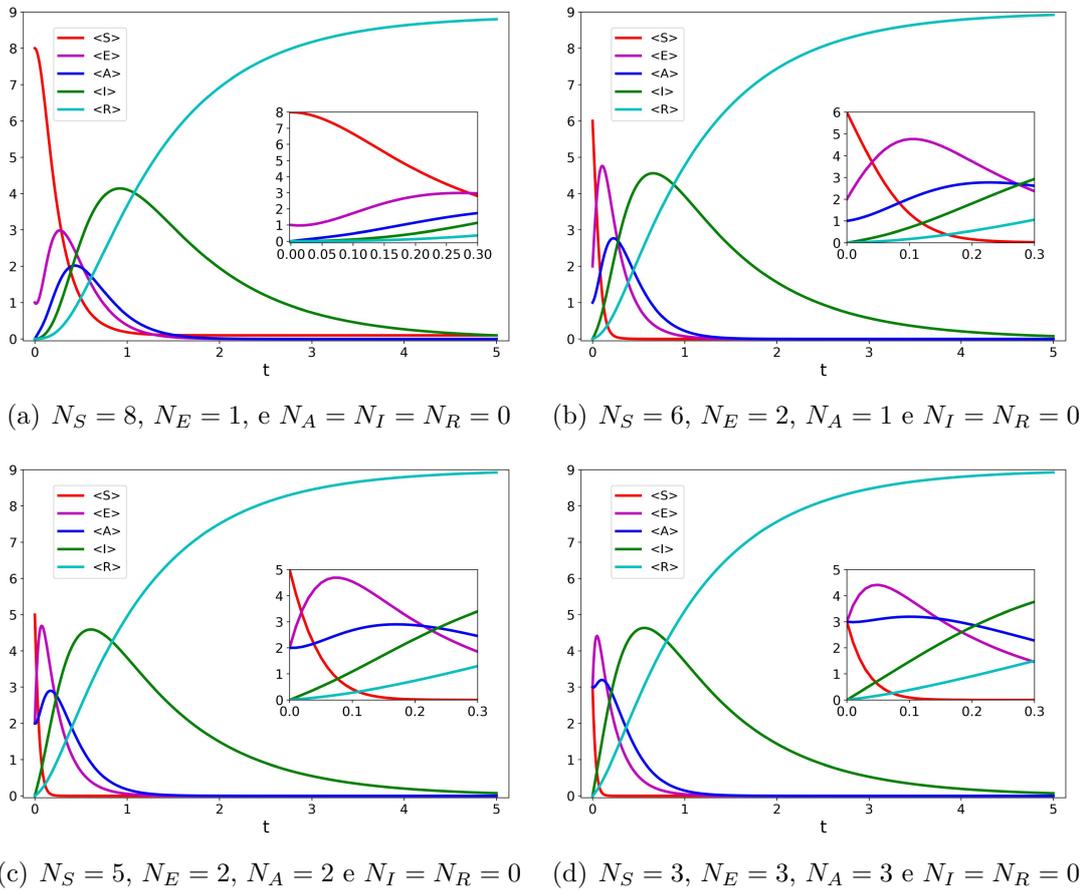


Figura 44 – Gráficos de segunda dinâmica com constantes $\alpha = \beta = 10, \gamma = \sigma = 5$ e $\mu = 1$. (a) $n_S = 8, n_E = 1$ e $n_A = n_I = n_R = 0$ (b) $n_S = 6, n_E = 2, n_A = 1$ e $n_I = n_R = 0$ (c) $n_S = 5, n_E = 2, n_A = 2$ e $n_I = n_R = 0$ (d) $n_S = 3, n_E = 3, n_A = 3$ e $n_I = n_R = 0$. O inset descreve o comportamento das grandezas para tempos curtos.

Ao analisar esses resultados, notamos que mesmo no caso em que a condição inicial da segunda dinâmica possui maior número de suscetíveis, o número de suscetíveis para tempos longo tende a zero, o que sugere que apenas o isolamento do indivíduo primeiro

infectado não parece ser muito eficiente. Ainda é preciso variar os parâmetros para ver se essa tendência se mantém. Além disso, mesmo que todos os indivíduos remanescentes fossem testados, o fato do exposto evoluir para um infectado no momento posterior faria com que o número de infectados para tempos longo tender ao tamanho da população.

Os resultados para o modelo SEAIR já mostram características interessantes, mas ainda não muito explorado nesse trabalho. Futuramente, almejamos explorar melhor esse modelo, principalmente para o estudo de segundas dinâmicas, e tentar identificar os piores cenários para uma doença infectológica como a COVID.

6 Conclusões

Com a introdução do espaço de Fock, mapeamos a equação mestra como uma equação na forma de Schrödinger. A solução estabelece a evolução da probabilidade de uma determinada configuração do sistema ocorrer em um determinado tempo t . O uso desse espaço, nos permitiu a construção de um operador quase hamiltoniano para a cinética de Michaelis-Menten com inibidor e para o modelo SEAIR. Esse operador descreve respectivamente as dinâmicas dos problemas. Essa abordagem permitiu a determinação dos comportamentos médios das grandezas estudadas. Para o caso mais simples ($N_S = N_E = N_I = 1$) da cinética de Michaelis-Menten com inibidor foi possível obter soluções analíticas para as probabilidades de ocorrência, essa possibilidade demonstra como o formalismo de Fock é uma ótima opção para fornecer resultados analíticos para modelos estocásticos com número pequeno de reagentes. Os resultados analíticos para as probabilidades possibilitaram também a determinação analítica de $\langle S \rangle$ e $\langle E \rangle$ que evidenciaram a característica de rigidez (*stiffness*), onde para tempos curtos obtemos $\tau_1 = 1/k_+$ como escala de tempo e para tempos longos a escala de tempo é $\tau_2 = 1/\lambda_3$. Essa característica ficou evidente nos gráficos das médias das substâncias para o caso mais simples, mas também no caso mais complexo, onde analisamos o comportamento para 20 substâncias ($N_S = 10, N_E = N_I = 5$), nesse caso também observamos uma rigidez, mas não foi possível obter as escalas de tempo analiticamente.

O comportamento das substâncias é bastante afetado com a introdução do inibidor, principalmente, implicando perda na velocidade de formação do produto, onde a inibição do tipo não competitiva foi a mais lenta. Observamos também que para a inibição do tipo parcial, o inibidor não afeta a formação do produto para a condição $k_2 = k_6$, e para $k_2 < k_6$ o inibidor funciona como um ativador facilitando a formação do produto em vez de dificultar. A forte influência do inibidor também foi verificada nos estudos do tempo de primeira passagem (TPP), novamente a inibição não competitiva é a mais afetada pelo inibidor, nesse tipo de inibição há uma chance maior do produto ser formado em tempo posterior aos das inibições competitiva, incompetitiva e parcial.

O TPP possui uma relação com a linearização de Lineweaver-Burk, determinamos essa relação para o formalismo de Fock e obtemos os resultados para as inibições estudadas aqui. Os resultados obtidos concordam perfeitamente com os resultados encontrados na literatura, essa concordância é um indicativo que a descrição da dinâmica via formalismo de Fock está correta.

O formalismo de Fock também nos permitiu investigar as relações de incertezas da termodinâmica (RIT). Obtemos os limites cinéticos e entrópicos, além da variância do

tempo de primeira passagem. A RIT prevê que os limites não sejam iguais ou superiores a variância, e nos nossos resultados não encontramos nenhuma violação dessa afirmação, tanto para os resultados com t fixo quanto para t variando. É possível notar também que para a inibição não competitiva o limite entrópico é sempre superior ao cinético. Em nenhuma das inibições, os limites oferecem resultados próximos ao da variância.

Para o modelo SEAIR, não foi possível obter resultados analíticos para nenhum caso, pois, trata-se de um modelo com muitas configurações possíveis e as matrizes acabam tendo grandes dimensões. Então todos os resultados foram obtidos numericamente tanto para o caso mais simples (2 indivíduos) como para um caso mais complexo (10 indivíduos). Mesmo nessa condição (sistemas com mais configurações), o formalismo de Fock é ainda muito útil e permitiu obter os resultados para o modelo infectológico. Verificamos situações em que a dinâmica de contaminação ocorria a partir de um assintomático no ambiente, e também situação com a contaminação ocorrendo por um infectado, e tanto para 2 indivíduos como para 10 indivíduos não observamos diferenças significativas na disseminação.

Uma característica interessante que foi observada, é que há sempre a chance de suscetíveis não serem infectados, isso ocorre devido à possibilidade do infectado/assintomático se tornar um recuperado antes de infectado todos do ambiente. Investigamos a influência das mudanças dos parâmetros, e notamos que ao aumentar α e β menor é a chance que suscetíveis escapem da contaminação, o inverso ocorre para o parâmetro μ . Essa característica foi discutida nos resultados, mas resumidamente, α e β estão associadas a transições de suscetível para exposto enquanto μ está associado a recuperação de um infectado.

Analisamos também as segundas dinâmicas, nessas situações, retiramos o infectado do ambiente no momento em que o mesmo apresenta sintomas, e analisamos como a dinâmica de contaminação ocorre sem a sua presença. Nessa situação temos muitas configurações possíveis, mas para todas elas não obtivemos resultados que demonstrem a efetividade de isolar apenas o primeiro infectado, em todos os casos a dinâmica de contaminação ocorre de modo que não aumente a quantidade de suscetíveis que não foram contaminados.

Destaca-se que os resultados obtidos nesse trabalho foram obtidos via programação na linguagem Python. Essa linguagem apareceu como uma ótima opção os estudos nesse formalismo, mesmo com limitações de suas bibliotecas para a aplicação do formalismo de Fock ainda foi possível obter os resultados com pouco tempo computacional, onde os resultados mais simples foram obtidos na escala de segundos.

Como perspectivas futuras, vamos investigar a RIT da cinética de Michaelis-Menten com inibidor para buscar uma explicação para o comportamento do limite entrópico que é sempre maior que o limite cinético na inibição não competitiva. Para o modelo SEAIR, precisamos explorar ainda mais as segundas dinâmicas, tentando identificar os piores

cenários possíveis e verificar se existe uma segunda dinâmica em que a retirada do primeiro infectado torna a dinâmica mais eficiente do que isolar todos os indivíduos.

Referências

- 1 ROCHA, J. F. *Origens e evolução das idéias da física*. [S.l.]: SciELO-EDUFBA, 2002. Citado 3 vezes nas páginas 14, 15 e 16.
- 2 SALINAS, S. R. *Introdução a física estatística*. [S.l.]: Edusp, 2008. Citado 11 vezes nas páginas 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25 e 26.
- 3 LIVI, R.; POLITI, P. *Nonequilibrium statistical physics: a modern perspective*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 14, 15 e 16.
- 4 MAXWELL, J. C. Ii. illustrations of the dynamical theory of gases. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, Taylor & Francis, v. 20, n. 130, p. 21–37, 1860. Citado na página 14.
- 5 MAXWELL, J. C. Iv. on the dynamical theory of gases. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, The Royal Society London, n. 157, p. 49–88, 1867. Citado na página 14.
- 6 MAXWELL, J. *Theory of Heat*. Longmans, Green, and Company, 1871. (Text-books of science). ISBN 9780598862662. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=5u84AAAAMAAJ>>. Citado na página 14.
- 7 BOLTZMANN, L. *Ueber die mechanische Bedeutung des zweiten Hauptsatzes der Wärmetheorie: Sond.-Abdr. ad 53. Bd. d. Sitzb. dk Akad. d. Wiss.* [S.l.]: Staatsdruckerei, 1866. Citado na página 14.
- 8 BOLTZMANN, L. *Weitere studien über das wärmeleichgewicht unter gasmolekülen*. [S.l.]: Aus der kk Hof- und Staatsdruckerei, 1872. Citado na página 14.
- 9 BOLTZMANN, L. *Über die Beziehung zwischen dem zweiten Hauptsatze des mechanischen Wärmetheorie und der Wahrscheinlichkeitsrechnung, respective den Sätzen über das Wärmegleichgewicht*. [S.l.]: Kk Hof- und Staatsdruckerei, 1877. Citado na página 14.
- 10 BOLTZMANN, L.; BOLTZMANN, L. Der zweite hauptsatz der mechanischen wärmetheorie. *Populäre Schriften*, Springer, p. 26–46, 1979. Citado na página 14.
- 11 GIBBS, J. W. On the equilibrium of heterogeneous substances. *American Journal of Science*, American Journal of Science, v. 3, n. 96, p. 441–458, 1878. Citado na página 14.
- 12 GIBBS, J. W. *Elementary principles in statistical mechanics: developed with especial reference to the rational foundations of thermodynamics*. [S.l.]: C. Scribner's sons, 1902. Citado na página 14.
- 13 GIBBS, J. W. Graphical methods in the thermodynamics of fluids. *The Collected Works of J. Willard Gibbs, Ph. D., LL. D.*, Yale University Press, p. 1–32, 1957. Citado na página 14.

- 14 BROWN, R. Xxvii. a brief account of microscopical observations made in the months of june, july and august 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The philosophical magazine*, Taylor & Francis, v. 4, n. 21, p. 161–173, 1828. Citado na página 15.
- 15 MAZENKO, G. *Nonequilibrium statistical mechanics*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2006. Citado na página 15.
- 16 ZWANZIG, R. *Nonequilibrium statistical mechanics*. [S.l.]: Oxford university press, 2001. Citado na página 15.
- 17 EINSTEIN, A. Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Annalen der physik*, v. 4, 1905. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 22.
- 18 SMOLUCHOWSKI, M. *Essai d'une théorie cinétique du mouvement Brownien et des milieux troublés*. [S.l.]: Acad. Litterarum Cracoviensis, 1906. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 22.
- 19 KUBO, R.; TODA, M.; HASHITSUME, N. *Statistical physics II: nonequilibrium statistical mechanics*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. v. 31. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 16.
- 20 PERRIN, J. *Les Atomes, Woodbridge, Conn.* [S.l.]: Ox Bow Press. Translated by D. Ll. Hammick, 1913. Citado na página 15.
- 21 REICHL, L. *A Modern Course in Statistical Physics*. Wiley, 2016. ISBN 9783527413492. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=YmGzCgAAQBAJ>>. Citado 4 vezes nas páginas 16, 18, 25 e 26.
- 22 FOKKER, A. D. Die mittlere energie rotierender elektrischer dipole im strahlungsfeld. *Annalen der Physik*, WILEY-VCH Verlag Leipzig, v. 348, n. 5, p. 810–820, 1914. Citado na página 16.
- 23 PLANCK, V. Über einen satz der statistischen dynamik und seine erweiterung in der quantentheorie. *Sitzungsberichte der*, 1917. Citado na página 16.
- 24 DOI, M. Second quantization representation for classical many-particle system. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, IOP Publishing, v. 9, n. 9, p. 1465, 1976. Citado 5 vezes nas páginas 17, 35, 37, 38 e 40.
- 25 DOI, M. Stochastic theory of diffusion-controlled reaction. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, IOP Publishing, v. 9, n. 9, p. 1479, 1976. Citado 3 vezes nas páginas 17, 35 e 40.
- 26 KLIPP, E.; LIEBERMEISTER, W.; WIERLING, C.; KOWALD, A. *Systems biology: a textbook*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2016. Citado 9 vezes nas páginas 17, 50, 52, 53, 54, 56, 57, 58 e 74.
- 27 LANGEVIN, P. Sur la théorie du mouvement brownien. *Compt. Rendus*, v. 146, p. 530–533, 1908. Citado na página 18.
- 28 PERRIN, J. *Mouvement brownien et réalité moléculaire*. Masson et Cie, Éditeurs, 1909. Citado na página 22.

- 29 CHAPMAN, S. On the brownian displacements and thermal diffusion of grains suspended in a non-uniform fluid. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, The Royal Society London, v. 119, n. 781, p. 34–54, 1928. Citado na página 23.
- 30 KOLMOGOROV, A. N. On analytical methods in probability theory. *Math. Ann.*, v. 104, p. 415–458, 1931. Citado na página 23.
- 31 UHLENBECK, G. E.; ORNSTEIN, L. S. On the theory of the brownian motion. *Phys. Rev.*, American Physical Society, v. 36, p. 823–841, Sep 1930. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.36.823>>. Citado na página 25.
- 32 KAMPEN, N. G. V. *Stochastic processes in physics and chemistry*. [S.l.]: Elsevier, 1992. v. 1. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 26.
- 33 NORDSIECK, A.; JR, W. L.; UHLENBECK, G. On the theory of cosmic-ray showers i the furry model and the fluctuation problem. *Physica*, Elsevier, v. 7, n. 4, p. 344–360, 1940. Citado na página 25.
- 34 REDNER, S. *A guide to first-passage processes*. [S.l.]: Cambridge university press, 2001. Citado 5 vezes nas páginas 27, 28, 29, 30 e 31.
- 35 SZABO, A.; SCHULTEN, K.; SCHULTEN, Z. First passage time approach to diffusion controlled reactions. *The Journal of chemical physics*, American Institute of Physics, v. 72, n. 8, p. 4350–4357, 1980. Citado na página 27.
- 36 SZABO, A.; LAMM, G.; WEISS, G. H. Localized partial traps in diffusion processes and random walks. *Journal of statistical physics*, Springer, v. 34, p. 225–238, 1984. Citado na página 27.
- 37 BÉNICHOU, O.; CHEVALIER, C.; KLAFTER, J.; MEYER, B.; VOITURIEZ, R. Geometry-controlled kinetics. *Nature chemistry*, Nature Publishing Group UK London, v. 2, n. 6, p. 472–477, 2010. Citado na página 27.
- 38 SCHER, Y.; REUVENI, S. Unified approach to gated reactions on networks. *Physical review letters*, APS, v. 127, n. 1, p. 018301, 2021. Citado na página 27.
- 39 POLIZZI, N. F.; THERIEN, M. J.; BERATAN, D. N. Mean first-passage times in biology. *Israel Journal of Chemistry*, v. 56, n. 9-10, p. 816–824, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijch.201600040>>. Citado 3 vezes nas páginas 27, 47 e 59.
- 40 HOPFIELD, J. J. Kinetic proofreading: a new mechanism for reducing errors in biosynthetic processes requiring high specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 71, n. 10, p. 4135–4139, 1974. Citado na página 27.
- 41 NINIO, J. Alternative to the steady-state method: derivation of reaction rates from first-passage times and pathway probabilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 84, n. 3, p. 663–667, 1987. Citado na página 27.
- 42 CAO, J. Michaelis- menten equation and detailed balance in enzymatic networks. *The Journal of Physical Chemistry B*, ACS Publications, v. 115, n. 18, p. 5493–5498, 2011. Citado na página 27.

- 43 BÉNICHOU, O.; LOVERDO, C.; MOREAU, M.; VOITURIEZ, R. Intermittent search strategies. *Rev. Mod. Phys.*, American Physical Society, v. 83, p. 81–129, Mar 2011. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.83.81>>. Citado na página 27.
- 44 ELIAZAR, I.; KOREN, T.; KLAFTER, J. Searching circular dna strands. *Journal of Physics: Condensed Matter*, IOP Publishing, v. 19, n. 6, p. 065140, 2007. Citado na página 27.
- 45 CONDAMIN, S.; BÉNICHOU, O.; TEJEDOR, V.; VOITURIEZ, R.; KLAFTER, J. First-passage times in complex scale-invariant media. *Nature*, Nature Publishing Group UK London, v. 450, n. 7166, p. 77–80, 2007. Citado na página 27.
- 46 DUARTE-FILHO, G. C.; SANTOS, F. A. N.; GAFFNEY, E. A. Fock-space methods for diffusion: Capturing volume exclusion via fermionic statistics. *Phys. Rev. E*, American Physical Society, v. 102, p. 052101, Nov 2020. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.102.052101>>. Citado 3 vezes nas páginas 27, 35 e 46.
- 47 KOU, S. G.; WANG, H. First passage times of a jump diffusion process. *Advances in applied probability*, Cambridge University Press, v. 35, n. 2, p. 504–531, 2003. Citado na página 27.
- 48 PAL, A.; REUVENI, S.; RAHAV, S. Thermodynamic uncertainty relation for systems with unidirectional transitions. *Phys. Rev. Res.*, American Physical Society, v. 3, p. 013273, Mar 2021. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevResearch.3.013273>>. Citado 5 vezes nas páginas 31, 32, 33, 79 e 80.
- 49 HARUNARI, P. E.; FIORE, C. E.; PROESMANS, K. Exact statistics and thermodynamic uncertainty relations for a periodically driven electron pump. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, IOP Publishing, v. 53, n. 37, p. 374001, 2020. Citado na página 32.
- 50 KOYUK, T.; SEIFERT, U. Operationally accessible bounds on fluctuations and entropy production in periodically driven systems. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 122, p. 230601, Jun 2019. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.122.230601>>. Citado na página 32.
- 51 VU, T. V.; HASEGAWA, Y. Thermodynamic uncertainty relations under arbitrary control protocols. *Phys. Rev. Res.*, American Physical Society, v. 2, p. 013060, Jan 2020. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevResearch.2.013060>>. Citado na página 32.
- 52 OTSUBO, S.; ITO, S.; DECHANT, A.; SAGAWA, T. Estimating entropy production by machine learning of short-time fluctuating currents. *Phys. Rev. E*, American Physical Society, v. 101, p. 062106, Jun 2020. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.101.062106>>. Citado na página 32.
- 53 HASEGAWA, Y.; VU, T. V. Fluctuation theorem uncertainty relation. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 123, p. 110602, Sep 2019. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.123.110602>>. Citado na página 32.

- 54 LIU, K.; GONG, Z.; UEDA, M. Thermodynamic uncertainty relation for arbitrary initial states. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 125, p. 140602, Sep 2020. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.125.140602>>. Citado na página 32.
- 55 KOYUK, T.; SEIFERT, U. Thermodynamic uncertainty relation for time-dependent driving. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 125, p. 260604, Dec 2020. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.125.260604>>. Citado na página 32.
- 56 PAL, A.; REUVENI, S.; RAHAV, S. Thermodynamic uncertainty relation for first-passage times on markov chains. *Phys. Rev. Res.*, American Physical Society, v. 3, p. L032034, Aug 2021. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevResearch.3.L032034>>. Citado 4 vezes nas páginas 32, 33, 34 e 47.
- 57 BARATO, A. C.; SEIFERT, U. Thermodynamic uncertainty relation for biomolecular processes. *Physical review letters*, APS, v. 114, n. 15, p. 158101, 2015. Citado na página 32.
- 58 FOCK, V. Konfigurationsraum und zweite quantelung. *Zeitschrift für Physik*, Springer, v. 75, n. 9, p. 622–647, 1932. Citado na página 35.
- 59 SANTOS, F. A. N.; GADÊLHA, H.; GAFFNEY, E. A. Fock space, symbolic algebra, and analytical solutions for small stochastic systems. *Phys. Rev. E*, American Physical Society, v. 92, p. 062714, Dec 2015. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.92.062714>>. Citado 6 vezes nas páginas 35, 39, 40, 44, 60 e 68.
- 60 SOUZA, D. B. de; ARAÚJO, H. A.; DUARTE-FILHO, G. C.; GAFFNEY, E. A.; SANTOS, F. A.; RAPOSO, E. P. Fock-space approach to stochastic susceptible-infected-recovered models. *Physical Review E*, APS, v. 106, n. 1, p. 014136, 2022. Citado 3 vezes nas páginas 35, 82 e 84.
- 61 ARAÚJO, H.; LUKIN, M.; LUZ, M. da; VISWANATHAN, G.; SANTOS, F.; RAPOSO, E. Revisiting lévy flights on bounded domains: a fock space approach. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, IOP Publishing, v. 2020, n. 8, p. 083202, 2020. Citado na página 35.
- 62 NICOLAU, N.; ARAÚJO, H.; VISWANATHAN, G.; LUZ, M. da; RAPOSO, E. Mean first passage time and absorption probabilities of a lévy flier on a finite interval: discrete space and continuous limit via fock space approach. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, IOP Publishing, v. 54, n. 32, p. 325006, 2021. Citado na página 35.
- 63 NICOLÁU, N. d. S. Abordagem do espaço de fock para caminhadas aleatórias de lévy em um intervalo unidimensional: tempo médio de primeira passagem e probabilidades de absorção. Universidade Federal de Pernambuco, 2022. Citado 2 vezes nas páginas 38 e 39.
- 64 BAEZ, J. C.; BIAMONTE, J. Quantum techniques for stochastic mechanics. arXiv, 2012. Disponível em: <<https://arxiv.org/abs/1209.3632>>. Citado 4 vezes nas páginas 40, 42, 82 e 83.

- 65 MATTIS, D. C.; GLASSER, M. L. The uses of quantum field theory in diffusion-limited reactions. *Rev. Mod. Phys.*, American Physical Society, v. 70, p. 979–1001, Jul 1998. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.70.979>>. Citado na página 40.
- 66 NAPOLITANO, J.; SAKURAI, J. *Mecânica Quântica Moderna, tradução técnica: Silvio Renato Dahmen*. [S.l.]: Porto Alegre, 2013. Citado na página 40.
- 67 KNEBEL, J. Application of statistical field theory to reaction-diffusion problems. *University of Cambridge*, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 42.
- 68 GRIFFITHS, D.; QUÂNTICA, M. *2ª Edição*. [S.l.]: Editora Pearson Education, 2011. Citado na página 40.
- 69 BRESSLOFF, P. C.; NEWBY, J. M. Stochastic models of intracellular transport. *Rev. Mod. Phys.*, American Physical Society, v. 85, p. 135–196, Jan 2013. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.85.135>>. Citado na página 46.
- 70 KUMAR, A.; MAITY, H.; DUA, A. Parallel versus off-pathway michaelis–menten mechanism for single-enzyme kinetics of a fluctuating enzyme. *The Journal of Physical Chemistry B*, ACS Publications, v. 119, n. 27, p. 8490–8500, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 47 e 59.
- 71 SymPy Development Team. *Sympy*. 2023. Disponível em: <<https://www.sympy.org/pt/index.html>>. Acesso em: 09 de fevereiro de 2023. Citado na página 48.
- 72 SymPy Development Team. *Second quantization*. 2023. Disponível em: <<https://docs.sympy.org/latest/modules/physics/secondquant.html>>. Acesso em: 09 de fevereiro de 2023. Citado na página 48.
- 73 HIGHAM, N. J. The scaling and squaring method for the matrix exponential revisited. *SIAM J. Matrix Anal. Appl.*, Society for Industrial and Applied Mathematics, USA, v. 26, n. 4, p. 1179–1193, apr 2005. ISSN 0895-4798. Disponível em: <<https://doi.org/10.1137/04061101X>>. Citado 2 vezes nas páginas 49 e 113.
- 74 BROWN, A. J. Xxxvi.—enzyme action. *J. Chem. Soc., Trans.*, The Royal Society of Chemistry, v. 81, p. 373–388, 1902. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/CT9028100373>>. Citado na página 50.
- 75 THÉORIE générale de l'action de quelques diastases par Victor Henri [C. R. Acad. Sci. Paris 135 (1902) 916–919]. *Comptes Rendus Biologies*, v. 329, n. 1, p. 47–50, 2006. ISSN 1631-0691. Modélisation de systèmes complexes en agronomie et environnement. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S163106910500185X>>. Citado na página 50.
- 76 WILEY, H. Lois générales de l'action des diastases. *Journal of the American Chemical Society*, ACS Publications, v. 25, n. 7, p. 780–782, 1903. Citado na página 50.
- 77 CORNISH-BOWDEN, A. *Fundamentals of enzyme kinetics*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 50 e 51.
- 78 MICHAELIS, L.; MENTEN, M. L. *et al.* Die kinetik der invertinwirkung. *Biochem. z.*, Berlin, v. 49, n. 333-369, p. 352, 1913. Citado na página 50.

- 79 ÉRDI, P.; LENTE, G. *Stochastic chemical kinetics*. [S.l.]: Springer, 2016. v. 1. Citado na página 52.
- 80 LEHNINGER, A.; NELSON, D. L.; COX, MICHEL M. *Princípios de Bioquímica. 6^a Edição*. Porto Alegre: Artmed, 2014. Citado 5 vezes nas páginas 52, 56, 57, 58 e 59.
- 81 LINEWEAVER, H.; BURK, D. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American Chemical Society*, v. 56, n. 3, p. 658–666, 1934. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja01318a036>>. Citado na página 52.
- 82 BISSWANGER, H. *Enzyme kinetics: principles and methods*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 53, 58 e 74.
- 83 WEGSCHEIDER, R. Über simultane gleichgewichte und die beziehungen zwischen thermodynamik und reaktionskinetik homogener systeme. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, v. 39U, n. 1, p. 257–303, 1902. Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/zpch-1902-3919>>. Citado na página 54.
- 84 CLELAND, W. Partition analysis and concept of net rate constants as tools in enzyme kinetics. *Biochemistry*, ACS Publications, v. 14, n. 14, p. 3220–3224, 1975. Citado na página 59.
- 85 MURRAY, J. D. *Mathematical biology: I. An introduction*. [S.l.]: Springer, 2002. Citado na página 68.
- 86 GRAUNT, J. *Natural and political observations made upon the bills of mortality*. [S.l.]: Johns Hopkins Press, 1939. Citado na página 82.
- 87 BERNOULLI, D. Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l’inoculation pour la prévenir. *Histoire de l’Acad., Roy. Sci.(Paris) avec Mem, Des Math. And Phis., Mem*, p. 1–45, 1760. Citado na página 82.
- 88 ROSS, R. *The prevention of malaria*. [S.l.]: John Murray, 1911. Citado na página 82.
- 89 KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, The Royal Society London, v. 115, n. 772, p. 700–721, 1927. Citado na página 82.
- 90 BASNARKOV, L. Seair epidemic spreading model of covid-19. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 142, p. 110394, 2021. Citado na página 82.
- 91 COOPER, I.; MONDAL, A.; ANTONOPOULOS, C. G. A sir model assumption for the spread of covid-19 in different communities. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 139, p. 110057, 2020. Citado na página 82.
- 92 CHEN, Y.-C.; LU, P.-E.; CHANG, C.-S.; LIU, T.-H. A time-dependent sir model for covid-19 with undetectable infected persons. *Ieee transactions on network science and engineering*, IEEE, v. 7, n. 4, p. 3279–3294, 2020. Citado na página 82.
- 93 KUDRYASHOV, N. A.; CHMYKHOV, M. A.; VIGDOROWITSCH, M. Analytical features of the sir model and their applications to covid-19. *Applied Mathematical Modelling*, Elsevier, v. 90, p. 466–473, 2021. Citado na página 82.

- 94 MODELING COVID-19 scenarios for the United States. *Nature medicine*, Nature Publishing Group US New York, v. 27, n. 1, p. 94–105, 2021. Citado na página 82.
- 95 CIUFOLINI, I.; PAOLOZZI, A. Mathematical prediction of the time evolution of the covid-19 pandemic in italy by a gauss error function and monte carlo simulations. *The European Physical Journal Plus*, Springer Berlin Heidelberg, v. 135, n. 4, p. 355, 2020. Citado na página 82.
- 96 XIE, G. A novel monte carlo simulation procedure for modelling covid-19 spread over time. *Scientific reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 10, n. 1, p. 13120, 2020. Citado na página 82.
- 97 BABAEI, A.; JAFARI, H.; BANIHASHEMI, S.; AHMADI, M. Mathematical analysis of a stochastic model for spread of coronavirus. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 145, p. 110788, 2021. Citado na página 82.
- 98 BABAEI, A.; JAFARI, H.; BANIHASHEMI, S.; AHMADI, M. A stochastic mathematical model for covid-19 according to different age groups. *Applied and Computational Mathematics*, p. 140–159, 2021. Citado na página 82.
- 99 HE, S.; TANG, S.; RONG, L. *et al.* A discrete stochastic model of the covid-19 outbreak: Forecast and control. *Math. Biosci. Eng.*, v. 17, n. 4, p. 2792–2804, 2020. Citado na página 82.
- 100 NISHIURA, H.; LINTON, N. M.; AKHMETZHANOV, A. R. Serial interval of novel coronavirus (covid-19) infections. *International journal of infectious diseases*, Elsevier, v. 93, p. 284–286, 2020. Citado na página 82.
- 101 MCGOUGH, S. F.; JOHANSSON, M. A.; LIPSITCH, M.; MENZIES, N. A. Nowcasting by bayesian smoothing: A flexible, generalizable model for real-time epidemic tracking. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 16, n. 4, p. e1007735, 2020. Citado na página 82.
- 102 PETRI, C. A. Kommunikation mit automaten. 1962. Citado na página 82.
- 103 CARVALHO, A. M. de S. *Stochastic-Python*. 2022. Disponível em: <<https://github.com/ArthurCarvalho-Physics/Stochastic-Python>>. Citado 2 vezes nas páginas 111 e 113.

Apêndices

APÊNDICE A – O cálculo de $\exp(-Ht)$

Este apêndice tem como objetivo mostrar o desenvolvimento algébrico até chegar a expressão $\exp(-Ht) = Q \exp(-J_H t) Q^{-1}$ que está presente em 3.1.2. Para determinarmos a matriz diagonal de uma matriz fazemos:

$$Q^{-1} H Q = J_H, \quad (\text{A.1})$$

onde Q é uma matriz coluna dos autovetores. Notamos que ao inverter essa expressão, teremos a matriz H em termos de sua diagonal, ou seja:

$$H = Q J_H Q^{-1}. \quad (\text{A.2})$$

Uma função exponencial pode ser escrita como uma série de Taylor,

$$\exp(x) = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \dots, \quad (\text{A.3})$$

quando o argumento dessa função é uma matriz, escrevemos a expansão como:

$$\exp(Ht) = I + Ht + \frac{(Ht)^2}{2!} + \dots, \quad (\text{A.4})$$

sabemos que ao fazer $Q J_H Q^{-1}$ obteremos H , logo:

$$\exp(-Ht) = \exp(-Q J_H Q^{-1} t) = I + (-Q J_H Q^{-1} t) + \frac{(-Q J_H Q^{-1} t)^2}{2!} + \dots, \quad (\text{A.5})$$

ou ainda:

$$\exp(-Ht) = Q \left[I + (-J_H t) + \frac{(-J_H t)^2}{2!} + \dots \right] Q^{-1}, \quad (\text{A.6})$$

note que a expressão dentro do colchete é exatamente a expansão de uma função exponencial, desse modo, temos:

$$\exp(-Ht) = Q \exp(-J_H t) Q^{-1}. \quad (\text{A.7})$$

APÊNDICE B – Correções feitas nos operadores do Sympy

Nesse trabalho foi utilizado a documentação da biblioteca `Sympy`. Trata-se de uma biblioteca em `Python` que oferece um pacote com operadores de segunda quantização. Entretanto essa ferramenta apresenta algumas limitações e divergências. Então nesse apêndice será apresentado os problemas e correções que foram feitas.

B.1 Divergências dos operadores

Nessa biblioteca os operadores aniquilação e criação apresentam a seguinte forma:

$$a |n\rangle = \sqrt{n} |n-1\rangle, \quad (\text{B.1})$$

$$a^\dagger |n\rangle = \sqrt{n+1} |n+1\rangle, \quad (\text{B.2})$$

entretanto nessa pesquisa utilizamos os operadores de segunda quantização com outra forma, sendo essa:

$$a |n\rangle = n |n-1\rangle, \quad (\text{B.3})$$

$$a^\dagger |n\rangle = |n+1\rangle. \quad (\text{B.4})$$

B.1.1 Operador aniquilação

O trecho do código original da biblioteca `Sympy` que descreve o operador aniquilação (B.1) é:

Listing B.1 – Trecho do código original em `Python` para o operador aniquilação

```
if not self.is_symbolic and isinstance(state, FockStateKet):
    element = self.state
    amp = sqrt(state[element])
    return amp*state.down(element)
```

No primeiro código vemos que na linha 3, a variável `amp` é a raiz quadrada do elemento. No código modificado, também linha 3, alteramos a variável `amp` retirando o elemento da raiz.

Listing B.2 – Trecho modificado do código original em `Python` para o operador aniquilação

```
if not self.is_symbolic and isinstance(state, FockStateKet):
    element = self.state
```

```
amp = state[element]
return amp*state.down(element)
```

B.1.2 Operador criação

Como vimos, as equações (B.2) e (B.4) divergem por uma raiz quadrada ($\sqrt{n+1}$), logo, precisamos apenas retirar essa expressão. No código original, a variável *amp* é igual a $\sqrt{n+1}$ e multiplica o estado (*ket*), como visto na linha 3 e 4 a seguir:

Listing B.3 – Trecho original do código em Python para o operador criação

```
if not self.is_symbolic and isinstance(state, FockStateKet):
    element = self.state
    amp = sqrt(state[element] + 1)
    return amp*state.up(element)
```

Para solucionar o problema, simplesmente alteramos a variável *amp* de $\sqrt{n+1}$ para 1, assim não teremos um termo multiplicando o estado (*ket*). Na linha 3, do código a seguir, temos essa modificação.

Listing B.4 – Trecho modificado do código original em Python para o operador criação

```
if not self.is_symbolic and isinstance(state, FockStateKet):
    element = self.state
    amp = 1
    return amp*state.up(element)
```

APÊNDICE C – Criação do operador número

O código original do Sympy não possui um operador número, quando havia a necessidade de utilizar esse operador, precisávamos aplicar o operador aniquilação em um sítio e logo em seguida aplicar um operador criação nesse mesmo sítio, como esse processo gerava um código mais extenso e maior gasto computacional, optamos por criar um operador número.

C.1 Criação do operador número

Como o código fonte do Sympy não possui o operador, todo o código que será apresentado aqui é novo. Esse trecho foi introduzido no código fonte do Sympy e assim pudemos utilizar o operador número de forma mais fácil e rápida no nosso trabalho.

Listing C.1 – Trecho do código em Python para a construção do operador número

```
class NumberBoson(BosonicOperator, Number):

    op_symbol = 'n'

    def _dagger_(self):
        return NumberBoson(self.state)

    def apply(self, state):

        if not self.is_symbolic and isinstance(state,
        FockStateKet):
            element = self.state
            amp = state[element]
            return amp*state
        else:
            return Mul(self, state)

    def __repr__(self):
        return "NumberBoson(%s)" % self.state
```

```
def _latex(self, printer):  
    return "n_{%s}" % self.state.name
```

Denominamos esse operador como n , e sempre que precisamos utilizar, apenas fazemos $n(0).apply(state)$, onde o 0 refere-se ao sítio que o operador atua e $state$ é o estado em que o operador vai ser aplicado.

APÊNDICE D – Aplicação de operadores em estados com número de ocupação $N > 1$

Um dos problemas enfrentados nesse trabalho foi que os operadores não funcionavam bem dado um estado em que o número de ocupação é maior que 1. A seguir, detalhamos o problema enfrentado e a solução que aplicamos.

D.1 O erro

Os operadores de segunda quantização do Sympy só funcionam se forem aplicados em um *ket*, que no Python deve ser escrito como:

Listing D.1 – Estado em python

```
BBket((1, 1, 1, 1))
```

aplicando o operador número, o resultado será:

Listing D.2 – Estado em python

```
n(0).apply(BBket((1, 1, 1, 1)))
BBket((1, 1, 1, 1))
```

qualquer outro operador funciona perfeitamente nesse estado.

No caso em que existe uma constante multiplicando o estado, não podemos aplicar os operadores, pois, o operador vai receber a constante e o estado, e como já dito, o operador só pode receber o estado. A seguir um exemplo:

Listing D.3 – Estado em python

```
B(0).apply(3*BBket((1, 1, 1, 1)))
3*AnnihilateBoson(0)*FockStateBosonKet((1, 1, 1, 1))
```

Como visto acima, a constante foi deslocada para a esquerda, porém, o operador não agiu sobre o estado.

Esse é um sério problema, pois, para estados em que temos ocupações maiores que 1, ao aplicarmos um operador no mesmo, teremos como resultado uma constante maior que 1 multiplicado o estado. Se quisermos aplicar um segundo operador nesse estado teremos esse problema exibido e conseqüentemente não poderemos prosseguir na obtenção das

quantidades desejadas, como por exemplo, elementos de matriz. Vamos supor a seguinte situação:

$$n(1).apply(n(0).apply(BBket((10, 5, 0, 0))))$$

ao aplicarmos o operador mais a direita vamos ter:

$$n(1).apply(10 * BBket((10, 5, 0, 0)))$$

note que agora temos uma constante multiplicando o estado, e como os operadores só conseguem agir sobre um “estado puro” não é possível obter um resultado. Esse problema gerou dificuldades nesse trabalho, já que situações como essa apareceram diversas vezes em nossos cálculos.

D.2 Solução

Como vimos, o operador que recebe um estado multiplicado por uma constante não funciona. Como forma de solucionar esse problema, criamos uma função que separa a constante do estado, e assim impomos que o operador em questão atue apenas sobre esse estado, ignorando a constante. Após o operador agir sobre o estado, pegamos a constante inicialmente separada e multiplicamos agora o resultado obtido após a aplicação do operador. Essa função foi introduzida no código fonte do **Sympy** e, assim, sempre que utilizamos os operadores, essa função é executada e evita a ocorrência desse erro.

A seguir o código utilizado:

Listing D.4 – Função criada para separar possíveis constantes multiplicando o estado.

```
def Est(x):
    op = x
    if len(op.args)==1:
        c = 1
        s = op

    elif len(op.args)==0:
        c = 0
        s = op

    else:
        c, s = op.args[0], op.args[1]

    return c, s
```

Agora vamos expor novamente o código do operador número, porém, já com a utilização dessa função desenvolvida:

Listing D.5 – Código do operador número utilizando a função.

```
class NumberBoson(BosonicOperator, Number):

    op_symbol = 'n'

    def _dagger_(self):
        return NumberBoson(self.state)

    def apply(self, state):

        C, state = Est(state)

        if not self.is_symbolic and isinstance(state,
        FockStateKet):
            element = self.state
            amp = state[element]
            return C*amp*state
        else:
            return Mul(self, state)

    def __repr__(self):
        return "NumberBoson(%s)" % self.state

    def _latex(self, printer):
        return "n_{%s}" % self.state.name
```

note a função foi invocada na linha 10, e nesse ponto, ela separa a constante do estado, atribuindo esses dois as variáveis C e $state$. As linhas seguintes são iguais ao código mostrado anteriormente, a diferença ocorre na linha 15, pois, percebe-se que agora C está multiplicando o resultado. Ou seja, separamos a constante, aplicamos o operador e em seguida multiplicamos de volta a constante.

APÊNDICE E – Código para obter as médias

O código desenvolvido e utilizado nesse trabalho é muito extenso, desse modo, é impossível apresentá-lo. Então, o objetivo desse apêndice será explicar, na forma de fluxograma, os trechos mais importantes do algoritmo, e ao final do mesmo, será introduzido um *QR code* [103] que direcionará os interessados a página do *GitHub* que contém o código por completo.

No fluxograma abaixo, podemos ver exatamente o que o nosso algoritmo se propõe a fazer, claramente, em alguns trechos é necessário realizar breves esclarecimentos. O código inicia com a importação das bibliotecas necessárias, a seguir demonstramos o trecho do código referente a essa importação.

Listing E.1 – Bibliotecas utilizadas.

```

from sympy.physics.secondquant_stochastic import B, Bd, BKet,
BBra, KroneckerDelta, n

from sympy import *

import sympy

import numpy as np

import matplotlib.pyplot as plt

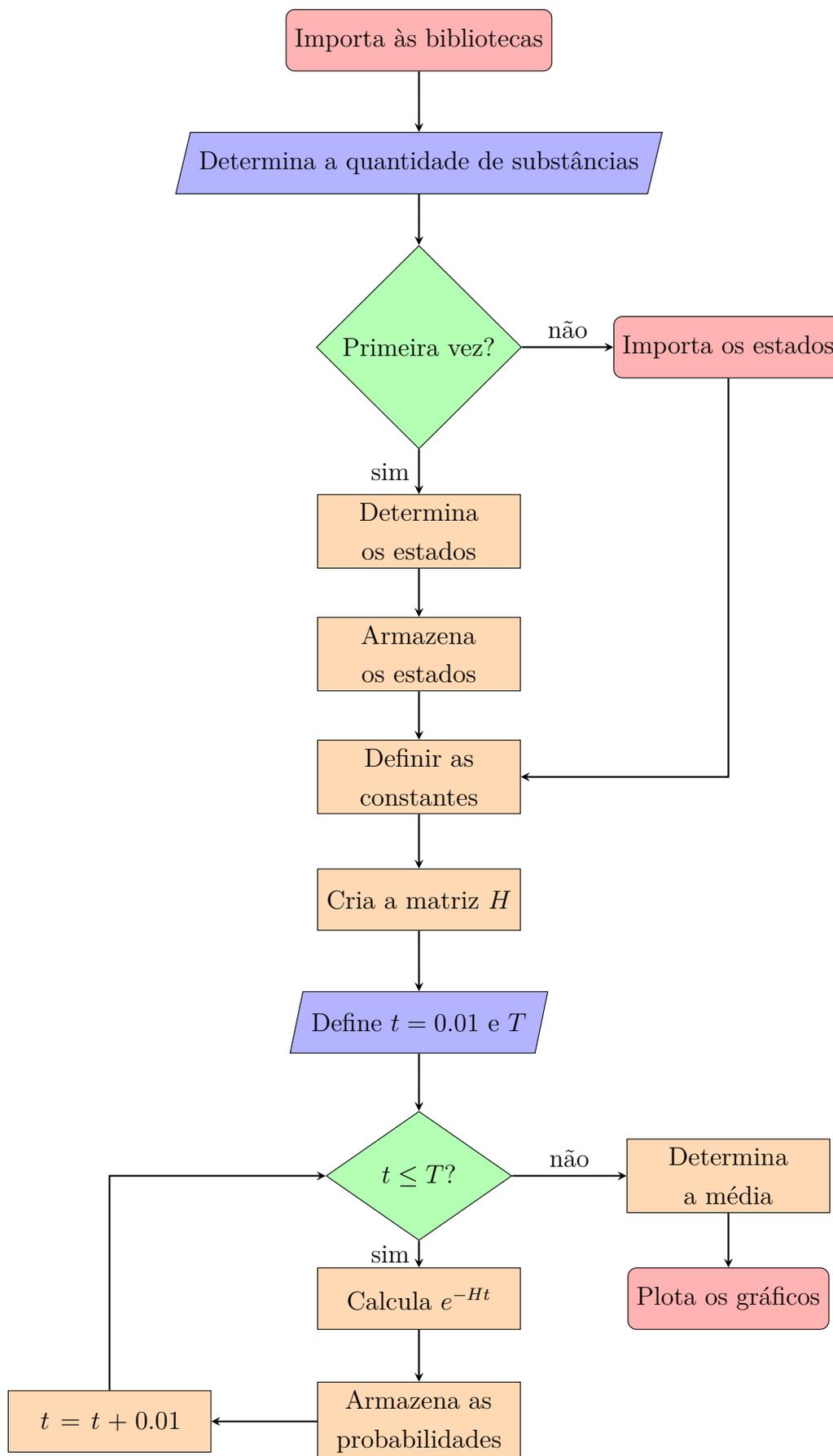
from scipy.linalg import expm

from random import *

from collections import Counter

```

Um destaque especial para `from sympy.physics.secondquant_stochastic`. Essa é a biblioteca do SymPy que foi alterada para eliminar os problemas já abordados nos apêndices anteriores.



O trecho seguinte, é focado em determinar todos os estados possíveis para uma dada quantidade de substâncias S , E e I . Nesse ponto são utilizadas as leis de conservação já apresentadas nesse trabalho. Destaca-se a possibilidade de salvar esses estados, para que em futuras implementações do código, possamos importar esses estados e poupar tempo computacional.

O próximo trecho importante, é concentrado na construção da matriz H . Nesse ponto aplicamos o quase hamiltoniano nas configurações já encontradas e construímos H . Ressalta-se que as linhas referentes ao quase hamiltoniano são muito extensas e não podemos introduzir aqui. Após ter obtido H vamos calcular $\exp(-Ht)$, utilizamos um laço de repetição, onde definimos um valor máximo T do tempo. E para cada valor de t calculamos a exponencial matricial, aqui utilizamos o código `expm()`, uma ferramenta muito eficaz da biblioteca `SciPy`, esse comando utiliza o método de Higham [73], baseado no método de escalonamento e quadratura, para calcular numericamente a matriz exponencial. Para cada calculo da exponencial, obtemos as probabilidades de ocupação de cada substâncias, e armazenamos em listas. Tendo posse dessas grandezas, podemos plotar os gráficos utilizando o `Matplotlib`.

Os trechos destacados acima, são os que consideramos mais relevantes e destacamos aqui. Os trechos restantes, tratam-se de programação básica em `Python`, e estará no código completo que pode ser acessado pelo *QR code* abaixo ou pelo link:



Figura 45 – Esse *QR code* dá acesso ao código completo no GitHub [103].