

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Exatas
Programa de Pós-Graduação em Física

Gustavo Henrique da Silva

**EXPLORANDO A DINÂMICA ESTOCÁSTICA DOS EFEITOS ALOSTÉRICOS
DA HEMOGLOBINA**

Belo Horizonte
2024

Gustavo Henrique da Silva

**EXPLORANDO A DINÂMICA ESTOCÁSTICA DOS EFEITOS ALOSTÉRICOS
DA HEMOGLOBINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Lucas Lages Wardil

Belo Horizonte
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S586e Silva, Gustavo Henrique da.
Explorando a dinâmica estocástica dos efeitos alostéricos da hemoglobina /
Gustavo Henrique da Silva. – 2024.
66 f. : il.

Orientador: Lucas Lages Wardil.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Física.
Bibliografia: f. 57-61.

1. Probabilidade, Teorias. 2. Processo estocástico. 3. Hemoglobina. I.
Título. II. Wardil, Lucas Lages. III. Universidade Federal de Minas Gerais,
Departamento de Física.

CDU – 519.21 (043)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

A presente dissertação, intitulada “**Explorando a Dinâmica Estocástica dos Efeitos Alostéricos da Hemoglobina**”, de autoria de **GUSTAVO HENRIQUE DA SILVA**, submetida à Comissão Examinadora, abaixo-assinada, foi aprovada para obtenção do grau de **MESTRE EM FÍSICA** em vinte e sete de maio de 2024.

Belo Horizonte, 27 de maio de 2024.

Prof. Lucas Lages Wardil
Orientador do aluno
Departamento de Física/UFMG

Prof. Emmanuel Araújo Pereira
Departamento de Física/UFMG

Prof. Lucas Álvares da Silva Mol
Departamento de Física/UFMG



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Lages Wardil, Professor do Magistério Superior**, em 03/07/2024, às 14:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Emmanuel Araujo Pereira, Membro de comissão**, em 04/07/2024, às 10:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Alvares da Silva Mol, Professor do Magistério Superior**, em 05/07/2024, às 14:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3345649** e o código CRC **AD10168A**.

Agradecimentos

Primeiramente quero começar dizendo que a vida é um florescer de fatos que evoluem aleatoriamente no tempo. Dentre multi-possíveis caminhos, cada ação, erro, acerto, suspiro, de certa forma fez que minha jornada chegasse até a física estatística. Sempre tive uma paixão pelo cosmos e citando Carl Sagan "*Somos feitos de poeira de estrelas. Nós somos uma maneira de o cosmos se autoconhecer*" e quando eu discutia com meus colegas de escola sobre a *magia* por detrás dos conceitos que regem a imensidão do universo, os mesmos me consideravam "viajado nas ideias". Porém o tempo evoluiu e meio que por acaso, eu descobri a beleza da aleatoriedade e uma paixão ascendeu em meu âmago. E aqui estou eu, desenvolvendo um trabalho sobre a aleatoriedade. Sendo assim meu primeiro agradecimento é pra *aleatoriedade*, que não é algo físico, palpável, porém é um trem misterioso, abstrato, gostoso como um *pãozin de queijo com cafézin* e puramente fascinante. Este é um agradecimento que talvez seja sem sentido para os leitores, porém para mim faz total sentido. Afinal eventos aleatórios fizeram que eu estive aqui.

Quero agradecer ao meu ORIENTADOR Lucas Wardil. Foi um orientador excelente, não tenho palavras para descrever toda paciência, atenção e companheirismo. É um pesquisador e educador ao qual tenho grande admiração.

Aos amigos que fiz na UFMG: Joaõzinho, Pedrão, Teus, Will, Vitão, Lucas Santos (primo), Bárbara Vae, Vitinho e Douglas. Amigos de Mister Rock, de risadas na sala 3080, Caronas e Congresso em Ouro Preto. Quero agradecer aos meus professores Gerson e Marianna da Universidade Federal de Uberlândia pelos conselhos que eu trouxe comigo no Mestrado. Por fim, agradecer às pessoas mais importantes ao longo da minha vida, a minha família: minha mãe Alessandra e meu pai Walter, minhas irmãs Clarissa e Gabriela. Um agradecimento mais que especial pra Emy, minha namorada, companheira e amiga, que sempre me deu apoio, conselhos, carinhos e que dividi *pistacchio*, risadas e sonhos durante esta jornada.

Agradeço também as agências de pesquisa FAPEMIG, CNPq e CAPES, em especial a CAPES por financiar a minha bolsa de pesquisa.

Resumo

Os processos estocásticos constituem uma área fundamental na teoria da probabilidade e têm uma vasta gama de aplicações em diversas disciplinas, desde a física e a economia até a engenharia e as ciências biológicas. Esta dissertação de mestrado visa fornecer uma visão abrangente sobre os processos estocásticos, abordando aspectos teóricos e a modelagem de um dos modelos de cooperatividade da hemoglobina, o modelo sequencial de 5 estados.

No capítulo 1 iniciamos com uma revisão dos conceitos fundamentais de probabilidade e processos estocásticos como uma extensão natural desse campo, destacando sua importância na representação e compreensão de sistemas que evoluem de forma aleatória no tempo. A modelagem estocástica é discutida em um certo grau de detalhes, apresentando técnicas para a construção de modelos probabilísticos.

No capítulo 3 discutimos brevemente a equação mestra para um sistema de nascimento e morte, e daí estendemos o conceito para reações químicas. O estudo da equação mestra química foi baseado no trabalho de Jahnke T. and Huisinga W., no qual eles estudaram soluções gerais para reações monomoleculares. Usamos a solução, que é dada pela convolução das distribuições de Poisson com distribuições Multinomiais, para estudar o processo de ligação de oxigênio na hemoglobina.

No capítulo 4 descrevemos a hemoglobina e seu funcionamento e apresentamos, brevemente, os três modelos atualmente aceitos para descrever a cooperatividade da hemoglobina.

Para finalizar a dissertação, no capítulo 5 construímos a solução analítica da CME para dois sistemas que descrevem a cooperatividade da hemoglobina: modelo de dois estados e o modelo de 5 estados de Adair. No modelo de dois estados considera-se que a hemoglobina ou está totalmente ligada ao oxigênio ou totalmente desligada. No modelo de 5 estados a hemoglobina encontra-se inicialmente com todas suas subunidades sem oxigênio e tem as subunidades dpreenchidas até que todas as subunidades estejam ligadas ao oxigênio.

Palavras-chave: teoria da probabilidade, processos estocásticos, modelagem probabilística, cooperatividade da hemoglobina.

Abstract

Stochastic processes constitute a fundamental area in probability theory and have a wide range of applications in diverse disciplines, from physics and economics to engineering and biological sciences. This master's thesis aims to provide a comprehensive view of stochastic processes, covering theoretical aspects and the modeling of one of the hemoglobin cooperativity models, the sequential model of 5 states.

In chapter 1 we began with a review of the fundamental concepts of probability and subsequently introduced the definition of *stochastic processes* as a natural extension of this field, highlighting its importance in representing and understanding systems that evolve randomly over time. Stochastic modeling is discussed in a certain degree of detail, presenting techniques for building probabilistic models.

In chapter 3 we briefly discussed the master equation for a system of birth and death, and then extended the concept to chemical reactions. To complement the study of the chemical master equation (CME) we based ourselves on the work of Jahnke T. and Huisinga W., in which they studied general solutions for CME for monomolecular reactions. Based on this work, we show that the solution is given by the convolution of *Poisson* distributions with *Multinomial* distributions.

The 4 chapter was important for introducing a perspective on hemoglobin and its functioning, in addition to addressing relevant biochemical concepts. The three currently accepted models to describe hemoglobin cooperativity were briefly discussed.

To conclude the dissertation, in chapter 5 we built the CME analytical solution for two systems that describe the cooperativity of hemoglobin: two-state model and the Adair model. In the two-state model we considered that hemoglobin was either completely bound to oxygen or completely disconnected. In the Adair model, also known as the 5 states model, it is the base model of the study. Where hemoglobin has all its subunits without oxygen, after a probability transition one subunit is filled and thus has all subunits linked to oxygen.

Keywords: probability theory, stochastic processes, probabilistic modeling, hemoglobin cooperativity,

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
2	PROCESSOS ESTOCÁSTICOS	15
2.1	Conceitos de Probabilidade	15
2.2	Variáveis Aleatórias	18
2.3	Processos estocástico markovianos	20
2.4	Equação de Chapman-Kolmogorov	22
2.4.1	Equação diferencial de Chapman-Kolmogorov	22
2.4.1.1	Equação Mestra	23
2.4.1.2	Equação de Liouville	24
2.4.1.3	Equação de Fokker-Planck	25
2.4.1.4	Equação mestra de Liouville	26
3	EQUAÇÃO MESTRA QUÍMICA	27
3.1	Equação mestra para um sistema de Nascimento e Morte	27
3.1.1	Equação de taxa	29
3.2	Equação mestra química	30
3.2.1	Solução da equação mestra química para um sistema monomolecular	30
3.2.2	Limitações da CME	38
4	A HEMOGLOBINA	41
4.1	Cooperatividade da ligação do oxigênio com a hemoglobina	42
5	ANALISANDO OS MODELOS DE COOPERATIVIDADE	47
5.1	Modelo sequencial de dois estados	47
5.2	Modelo esquema de Adair ou sequencial de cinco estados	51
5.2.1	Caso em que $k^+ = 1$ e $k^- = 0$	53
5.2.2	Caso em que $k^+ = k^- = 1$	57
6	CONCLUSÃO	61
7	APÊNDICE A	63
8	APÊNDICE B	65
	REFERÊNCIAS	69

1 Introdução

"Corpos em movimento, o universo em expansão (...)
Novos horizontes se não for isso, o que será?"

Humberto Gessinger

Os processos estocásticos são representações matemáticas de sistemas cuja evolução temporal é caracterizada pela presença intrínseca de aleatoriedade e incerteza. Em contraposição aos processos determinísticos, nos quais a trajetória futura do sistema é totalmente determinada pelas condições iniciais, os processos estocásticos incorporam um componente de imprevisibilidade, refletindo a natureza probabilística inerente a diversos fenômenos do mundo real.

Formalmente dizemos que um processo estocástico envolve a especificação de uma família de variáveis aleatórias, onde cada variável aleatória representa o estado do sistema em um determinado ponto no tempo. Suponha que tenhamos uma sequência de tempos t_0, t_1, \dots, t_i e um espaço Ω contendo todos os possíveis estados do sistema. Então, um processo estocástico é uma coleção de variáveis aleatórias $\{X_t : t \in T\}$, onde T é o conjunto que contém os valores de tempos possíveis.

Um dos exemplos de processos estocásticos existentes mais simples é ***Random Walk***, que modela o movimento de uma entidade em um espaço, onde cada passo subsequente é tomado de forma aleatória, podendo seguir diferentes direções com probabilidades associadas. Existe também o ***Processo de Poisson***, cuja a ocorrência de eventos ao longo do tempo são caracterizados pela independência e pela taxa constante de ocorrência. As ***Cadeias de Markov*** representam sistemas que transitam entre estados, com as transições dependentes apenas do estado atual, desconsiderando estados anteriores. Outro processo importante de citar é os ***Movimento Browniano***, que modelam a trajetória de uma partícula em movimento contínuo e aleatório, sendo frequentemente aplicados em estudos de fenômenos físicos. Os processos estocásticos se tornaram fundamentais para a modelagem de fenômenos complexos e dinâmicos e têm ocupado um papel central nas diversas áreas do conhecimento. Esta dissertação se propõe a explorar, analisar e compreender os fundamentos desses processos. Em um mundo caracterizado por incertezas inerentes, a compreensão dos processos estocásticos torna-se crucial para desvendar padrões, prever comportamentos e fornecer *insights* valiosos.

Nesta dissertação, usaremos modelos baseados em processos estocásticos para

estudar o fenômeno de cooperatividade que surge no processo de ligação do oxigênio à hemoglobina. A hemoglobina é uma molécula complexa que consiste em quatro subunidades globulares, cada uma contendo um grupo heme que possui um átomo de ferro susceptível a se ligar a uma molécula de oxigênio. A característica distintiva da hemoglobina é sua capacidade de modificar sua afinidade pelo oxigênio à medida que mais moléculas de oxigênio se ligam. Esse fenômeno é conhecido como cooperatividade. No modelo de cooperatividade, a ideia é que, à medida que uma molécula de oxigênio se liga a uma subunidade de hemoglobina, ocorre uma mudança conformacional tal que a hemoglobina se torna mais propensa a se ligar ao oxigênio criando um efeito de amplificação. Da mesma forma, à medida que o oxigênio é liberado, as subunidades restantes têm uma menor afinidade, facilitando a liberação subsequente de oxigênio.

O fio condutor entre a teoria de processos estocásticos e o modelo de cooperatividade se dará através da análise da equação mestra química. A equação mestra fornece uma formulação matemática que descreve a evolução temporal das distribuições de probabilidade da hemoglobina estar com zero, um, dois, três ou quatro subunidades ligadas ao oxigênio. Essa ferramenta é particularmente pertinente em situações onde a estocasticidade desempenha um papel determinante, como por exemplo em reações químicas, onde flutuações estocásticas podem ter um impacto significativo. O estudo da equação mestra química oferece uma visão aprofundada dos fenômenos que regem transformações químicas em sistemas não determinísticos. A justificativa subjacente a este tema de pesquisa reside na aplicação de métodos fundamentados da teoria de processos estocásticos considerando que a cooperatividade possui uma dinâmica influenciada pela natureza intrínseca e aleatória dos elementos constituintes do processo.

2 Processos estocásticos

"There are times when all the
world's asleep, the questions run
too deep for such a simple man"

The logical song - Supertramp

Um processo estocástico é um modelo matemático utilizado para descrever a evolução temporal de um sistema que muda aleatoriamente ao longo do tempo. Ele é caracterizado por uma sequência de variáveis aleatórias, que representam as diferentes observações ou estados que o sistema pode assumir ao longo do tempo. Essas variáveis aleatórias são dependentes do tempo e geralmente são descritas por uma distribuição de probabilidade. O termo “estocástico” refere-se à aleatoriedade inerente ao processo, o que significa que o resultado futuro não pode ser completamente determinado com base no conhecimento do estado atual do sistema. Processos estocásticos são amplamente utilizados em diversas áreas, como finanças, engenharia, física, biologia, entre outras.

2.1 Conceitos de Probabilidade

Eventos aleatórios serão os objetos de estudo ao longo dessa dissertação. Portanto, a primeira pergunta é: "o que é um evento aleatório?". Essa pergunta está intimamente ligada à compreensão de experimentos aleatórios os quais, basicamente, são experimentos cujos resultados não podem ser previstos com total certeza antes da realização do experimento, podendo apenas serem atribuídas probabilidades a cada resultado¹. Por exemplo, se lançarmos um dado de seis faces, não viciado, é impossível afirmar com absoluta certeza qual face cairá para cima. O conjunto de todos os resultados que podem ser obtidos ao se realizar um experimento aleatório é definido como espaço amostral Ω .

Definição 1 (Evento). *Seja Ω o espaço amostral do experimento. Então todo subconjunto $A \subset \Omega$ é denominado como evento. Se $A = \Omega$ dizemos que A é um **evento certo**, se $A = \emptyset$ é dito que A é um **evento impossível**. Seja $\omega \in \Omega$, o evento $\{\omega\}$ é dito **evento elementar**.*

No exemplo do lançamento do dado, o espaço amostral é definido como $\Omega = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$. Um evento A pode ser do tipo "observar um número par", isto é, A é o subconjunto $\{2, 4, 6\}$. Vale ressaltar que, neste exemplo, fizemos uma identificação intuitiva entre os

¹ Pode-se atribuir a certos evento uma probabilidade igual a um. Porém, nesse caso a qualificação de “provável” é meramente formal.

números das faces do dado e os resultados elementares do experimento. Portanto, dizer que o resultado observado é 2 significa dizer que a face do dado em que está inscrito o número 2 está virada para cima. Em um lançamento de moeda podemos, por exemplo, associar o número 1 à face cara e -1 à face coroa. A relação entre o número e o resultado do experimento é arbitrária e pode ser formalizada, como veremos, pelo conceito de variável aleatória.

A partir da definição de eventos, é interessante responder à seguinte pergunta: é possível associar alguma medida a um subconjunto A de Ω de modo que essa medida expresse o quão provável é um elemento de A ser observado no experimento? A resposta intuitiva baseia-se na noção de resultados equiprováveis. Se Ω contém uma quantidade finita de elementos, então a probabilidade do evento A ser observado é proporcional à quantidade de elementos em A :

$$\mathbb{P}(A) = \frac{\# \text{ de eventos favoráveis}}{\# \text{ eventos possíveis}}. \quad (2.1)$$

No exemplo do lançamento de dados, se A representa o evento “sair um número par”, então teríamos

$$\mathbb{P}(A) = \frac{3}{6}. \quad (2.2)$$

Um experimento mais interessante seria o de selecionar aleatoriamente um ponto no círculo unitário de raio 1, onde $\Omega = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : x^2 + y^2 \leq 1\}$. Note que Ω possui infinitos pontos². Portanto, não podemos “contar” a quantidade total de pontos no conjunto e usar a definição 2.1. Ao invés dessa estratégia, podemos usar a noção de resultados equiprováveis da seguinte forma: dois eventos A_1, A_2 serão equiprováveis, isto é, $\mathbb{P}(A_1) = \mathbb{P}(A_2)$ se, e somente se, possuírem a mesma área. Então, se $A \subset \Omega$ estiver bem definido³, a probabilidade de A é dada por

$$\mathbb{P}(A) = \frac{\text{Área de } A}{\text{Área de } \Omega}. \quad (2.3)$$

Essa maneira de atribuir a probabilidade é conhecida como **interpretação geométrica da probabilidade**. Portanto, como estamos estudando eventos cuja previsão só é possível probabilisticamente, vale a seguinte definição:

Definição 2 (Evento aleatório). *Um evento A associado a uma probabilidade é definido como evento aleatório.*

Curiosamente, uma análise matemática rigorosa dos eventos mostra que não são todos os subconjuntos de Ω aos quais podem ser atribuídas uma probabilidade. Porém, tais

² Esse é um conjunto não enumerável. Um conjunto é enumerável se for possível definir uma bijeção entre o conjunto e os números naturais

³ Rigorosamente, A deve ser um elemento da σ -álgebra associada a Ω

conjuntos são construções matemáticas muito sofisticadas, sendo o conjunto de Vitali [1] o exemplo canônico⁴. A coleção dos eventos aos quais podem ser atribuídas probabilidades \mathcal{F} são os que satisfazem as seguintes propriedades:

- a_1 : $\Omega \in \mathcal{F}$
- a_2 : Se $A \in \mathcal{F}$, então $A^c \in \mathcal{F}$
- a_3 : Se $A_i \in \mathcal{F}$, então $\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i \in \mathcal{F}$

Uma coleção de subconjuntos com essas propriedades é chamado de σ -álgebra de eventos. No exemplo do lançamento de dados, onde $\Omega = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$, a σ -álgebra \mathcal{F} é composta por todos os subconjuntos de Ω , tendo, portanto, 2^6 elementos. As propriedades da σ -álgebra possuem interpretação intuitiva. No exemplo do lançamento de dados, a propriedade a_2 diz que, se definirmos A como sendo o evento “observar um número par”, então observar um número ímpar, que é o complementar do subconjunto dos números pares, é também um evento aleatório. Formalizar esse tipo de propriedade pode parecer um excesso de zelo. Porém, essas formalizações são necessárias para se analisar matematicamente alguns modelos mais sofisticados.

Estamos, agora, em condições de formalizar a noção do quão provável é um evento. Essa atribuição é feita através de uma medida de probabilidade. Primeiramente, ao se dizer “a probabilidade de em evento A é tanto” é preciso garantir que A seja um evento ao qual se pode atribuir probabilidade, em outras palavras, que A pertence à σ -álgebra \mathcal{F} . Nas aplicações em física e biologia, raramente precisamos nos preocupar muito com isso. A medida de probabilidade deve satisfazer as seguintes propriedades:

Definição 3. *Seja $\mathbb{P} : \mathcal{F} \rightarrow [0, 1]$ uma função mensurável⁵. Ela será uma **medida de probabilidade** se, e somente se, satisfazer os **axiomas de Kolmogorov**:*

1. *A medida de probabilidade é normalizada, ou seja, $\mathbb{P}(\Omega) = 1$;*
2. *Para qualquer evento $A \in \mathcal{F}$ existe um número $\mathbb{P}(A) \geq 0$ que é a probabilidade de ocorrência de A ;*
3. *Sejam A_i, A_j conjuntos disjuntos dois a dois: $A_i \cap A_j = \emptyset$ para $i \neq j$; então \mathbb{P} é uma medida aditiva contável*

$$\mathbb{P} \left(\bigcup_{n=1}^{\infty} A_n \right) = \sum_{n=1}^{\infty} \mathbb{P}(A_n) \quad (2.4)$$

com $n = 1, 2, 3, \dots$

⁴ O conjunto de Vitali é um conjunto de números reais tal que qualquer número real é a soma de um único elemento dele e um único número racional.

⁵ Foje do escopo no presente trabalho definir o que seja uma função mensurável

Essas propriedades são bastante intuitivas. No exemplo do lançamento de dados, a terceira propriedade diz que a probabilidade de sair o número 1 ou o número 2 é igual à soma da probabilidade de sair cada um desses eventos separadamente, ou seja, é igual a $1/6 + 1/6$.

Antes de encerrar esta seção introdutória, é importante apresentar o conceito de dependência de probabilidades:

Definição 4. *Dois subconjuntos $A, B \in \mathcal{F}$ são ditos independentes se*

$$\mathbb{P}(A \cap B) = \mathbb{P}(A) \mathbb{P}(B)$$

e

Definição 5 (Probabilidade condicional). *Sejam $A, B \in \mathcal{F}$, a probabilidade de A ocorrer dado que B ocorreu é*

$$\mathbb{P}(A|B) = \frac{\mathbb{P}(A \cap B)}{\mathbb{P}(B)} .$$

Finalmente, podemos dar a definição do que seja um modelo probabilístico. Afinal, ao modelarmos sistemas físicos pode-se tanto optar por modelos determinísticos como por modelos probabilísticos. Por exemplo, para se analisar o movimento de queda livre de uma partícula, a segunda lei de Newton nos dá as equações determinísticas de movimento. Porém, se o movimento se der dentro de um fluido, pode ser interessante incluir no movimento forças aleatórias, como no movimento Browniano. Portanto, formalmente:

Definição 6. *A tripla $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ é chamado de espaço de probabilidade sobre o qual modelos probabilísticos podem ser definidos.*

2.2 Variáveis Aleatórias

Uma variável aleatória é uma função matemática que associa valores numéricos a resultados de um experimento aleatório. Os valores numéricos que uma variável aleatória pode assumir correspondem aos possíveis resultados de um experimento, e cada valor é associado a uma probabilidade de ocorrência. Por exemplo, no experimento de lançamento de uma moeda, podemos definir uma variável aleatória que assume o valor -1 se sair cara e 1 se sair coroa. A probabilidade da variável aleatória assumir cada um desses valores pode ser calculada com base nas propriedades da moeda e nas condições do experimento. Por exemplo, se a moeda for “justa”, a probabilidade da variável ser igual a 1 é 0.5 , que é o mesmo valor da probabilidade da variável ser igual a -1 . De uma maneira informal⁶, podemos definir:

⁶ A definição rigorosa envolve o conceito de mensurabilidade [2, 3].

Definição 7. *Uma variável aleatória X é uma função $X : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$*

No exemplo do lançamento de uma moeda poderíamos definir a variável aleatória X como $X(\text{"cara"}) = -1$ e $X(\text{"coroa"}) = 1$. No exemplo do lançamento de dado, poderíamos definir a variável aleatória como

$$X(\text{"face pintada com o número } k\text{"}) = k.$$

Os modelos físicos que estudaremos envolvem processos que acontecem ao longo do tempo. Por exemplo, considerando uma quantidade inicial de átomo radioativos, podemos definir uma variável aleatória como sendo a quantidade de átomos no tempo t que ainda não decaíram. No caso do lançamento de uma moeda, podemos repetir o lançamento n vezes e definir uma variável aleatória como sendo o resultado do lançamento na n -ésima vez. Processos como esses são chamados de processos estocásticos:

Definição 8. *Um processo estocástico é uma coleção parametrizada de variáveis aleatórias $\{X_t\}_{t \in T}$ definida num espaço de probabilidade (Ω, F, P) e assumindo valores em \mathbb{R}^n*

Em geral o parâmetro t representa o tempo. O parâmetro t pode ser discreto, por exemplo $T = \mathbb{N}$, ou contínuo, por exemplo $T = [0, +\infty)$.

O processo estocástico representado por X_t pode ser interpretado de duas formas. Se fixarmos um valor de t , então X_t é uma variável aleatória. Por exemplo, no caso do lançamento da moeda, X_2 é a variável aleatória que representa o resultado do segundo lançamento. Por outro lado, se considerarmos uma sequência de eventos elementares indexada por t , então X_t pode ser interpretado como uma função de t , sendo a função um objeto matemático aleatório. Por exemplo, se o processo for definido como o lançamento consecutivo de dez moedas, uma a cada segundo, então o resultado de uma sequência de dez lançamentos define uma função X_t , sendo X_1 o resultado do primeiro lançamento, X_2 e assim por diante. Porém, se uma nova sequência for executada, a função X_t poderá ser diferente.

Na teoria de probabilidade, o padrão é representar a variável aleatória por uma letra maiúscula e os resultados particulares do experimento por letras minúsculas. Por exemplo, na sequência de lançamento de 10 moedas, o processo estocástico é a coleção de variáveis aleatórias $\{X_1, X_2, \dots, X_{10}\}$. Por outro lado, uma realização específica desse processo estocástico é uma sequência específica de números $\{x_1, x_2, \dots, x_{10}\}$. A sequência x_1, x_2, \dots, x_{10} é chamada de **caminho amostral**.

2.3 Processos estocástico markovianos

Nós podemos medir os valores x_1, x_2, \dots de um processo estocástico X_t nos tempos t_1, t_2, \dots de modo que a probabilidade de se observar esses valores é dada por

$$p(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots). \quad (2.5)$$

Essa função descreve o sistema completamente, pois é possível determinar a probabilidade de qualquer sequência em qualquer tempo. Em termos dessas probabilidade é possível definir as probabilidades condicionais:

$$p(x_1, t_1, x_2, t_2; \dots | y_1, \tau_1; y_2, \tau_2, \dots) = \frac{p(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots; y_1, \tau_1, y_2, \tau_2; \dots)}{p(y_1, \tau_1; y_2, \tau_2; \dots)} \quad (2.6)$$

onde é usual assumir

$$t_1 \geq t_2 \geq t_3 \geq \dots \tau_1 \geq \tau_2 \geq \dots \quad (2.7)$$

Essa equação determina como os eventos futuros dependem probabilisticamente dos eventos passados. Um **processo de Markov** é um processo em que a probabilidade condicional é determinada somente pelo valor mais recente da variável:

$$p(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots | y_1, \tau_1; y_2, \tau_2, \dots) = p(x_1, t_1, x_2, t_2; \dots | y_1, \tau_1). \quad (2.8)$$

Pode-se mostrar que para um processo de Markov vale

$$p(x_1, t_1; x_2, t_2; x_3, t_3; \dots; x_n, t_n) = p(x_1, t_1 | x_2, t_2) p(x_2, t_2 | x_3, t_3) \dots p(x_{n-1}, t_{n-1} | x_n, t_n) p(x_n, t_n). \quad (2.9)$$

Essa equação possui uma interpretação intuitiva. Para exemplificar, suponha um processo estocástico $\{X_1, X_2, \dots\}$ em que cada uma das variáveis aleatórias X_t assume valores em um conjunto finito $\{a_1, a_2, \dots, a_N\}$. Para simplificar, podemos identificar o número a_i ao índice i . Assim, podemos dizer que as variáveis aleatórias assumem valores no espaço $\{1, 2, \dots, N\}$. Se as probabilidades $p(x_i, t | x_{i+1}, t + 1)$ não dependerem do tempo, podemos definir $p_{ij} = p(x_t = i | x_{t+1} = j)$ como sendo a probabilidade do processo estocástico ir de i para j em um passo de tempo. Assim, se soubermos a probabilidade em um tempo inicial t_n , basta conhecer as probabilidade condicionais do tipo $p_{i,j}$ para se obter a probabilidade $p(x_1; x_2; x_3; \dots; x_n)$. Essas probabilidades condicionais são chamadas de **probabilidade de transição**.

Um exemplo de processo de Markov bastante importante em física e biologia é o passeio aleatório simples. Para definir esse processo, primeiro precisamos definir uma variável X que assume valores 1 ou -1 com probabilidade p e $1 - p$, respectivamente. Em seguida, precisamos definir uma coleção de variáveis que é composta por “cópias” dessa variável X . A noção de cópia é formalizada através do conceito de variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas. Uma variável X_1 é cópia de X se o resultado

de ambas estiver regido pelas mesmas probabilidades e se o resultado de uma não depende do resultado da outra. Portanto, seja X_1, X_2, \dots um processo estocástico definido por variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas tais que

$$\mathbb{P}(X_t = 1) = p \quad \text{e} \quad \mathbb{P}(X_t = -1) = 1 - p$$

Em outras palavras, todas as variáveis X_t são “cópias” de X . Definamos a seguinte variável aleatória:

$$S_n = S_0 + \sum_{t=1}^n X_t .$$

O processo estocástico $\{S_n, n \geq 0\}$ é chamado passeio aleatório simples assimétrico. O caso particular em que $p = 1/2$ é chamada de passeio aleatório simples simétrico. Nas figuras abaixo foram plotadas algumas realizações do passeio aleatório simétrico e para o passeio aleatório assimétrico. Esses resultados foram obtidos usando simulação computacional.

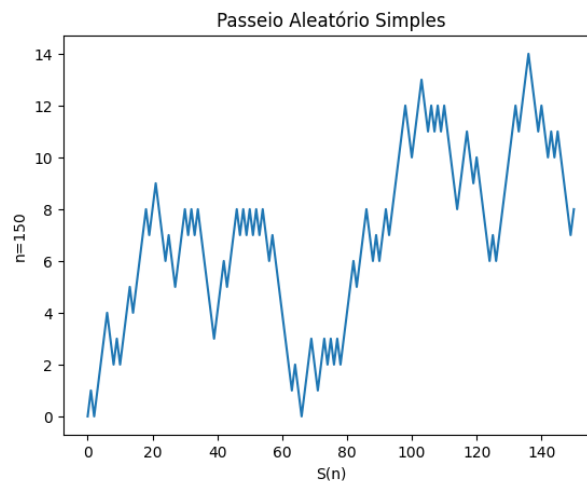


Figura 1 – Passeio aleatório simétrico

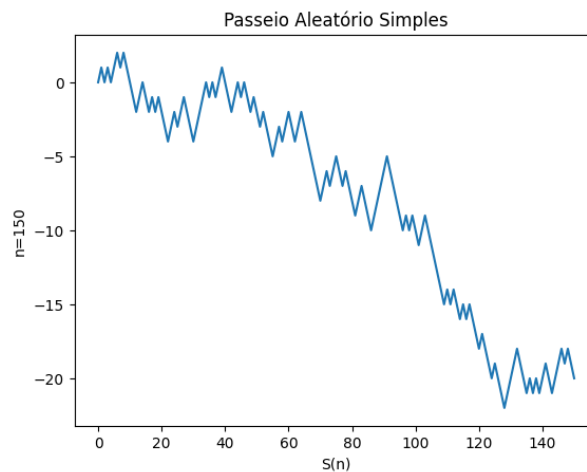


Figura 2 – Passeio aleatório assimétrico com $\mathbb{P}(-1) = 0.6$ e $\mathbb{P}(+1) = 0.4$

2.4 Equação de Chapman-Kolmogorov

Um processo de Markov obedece a uma condição de consistência, que relaciona as probabilidades condicionais $p(x_i, t_i | x_j, t_j)$ entre si. Para ver isso, note que

$$p(x_1, t_1 | x_3, t_3) = \int dx_2 p(x_1, t_1 | x_2, t_2; x_3, t_3) p(x_2, t_2 | x_3, t_3). \quad (2.10)$$

Essa equação pode ser demonstrada de forma rigorosa, mas sua validade é intuitiva. Consideremos três tempos distintos: $t_3 < t_2 < t_1$. A probabilidade de se observar x_1 em t_1 dado que observamos x_3 em t_3 é igual à soma (integral) da probabilidade de se observar x_1 em t_1 , x_2 em t_2 e x_3 em t_3 levando em consideração todos os valores que x_2 pode assumir. Usando a propriedade de Markov, que diz que $p(x_1, t_1 | x_2, t_2; x_3, t_3)$ não depende de t_3 , obtemos a **equação de Chapman-Kolmogorov**:

$$p(x_1, t_1 | x_3, t_3) = \int dx_2 p(x_1, t_1 | x_2, t_2) p(x_2, t_2 | x_3, t_3) \quad (2.11)$$

A equação de Chapman-Kolmogorov é uma equação fundamental em processos estocásticos, pois descreve a evolução temporal das probabilidades de transição entre estados em um sistema estocástico.

2.4.1 Equação diferencial de Chapman-Kolmogorov

Geralmente estamos familiarizados com o estudo de processos estocásticos em tempos discretos, sendo assim eventuais problemas matemáticos ligados à continuidade de X_t em relação a t não precisam ser colocados em pauta. Porém, para descrevermos a evolução temporal de um sistema, pode ser necessário tratar o t como um parâmetro contínuo. Um caminho amostral de um processo de Markov é uma função contínua de t , se para qualquer $\epsilon > 0$ tivermos

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|x-z|>\epsilon} dx p(x, t + \Delta t | z, t) = 0 \quad (2.12)$$

Isso significa que a probabilidade de uma posição final x estar a uma distância finita de z vai a zero mais rápido do que Δt quando Δt vai a zero.

Sob determinadas condições, a equação de Chapman-Kolmogorov pode ser transformada em uma equação diferencial, servindo como uma descrição de um processo geral de Markov. Nosso objetivo é derivar, a partir da equação de Chapman-Kolmogorov, uma versão diferencial da mesma, chamada de equação diferencial de Chapman-Kolmogorov. Essa equação nos permitirá descrever a evolução temporal de $p(\mathbf{x}, t)$, possibilitando modelar a dinâmica do processo estocástico.

Para facilitar a leitura da presente dissertação, vamos enunciar a equação diferencial de Chapman Kolmogorov diretamente, deixando a demonstração o apêndice. Porém, antes

vamos definir algumas expressões:

$$\begin{aligned}
 & (i) \lim_{\Delta t \rightarrow 0} p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{z}, t) / \Delta t = W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t), \\
 & \text{uniformemente em } \mathbf{x}, \mathbf{z} \text{ e } t \text{ para } |\mathbf{x} - \mathbf{z}| \geq \epsilon \\
 & (ii) \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|x-z| < \epsilon} d\mathbf{x} (x_i - z_i) p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{z}, t) = A_i(\mathbf{z}, t) + O(\epsilon) \\
 & (iii) \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|x-z| < \epsilon} d\mathbf{x} (x_i - z_i)(x_j - z_j) p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{z}, t) = B_{ij}(\mathbf{z}, t) + O(\epsilon)
 \end{aligned}$$

Se o termo $W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t)$ for não nulo, isso indica que o processo estocástico pula de um valor para o outro de forma descontínua no tempo. Se o termo $A_i(\mathbf{z}, t)$ for não nulo, isso indica que o processo está caminhando em alguma direção, pois “ $|x_i - z_i|/\Delta t$ ” é uma velocidade finita. Esse termo é chamado de termo de arraste. Finalmente, se e o termo $B_{ij}(\mathbf{z}, t)$ for não nulo, isso indica que há um processo difusivo, relacionado a uma dispersão dos valores do processo estocástico ao longo do tempo. Isso pode ser visto se analisarmos $B_{ii}(\mathbf{z}, t)$, que mede o valor médio de $(x_i - z_i)^2$. Como esse termo é positivo, uma valor médio não nulo significa que há dispersão. Usando esses termos, podemos enunciar a equação diferencial de Chapman-Kolmogorov:

Proposição 1. *Definindo $p(\mathbf{x}, t) = p(\mathbf{x}, t | \mathbf{x}', t')$, então a distribuição de probabilidade de um processo de Markov pode ser representada por*

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = & - \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} [A_i(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} [B_{ij}(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] \\
 & + \int_S d\mathbf{z} [W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t) p(\mathbf{z}, t) - W(\mathbf{z} | \mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] . \quad (2.13)
 \end{aligned}$$

A equação diferencial acima é linear e descreve a dinâmica da distribuição de probabilidade $p(\mathbf{x}, t | \mathbf{x}', t')$ evoluindo no tempo a partir de uma distribuição inicial de probabilidade. O interessante da equação diferencial de Chapman-Kolmogorov é que dependendo do sistemas de interesse físico, podemos definir algumas condições que vão possibilitar especificar os coeficientes $A_i(\mathbf{x}, t)$, $B_{ij}(\mathbf{x}, t)$ e $W(\mathbf{z} | \mathbf{x}, t)$ tais que se torna possível obter quatro tipos de equações associadas: *equação determinística de Liouville*, *equação mestra*, *equação de Fokker-Planck* e a *equação mestra de Liouville* [4–6].

2.4.1.1 Equação Mestra

Se o único termo não nulo for o termo relacionado aos saltos, teremos a chamada equação mestra:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = \int_S d\mathbf{z} [W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t) p(\mathbf{z}, t) - W(\mathbf{z} | \mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] , \quad (2.14)$$

que descreve um processo markoviano de salto, cujos os caminhos traçados (os saltos) são descontínuos [7]. A equação mestra é um sistema de equações diferenciais em t , ou seja, são equações diferenciais acopladas e em muitos casos existe uma complexidade alta em torno das equações acarretando uma dificuldade resolver a equação mestra, mas veremos que existem abordagens que nos permitem estudá-la, em especial nos casos onde N é grande [8]. Na próxima sessão faremos uma abordagem mais detalhada em torno da equação mestra química.

2.4.1.2 Equação de Liouville

A primeira interpretação que faremos será quando não há probabilidade de salto e nem um processo difusivo associado $W(\mathbf{z}|\mathbf{x}, t) = B_{ij}(\mathbf{x}, t) = 0$. Então a equação diferencial de Chapman-Kolmogorov assume a forma

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = - \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} [A_i(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)], \quad (2.15)$$

que também é conhecida como *equação de Liouville*.

$$\frac{d}{dt} p(\mathbf{x}, t) = A(\mathbf{x}, t) \quad (2.16)$$

A equação de Liouville aparece frequentemente na mecânica clássica e descreve a trajetória de uma partícula num movimento puramente determinístico, pois o único termo presente é o termo de arraste. Suponha que a trajetória $\mathbf{x}(\mathbf{y}, t) = \mathbf{y}$ e dada a condição inicial $P(\mathbf{z}, t'|\mathbf{y}, t') = \delta(\mathbf{z} - \mathbf{x}(\mathbf{y}, t'))$. Portanto por substituição direta na equação de Liouville podemos escrever

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) &= - \sum_i \frac{\partial}{\partial z_i} [A_i(\mathbf{z}, t) \delta(\mathbf{z} - \mathbf{x}(\mathbf{y}, t))] \\ &= - \sum_i \left[A_i(\mathbf{z}, t) \frac{\partial}{\partial z_i} \delta(\mathbf{z} - \mathbf{x}(\mathbf{y}, t)) \right] \end{aligned} \quad (2.17)$$

Por outro lado, resolvendo o lado esquerdo

$$\frac{\partial}{\partial t} \delta(\mathbf{z} - \mathbf{x}(\mathbf{y}, t)) = - \sum_i \frac{\partial}{\partial z_i} \delta(\mathbf{z} - \mathbf{x}(\mathbf{y}, t)) \frac{dx_i(\mathbf{y}, t)}{dt}. \quad (2.18)$$

Ao compararmos 2.17 e 2.18 notamos que

$$\frac{dx_i(\mathbf{y}, t)}{dt} = A(\mathbf{x}, t). \quad (2.19)$$

Logo a trajetória da partícula for bem definida em \mathbf{y} em t' . Resolvendo esta EDO é possível saber sua trajetória a medida que o sistema evolui.

2.4.1.3 Equação de Fokker-Planck

Se não houver saltos, temos a equação de Fokker-Planck:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = - \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} [A_i(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} [B_{ij}(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] . \quad (2.20)$$

A equação de Fokker-Planck (FPE) descreve a evolução temporal de uma distribuição de probabilidade [9] levando em consideração as forças determinísticas que afetam o sistema, bem como um processo difusivo, ou seja, as flutuações estocásticas [10–12]. Além disso, mesmo para um processo em que há saltos descrita por uma equação mestra, geralmente podemos realizar uma expansão difusiva da equação mestra [13] e obter uma equação de Fokker-Planck associada [14, 15].

Uma observação interessante é que a equação de Fokker Planck pode ser associada a uma equação de continuidade com variáveis probabilísticas

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = - \frac{\partial}{\partial t} J(\mathbf{x}, t). \quad (2.21)$$

Aqui, $J(\mathbf{x}, t)$ é definido como a densidade de corrente de probabilidade

$$J(\mathbf{x}, t) = A(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t) - \frac{\partial}{\partial t} B(\mathbf{x}, t) P(\mathbf{x}, t). \quad (2.22)$$

De forma geral a equação da continuidade é escrita da seguinte forma

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = - \frac{\partial}{\partial t} [A(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] + \frac{\partial^2}{\partial t^2} B(\mathbf{x}, t) P(\mathbf{x}, t). \quad (2.23)$$

Para um sistema que não possua *drift* $A(\mathbf{x}, t) = 0$ e que $B(\mathbf{x}, t) = \eta$ sujeito a condição inicial $p(\mathbf{x}_0, t_0) = \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)$

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = \frac{\partial^2}{\partial t^2} B(\mathbf{x}, t) P(\mathbf{x}, t). \quad (2.24)$$

Cuja solução é uma distribuição Gaussiana

$$p(\mathbf{x}, t | \mathbf{x}_0, t_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\eta(t-t_0)}} \exp\left\{-\frac{(\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^2}{2\eta(t-t_0)}\right\}. \quad (2.25)$$

Existe uma outra maneira de analisar a equação mestra que é através da expansão de Kramers-Moyal. Ela pode ser considerada uma forma alternativa para encontrar as equações de Liouville a de Fokker Planck.

Definição 9 (Expansão de Kramers-Moyal). *A expansão de Kramers-Moyal consiste em expandir a equação mestra em série de potência em torno de um parâmetro x' pequeno, obtendo*

$$\frac{\partial P(x, t | x_0, t_0)}{\partial t} = \sum_{m=1}^{\infty} \frac{(-1)^m}{m!} \frac{\partial^m}{\partial x^m} [\mathcal{D}_m(x, t) P(x, t | x_0, t_0)] . \quad (2.26)$$

A Expansão de Kramers-Moyal é basicamente um expansão em série de Taylor, onde o coeficiente

$$\begin{aligned} \mathcal{D}_m &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{\Omega} dx (x - x')^m P(x, t + \Delta t | x', t) \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \mathbb{E}[(x - x')^m | x', t] \end{aligned} \quad (2.27)$$

está relacionado com os n -iésimos momentos estatísticos. Para $m = 1$ recuperamos a equação 2.15 e quando $m = 2$ recuperamos a equação 2.20.

No apêndice B tem uma construção da expansão de Kramers-Moyal considerando a equação mestra para um processo de dois estados, o mesmo que foi analisado no capítulo 5.

2.4.1.4 Equação mestra de Liouville

Por fim, o último caso é o que apenas a matriz de difusão $B(\mathbf{x}, t)$ é nula. Portanto

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, t) = - \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} [A_i(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] + \int_S dz [W(\mathbf{x}|\mathbf{z}, \mathbf{t}) \mathbf{p}(\mathbf{z}, \mathbf{t}) - W(\mathbf{z}|\mathbf{x}) \mathbf{p}(\mathbf{x}, \mathbf{t})]. \quad (2.28)$$

Essa equação é conhecida como *equação mestra de Liouville*. O artigo [16] aborda a equação mestra de Liouville para um sistema quântico aberto, pois segundo os autores, no espaço de Hilbert, existe uma equação mestra de Liouville que governa a dinâmica da distribuição de probabilidade das funções de onda aleatórias. Também argumentam que esta equação produz exatamente a equação mestra quântica para a matriz de densidade reduzida.

3 Equação mestra química

"The night sky once ruled my
imagination, now I turn the
dials with careful calculation"

Venus - Sleeping at last

A equação mestra descreve a variação temporal de um conjunto de probabilidades de popular diferentes estados em um sistema, levando em consideração os processos de transição entre esses estados [17]. Processos de salto referem-se às transições rápidas entre os estados do sistema, em contraste com os processos mais lentos e contínuos. Esses saltos podem ocorrer em escalas de tempo muito menores do que os processos de relaxamento, permitindo que o sistema passe rapidamente de um estado para outro. Esses processos são especialmente relevantes em sistemas com múltiplos estados discretos, como redes de reações químicas, sistemas biológicos com diferentes conformações ou sistemas de comunicação com múltiplos canais [18].

3.1 Equação mestra para um sistema de Nascimento e Morte

O processo de nascimento e morte pode representar diversos fenômenos, de uma população de bactérias a uma amostra de átomos radioativos. Todos esses exemplos podem ser modelados como uma população de indivíduos, cuja quantidade no tempo t é representada por um processo estocástico X_t . O processo X_t assume valores inteiros não-negativos e o tempo é um parâmetro contínuo. O tipo mais simples de processo de nascimento e morte é aquele em que somente um indivíduo morre ou nasce por vez, isto é, não há nascimento e morte simultâneo de mais de um indivíduo. Portanto, há somente dois tipos de transição:

$$x \rightarrow x + 1 \text{ a uma taxa } W(x + 1|x, t) \quad (3.1)$$

$$x \rightarrow x - 1 \text{ a uma taxa } W(x - 1|x, t) \quad (3.2)$$

Essas taxas podem ser escritas de uma forma mais conveniente na forma

$$W(x|x', t) = t^+(x)\delta_{x,x'+1} - t^-(x)\delta_{x,x'-1}. \quad (3.3)$$

Assim, a equação mestra fica na forma

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \int_S dx' [t^+(x')\delta_{x,x'+1}P(x', t) - t^-(x')\delta_{x,x'-1}P(x', t) \quad (3.4)$$

$$-t^+(x)\delta_{x',x+1}P(x, t) + t^-(x)\delta_{x',x-1}P(x, t)]. \quad (3.5)$$

Quando integramos em dx' a função delta irá atuar em x' de acordo com o princípio da ortogonalidade. Daí a equação acima se resume a:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = t^+(x-1)P(x-1, t) + t^-(x+1)P(x+1, t) - [t^+(x) + t^-(x)]P(x, t) . \quad (3.6)$$

Em geral, não há uma método universal para se resolver equações mestras. Vamos, aqui, analisar somente a solução no estado estacionário [19, 20]. É conveniente definir

$$J(x) = t^-(x)P_s(x) - t^+(x-1)P_s(x-1).$$

A solução estacionária é solução de

$$J(x+1) - J(x) = 0.$$

Como não pode haver um número negativo de indivíduos na população, devemos ter as seguintes condições satisfeitas:

1. $t^-(0) = 0$ pois a probabilidade de morte é nula se não houver nenhum indivíduo na população;
2. $P(x, t|x', t') = 0$ para $x < 0$ ou $x' < 0$

Essas duas condições implicam que $J(0) = 0$, pois

$$J(0) = t^-(0)P_s(0) - t^-(-1)P_s(-1) = 0.$$

Somando termos do tipo $J(x+1) - J(x)$, que são iguais a zero, para vários valores de x , temos

$$0 = \sum_{z=0}^{x-1} [J(z+1) - J(z)]$$

Como essa é uma soma telescópica, temos

$$0 = \sum_{z=0}^{x-1} [J(z+1) - J(z)] = J(x) - J(0)$$

Como $J(0) = 0$, temos $J(x) = 0$ e, portanto,

$$P_s(x) = \frac{t^+(x-1)}{t^-(x)} P_s(x-1).$$

Resolvendo recursivamente:

$$P_s(x) = P_s(0) \prod_{z=1}^x \frac{t^+(z-1)}{t^-(z)}.$$

Note que $P_s(0)$ pode ser obtido através da condição de normalização:

$$P_s(0) = \left(1 + \prod_{l=1}^{x=x'-k} \frac{t^-(l-1)}{t^+(l)} \right)^{-1} . \quad (3.7)$$

3.1.1 Equação de taxa

O valor médio (esperança) de X é dado por

$$\mathbb{E}[X_t] = \sum xP(x, t|x', t').$$

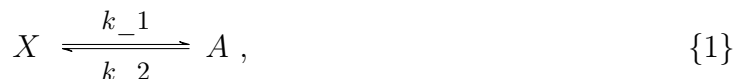
Queremos saber como $\mathbb{E}[X_t]$ varia ao longo do tempo, ou seja, sua taxa de variação. Derivando em relação ao tempo

$$\begin{aligned} \partial_t \mathbb{E}[x_t] &= \partial_t \sum_{x=0}^{\infty} xP(x, t|x', t') = \sum_{x=0}^{\infty} x \partial_t P(x, t|x', t') \\ &= \sum_{x=0}^{\infty} x \{t^+(x-1)P(x-1, t) + t^-(x+1)P(x+1, t) - [t^+(x) + t^-(x)]P(x, t)\} \\ &= \sum_{x=0}^{\infty} \{t^+(x) - t^-(x)\}P(x, t|x', t') \\ &= \mathbb{E}[t^+(x_t)] - \mathbb{E}[t^-(x_t)] \end{aligned} \quad (3.8)$$

A equação determinística correspondente pode ser obtida se desprezarmos as flutuações em torno do valor médio:

$$\frac{dx}{dt} = t^+(x) - t^-(x).$$

Vamos agora analisar um exemplo específico de processo de nascimento e morte, a reação química:



onde A é um valor fixo de concentração de alguma substância. Assumindo que as taxas de reação [21] são dadas por

$$t^+(x) = k_2 a \quad (3.9)$$

$$t^-(x) = k_1 x \quad (3.10)$$

a equação mestra é dada por

$$\partial_t P(x, t) = k_2 a P(x-1, t) + k_1 (x+1)P(x+1, t) - (k_1 x + k_2 a)P(x, t). \quad (3.11)$$

A solução da equação mestra dessa reação simples pode ser obtida via método de funções geradora. Porém, como não iremos aplicar esse método no presente trabalho, limitamo-nos a apresentar a solução final:

$$P(x, t|N, 0) = \exp \left[-\frac{k_2 a}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) \right] \sum_{r=0}^x \frac{N!}{r!(N-r)!(x-r)!} \left(\frac{k_2 a}{k_1} \right)^{x-r} (1 - e^{-k_1 t})^{N+x-2r} e^{-k_1 t r}. \quad (3.12)$$

Obviamente não é tão simples chegar nesta solução. Mas vale ressaltar que o caminho para se chegar a solução é com o uso de uma técnica de equações diferenciais parciais (EDP) conhecida como *método das características* [19, 22], cuja finalidade é encontrar curvas cuja EDP se reduz, a partir de uma mudança de coordenadas, em uma EDO.

3.2 Equação mestra química

A equação mestra química, também conhecida como *Chemical Master Equation (CME)*, descreve a taxa de variação das concentrações de reagentes e produtos ao longo do tempo. Ela é formulada com base nas etapas elementares da reação, que são as reações individuais que ocorrem em uma sequência para converter os reagentes em produtos. Essas etapas elementares são representadas por equações químicas balanceadas, nas quais os coeficientes estequiométricos refletem a proporção em que as espécies reagem.

Uma vez que a equação mestra química é estabelecida, é possível derivar informações importantes, como a ordem da reação, a constante de velocidade e os mecanismos reacionais. Além disso, a equação mestra química também é útil na previsão do comportamento cinético em diferentes condições experimentais, como variação de temperatura, pressão ou concentração.

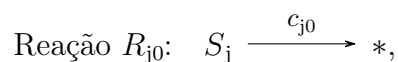
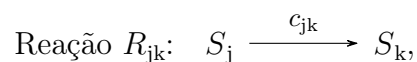
Neste capítulo iremos discutir a solução analítica da equação mestra química baseada no artigo [23], o qual se propõe a resolver um caso específico de reações químicas: reações monomoleculares. Uma reação monomolecular refere-se a um tipo de reação química em que apenas uma molécula participa da etapa limitante ou determinante da velocidade da reação.

3.2.1 Solução da equação mestra química para um sistema monomolecular

Considere um sistema com $n \in \mathbb{N}$ diferentes espécies de moléculas,

$$S_1, S_2, \dots, S_n,$$

sujeitas às seguintes reações



em que c_{jk} são as constantes das taxas de reação, cujo significado ficara mais claro logo adiante quando definirmos o conceito de propensidade da reação. Essas constantes são

não negativas e, em certos casos, podem ser dependentes do tempo. A primeira reação representa uma conversão, a segunda representa uma reação de produção a partir de uma fonte ou uma entrada do sistema e a última reação é de degradação ou saída do sistema. Por simplicidade, tomemos $c_{kk} = 0$.

Na abordagem tradicional a concentração $X(t)$ da substância S_k envolvida na reação química é a solução da equação determinística também conhecida como equação da taxa de reação [23]:

$$\frac{d}{dt}X_k(t) = c_{0k} + \sum_{j=1}^n c_{jk}X_j(t) + \sum_{j=0}^n c_{kj}x_k(t), \quad (3.13)$$

onde é possível obter uma equação que representa a evolução do vetor $\mathbf{x}(t)$

$$\frac{d}{dt}X(t) = A(t)X(t) + b(t). \quad (3.14)$$

Aqui $b(t) = (c_{01}(t), \dots, c_{0n}(t))^T \in \mathbb{R}^m$ e $A(t) \in \mathbb{R}^{m \times m}$ cujas entradas $a_{jk}(t) = c_{kj}(t)$ para qualquer $j \neq k \geq 1$ e os valores da diagonal são definidos por $a_{kk}(t) = -\sum_{j=0}^n c_{kj}(t)$.

As reações podem ser representadas em termos dos coeficientes estequiométricos, que indicam a quantidade de cada espécie e sua proporção na reação. Por exemplo, suponha que haja somente duas espécies S_1 e S_2 . A reação R_{12} pode ser escrita na forma

$$\nu_1 S_1 - \nu_2 S_2 = 0, \quad (3.15)$$

com $\nu_1 = 1$ e $\nu_2 = -1$ são os coeficientes estequiométricos. Coeficientes positivos indicam que a espécie é produto e negativo que é reagente [24]. Em notação vetorial, podemos definir o vetor estequiométrico $\vec{\nu}^{(12)} = (1, -1)$. No caso geral de n espécies, o vetor estequiométrico é definido como

$$\vec{\nu}^{(jk)} = \vec{\varepsilon}_k - \vec{\varepsilon}_j, \quad \vec{\nu}^{(0k)} = \vec{\varepsilon}_k, \quad \vec{\nu}^{(j0)} = -\vec{\varepsilon}_j$$

em que $\vec{\varepsilon}_k$ denota a k -ésima coluna da matriz identidade $n \times n$.

O sistema no tempo t é descrito pela quantidade de cada espécie presente. Portanto, o estado é descrito pelo vetor $X(t) = (X_1(t), \dots, X_n(t))$, cujas entradas são as variáveis aleatórias que representam a quantidade de cada espécie no tempo t [25]. Portanto, uma reação química R_{jk} modifica as quantidades de cada espécie da seguinte forma:

$$\vec{x} \rightarrow \vec{x} + \vec{\nu}^{(jk)}$$

Para simplificar a notação, vamos representar o vetor \vec{x} por x e o vetor $\vec{\nu}^{(jk)}$ por $\nu^{(jk)}$. Neste caso, as componentes do vetor serão identificadas pelos índices: x_j é a j -ésima componente do vetor x .

A probabilidade da reação R_{jk} acontecer num intervalo de tempo infinitesimal é dada pela propensidade α_{jk} da reação:

$$\alpha_{jk}(x, t) = \begin{cases} c_{jk}(t)x_j, & S_j \longrightarrow S_k \\ c_{0k}(t), & S_j \longrightarrow * \\ c_{j0}(t)x_j, & * \longrightarrow S_k \end{cases}, \quad (3.16)$$

O objetivo desse capítulo é encontrar uma formula explícita para a distribuição de probabilidade

$$P(t, x) = \mathbf{P}(X_1(t) = x_1, \dots, X_n(t) = x_n)$$

do vetor $\vec{X}(t)$. Por conveniência, define-se $P(t, \vec{x}) = 0$ para todo $\vec{x} \notin \mathbf{N}^n$. Essa distribuição é solução da **equação mestra química**:

$$\partial_t P(t, x) = \sum_{j=0}^n \sum_{k=0}^n [\alpha_{jk}(x - \nu^{jk}, t)P(x - \nu^{jk}, t) - \alpha_{jk}(x, t)P(x, t)]. \quad (3.17)$$

Abrindo a equação obtemos

$$\begin{aligned} \partial_t P(x, t) = & \underbrace{\sum_{k=1}^n c_{0k}(t)[P(x - \varepsilon_k, t) - P(x, t)]}_{\text{reação de produção de fonte}} + \underbrace{\sum_{k=1}^n c_{k0}(t)[(x_k + 1)P(x + \varepsilon_k) - x_k P(x, t)]}_{\text{reação de degradação}} \\ & + \underbrace{\sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n c_{jk}(t)[(x_j + 1)P(x + \varepsilon_j - \varepsilon_k) - x_j P(x, t)]}_{\text{reação de conversão}} \end{aligned} \quad (3.18)$$

Suponha que em $t = 0$ o número de moléculas está relacionado com uma distribuição de probabilidade $\mu(x)$, ou seja, $P(0, x) = \mu(x)$ para todo $x \in \mathbf{N}^n$. Como a CME é uma equação linear, podemos usar o princípio da superposição para obter a solução final como uma superposição de soluções com condição inicial dada por

$$P(0, x) = \delta_\xi(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x = \xi \\ 0, & \text{outros valores} \end{cases}, \quad (3.19)$$

onde $\delta_\xi(x)$ é o delta de Kronecker.

Para resolver 3.18 é necessário realizarmos algumas considerações. Descartando a possibilidade de ocorrer reações de produção de moléculas $R_{0k} : * \longrightarrow X_k$ é possível construir um sistema fechado, i.e., que não tenha influxo, mesmo que algumas moléculas possam deixar o sistema através das reações de degradação $R_{j0} : S_j \longrightarrow *$. O truque de tal abordagem é definir uma espécie fictícia S_* , tal que reações de degradação passam a ser reações de conversão $S_j \longrightarrow S_*$ e assim o número total de moléculas do sistema permanece constante. Aqui descarta-se uma possível reação do tipo $S_* \longrightarrow S_j$.

Proposição 2. *Considere um sistema de reação monomolecular que contenha $N \in \mathbb{N}$ moléculas e por hipótese $c_{0k} = 0 \forall k$. Se a distribuição inicial é a distribuição multinomial $P(x, t) = \mathcal{M}(x, N, p_0)$ para todo $p_0 \in [0, 1]^n$. Então a distribuição de probabilidade para $t > 0$ é dada pela distribuição multinomial*

$$\mathcal{M}(x, N, p(t)) = \begin{cases} N! \frac{(1-|p|)^{N-|x|}}{(N-|x|)!} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} & \text{se } |x| \leq N \forall x \in \mathbb{N}^n, \\ 0 & \text{outros valores} \end{cases} \quad (3.20)$$

donde o vetor $p(t)$ evolui de acordo com $\dot{p}(t) = A(t)p(t)$, com $p(0) = p_0$ e $A(t)$ a matriz das constantes de reação envolvendo conversão, isto é, $A_{ij} = c_{ij}$ para $j \neq k \geq 1$.

Demonstração. Para mostrar que de fato a proposição é verdadeira, começaremos observando como é o formato da derivada da distribuição multinomial no tempo. Por conveniência definiremos $q(t) = 1 - |p|$, $y = N - |x|$ e vamos adotar que $p(t) \equiv p$ e $q(t) \equiv q$ na equação 3.20, logo

$$\begin{aligned} \dot{\mathcal{M}}(x, N, p) &= \frac{d}{dt} \left(N! \frac{q^y}{y!} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} \right) = \frac{N!}{y!} \left[\prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} \frac{dq^y}{dt} + q^y \frac{d}{dt} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} \right] \\ &= \frac{N!}{y!} y q^{y-1} \dot{q} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} + \frac{N!}{y!} q^y \prod_k \frac{1}{x_k!} \{ \dot{p}_1 x_1 p_1^{x_1-1} [p_2^{x_2} \cdots p_n^{x_n}] \} + \\ &\quad + \cdots + \dot{p}_k x_n p_n^{x_n-1} [p_1^{x_1} \cdots p_{n-1}^{x_{n-1}}] \\ &+ \frac{N!}{y!} y q^{y-1} \dot{q} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} + \frac{N!}{y!} q^y \prod_k \frac{1}{x_k!} \left[x_1 p_1^{x_1-1} \dot{p}_1 \prod_{i=2}^n p_i^{x_i} + \cdots + x_n p_n^{x_n-1} \dot{p}_n \prod_{j=1}^{n-1} p_j^{x_j} \right] \\ &= \frac{N!}{y!} y q^{y-1} \dot{q} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} + \frac{N!}{y!} q^y \left[\frac{p_1^{x_1-1}}{(x_1-1)!} \dot{p}_1 \prod_{k=2}^n \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} + \cdots + \frac{p_n^{x_n-1}}{(x_n-1)!} \dot{p}_n \prod_{j \neq k} \frac{p_j^{x_j}}{x_j!} \right] \\ &= \frac{N!}{y!} y q^{y-1} \dot{q} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} + \frac{N!}{y!} q^y \left[\frac{p_1^{x_1-1}}{(x_1-1)!} \dot{p}_1 + \cdots + \frac{p_n^{x_n-1}}{(x_n-1)!} \dot{p}_n \right] \prod_{j \neq k} \frac{p_j^{x_j}}{x_j!} \\ &= \frac{N!}{y!} y q^{y-1} \dot{q} \prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} + \frac{N!}{y!} q^y \sum_{j=1}^n \frac{p_j^{x_j-1}}{(x_j-1)!} \dot{p}_n \prod_{j \neq k} \frac{p_k^{x_k}}{x_k!}. \end{aligned} \quad (3.21)$$

Os valores de \dot{p}_j e \dot{q} são obtidos a partir da equação 3.13. Considerando apenas as reações do tipo R_{ij} , teremos que $\dot{p}_j = \sum_{i=1}^n c_{ij} p_i - \sum_{i=0}^n c_{ji} p_j$. Derivando a relação $q = 1 - |p|$ temos de imediato $\dot{q} = -\dot{p}$. Podemos interpretar q como a probabilidade de alguma molécula deixar o sistema e podemos analisar via reações do tipo R_{i0} . Como $j = 0$, vamos temos $\dot{q} = \sum_{i=1}^n c_{i0} p_i$. Por fim, substituindo \dot{p}_j e \dot{q} em 3.21, temos

$$\dot{\mathcal{M}}(x, N, p) = \frac{N! q^{y-1}}{(y-1)!} \sum_{i=1}^n c_{i0} p_i \prod_{k=1}^n \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} + \frac{N! q^y}{y!} \sum_{j=1}^n \frac{p_j^{x_j-1}}{(y-1)!} \left(\sum_{i=1}^n c_{ij} p_i - \sum_{i=0}^n c_{ji} p_j \right) \prod_{k \neq j} \frac{p_k^{x_k}}{x_k!},$$

escrevendo $\prod_k \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} = \prod_{k \neq i} \frac{p_k^{x_k} p_i^{x_i}}{x_k! x_i!} = \frac{(x_i+1)p_i^{x_i}}{(x_i+1)!} \prod_{k \neq i} \frac{p_k^{x_k}}{x_k!}$ e usando a distributividade dos termos da equação

$$\begin{aligned} \dot{\mathcal{M}}(x, N, p) &= \frac{N!q^{y-1}}{(y-1)!} \sum_{i=1}^n c_{i0} p_i^{x_i} \frac{(x_i+1)p_i^{x_i}}{(x_i+1)!} \prod_{k \neq i} \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} - \frac{N!q^y}{y!} \sum_{j=1}^n c_{j0} \frac{p_j^{x_j}}{(x_j-1)!} \prod_{k \neq j} \frac{p_k^{x_k}}{(x_k-1)!} \\ &+ \frac{N!q^y}{y!} \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} \frac{p_i^{x_i}}{x_i!} \frac{p_j^{x_j-1}}{(x_j-1)!} \prod_{k \neq i \neq j} \frac{p_k^{x_k}}{x_k!} - \frac{N!q^y}{y!} \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ji} x_j \frac{p_j^{x_j}}{x_j!} \prod_{k \neq j} \frac{p_k^{x_k}}{x_k!}. \end{aligned}$$

Para terminar a prova queremos reorganizar os termos tal que possamos escrever em termos de multinomiais. Sendo assim $\dot{\mathcal{M}}(x, N, p)$ assume a forma

$$\begin{aligned} &\sum_{i=1}^n c_{i0} \left\{ (x_i+1) \underbrace{\left[\frac{N!q^{y-1}}{(y-1)!} \prod_{k \neq i} \frac{p_k^{x_k} p_i^{x_i+1}}{x_k! (x_i+1)!} \right]}_{\mathcal{M}(x+\varepsilon_i, N, p)} - x_i \underbrace{\left[\frac{N!q^y}{y!} \prod_{k \neq i} \frac{p_k^{x_k} p_i^{x_i}}{(x_k-1)! (x_i-1)!} \right]}_{\mathcal{M}(x, N, p)} \right\} \\ &+ \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} \left\{ (x_i+1) \underbrace{\left[\frac{N!q^{y-1}}{(y-1)!} \prod_{k \neq i \neq j} \frac{p_k^{x_k} p_j^{x_j-1} p_i^{x_i+1}}{x_k! (x_j-1)! x_i+1!} \right]}_{\mathcal{M}(x+\varepsilon_i-\varepsilon_j, N, p)} - x_i \underbrace{\left[\frac{N!q^y}{y!} \prod_{k \neq j} \frac{p_k^{x_k} p_j^{x_j}}{x_k! x_i!} \right]}_{\mathcal{M}(x, N, p)} \right\} \\ \therefore \frac{d}{dt} \mathcal{M}(x, N, p) &= \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} [(x_i+1)\mathcal{M}(x+\varepsilon_i-\varepsilon_j, N, p) - x_i \mathcal{M}(x, N, p)] \\ &+ \sum_{i=1}^n c_{i0} [(x_i+1)\mathcal{M}(x+\varepsilon_i, N, p) - x_i \mathcal{M}(x, N, p)] \quad (3.22) \end{aligned}$$

□

Se as taxas c_{jk} são constantes a equação diferencial para $\dot{p}(t)$ possui solução do tipo $p(t) = \exp(At)p_0$. Em contrapartida se as taxas forem dependentes do tempo é necessário recorrer à métodos numéricos para resolver a EDO [26].

Proposição 3. *Considere um sistema de reação monomolecular que contenha reações R_{jk}, R_{0k} e R_{j0} . Se a distribuição inicial for uma distribuição de Poisson $P(x, t) = \mathcal{P}(x, \lambda_0)$ onde $\lambda_0 \in \mathbb{R}_+^n$. Então a distribuição de probabilidade para $t > 0$ é dada por*

$$P(x, t) = \mathcal{P}(x, \lambda(t)), \quad (3.23)$$

sendo que $\lambda(t)$ evolui de acordo com $\dot{\lambda}(t) = A(t)\lambda(t) + b(t)$, com $\lambda(0) = \lambda_0$, $A(t)$ a matriz com as constantes de reação de conversão e $b(t)$ o vetor com as constantes c_{0k} .

Demonstração. Dado que a distribuição de Poisson é dada por $\mathcal{P}(x, \lambda) = (\lambda_k^{x_k})/x_k! \exp\{-\lambda_k\}$ vamos realizar um processo semelhante ao que foi feito para a proposição 2. Derivando a distribuição $\mathcal{P}(x, \lambda)$ obtemos

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\lambda_k^{x_k}}{x_k!} e^{-\lambda_k} \right) = \frac{d}{dt} \left(\frac{\lambda_k^{x_k}}{x_k!} \right) e^{-\lambda_k} + \frac{\lambda_k^{x_k}}{x_k!} \frac{d}{dt} e^{-\lambda_k} \quad (3.24)$$

$$= x_k \frac{\lambda_k^{x_k-1}}{x_k!} e^{-\lambda_k} \dot{\lambda}_k - \lambda_k \frac{\lambda_k^{x_k}}{x_k!} e^{-\lambda_k} \dot{\lambda}_k \quad (3.25)$$

$$= \dot{\lambda}_k \underbrace{\left(\frac{\lambda_k^{x_k-1}}{(x_k-1)!} e^{-\lambda_k} \right)}_{\mathcal{P}(x-\varepsilon_j, \lambda)} - \dot{\lambda}_k \underbrace{\left(\frac{\lambda_k^{x_k}}{x_k!} e^{-\lambda_k} \right)}_{\mathcal{P}(x, \lambda)} \quad (3.26)$$

Ao somar sobre uma variável *muda* podemos escrever a derivada da distribuição de Poisson da seguinte forma:

$$\frac{d\mathcal{P}(x, \lambda)}{dt} = \sum_{j=1}^n \dot{\lambda}_j \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) - \sum_{k=1}^n \dot{\lambda}_k \mathcal{P}(x, \lambda). \quad (3.27)$$

Se usarmos a equação 3.13 para $\dot{\lambda}_j$ encontraremos $\dot{\lambda}_j = c_{0j} + \sum_{i=1}^n c_{ij} \lambda_i - \sum_{i=0}^n c_{ji} \lambda_j$. Porém, da definição de $A(t)$, temos que $a_{ij} = c_{ji}$. Sendo assim $\dot{\lambda}_j = \sum_i a_{ji} \lambda_i + b_j$. O nosso sistema é aberto, ou seja, admite reações do tipo produção e degradação. Somando $\dot{\lambda}$ em k e usando a relação $\sum_j a_{jk} = c_{k0} < 0$ obtemos uma relação para $\dot{\lambda}_k$ que representa reações de degradação R_{k0} ,

$$\sum_k^n \dot{\lambda}_k = \sum_k^n c_{k0} + b_j, \quad b_j = \begin{pmatrix} c_{01} \\ c_{02} \\ \vdots \\ c_{0j} \end{pmatrix}$$

Por outro lado, podemos escrever b_j usando sua norma em \mathbb{R} , pois para cada reação teremos um $k = j \geq 1$, tal que podemos associar um termo de b_j correspondente. Portanto, com $|b| = c_{01} + c_{02} + \dots + c_{0j}$ a equação acima assume a forma

$$\sum_k^n \dot{\lambda}_k = \sum_k^n c_{k0} + |b|. \quad (3.28)$$

Agora, tendo as formas de $\dot{\lambda}_j$ e $\dot{\lambda}_k$ vamos substituir na equação 3.27. Primeiramente vamos

considerar apenas o segundo termo do lado direito da equação 3.27

$$\begin{aligned} -\sum_{k=1}^n \dot{\lambda}_k \mathcal{P}(x, \lambda) &= \sum_{k=1}^n (c_{k0} \lambda_k - |b|) \mathcal{P}(x, \lambda) \\ &= \sum_{k=1}^n c_{k0} \lambda_k \mathcal{P}(x, \lambda) - \sum_{k=1}^n |b| \mathcal{P}(x, \lambda) \end{aligned} \quad (3.29)$$

Da equação 3.17 podemos perceber que a transição de estados depende da matriz estequiométrica $P(x - \nu^{jk})$. Como estamos numa reação de degradação temos que $\nu^{k0} = -\varepsilon_j$, o que implica que $\mathcal{P}(x, \lambda) \rightarrow \mathcal{P}(x + \varepsilon_j, \lambda)$. Então

$$-\sum_{k=1}^n \dot{\lambda}_k \mathcal{P}(x, \lambda) = \sum_{k=1}^n c_{k0} (x_k + 1) \mathcal{P}(x + \varepsilon_k, \lambda) - \sum_{k=1}^n c_{0k} \mathcal{P}(x, \lambda). \quad (3.30)$$

Agora vamos calcular o primeiro termo do lado direito da equação 3.27:

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^n \dot{\lambda}_j \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) &= \left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} \lambda_i + b_j \right) \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) \\ &= \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} \lambda_i \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) - \sum_{j=1}^n \sum_{i=0}^n c_{ji} \lambda_j + \sum_{j=1}^n c_{0j} \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) \\ &= \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} \lambda_i \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) - \sum_{j=1}^n \sum_{i=0}^n c_{ji} \lambda_j - \sum_{j=1}^n c_{j0} \lambda_j \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) \\ &\quad + \sum_{j=1}^n c_{0j} \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) \end{aligned}$$

Aqui vemos acontecendo reações do tipo R_{ij} , R_{0j} e R_{k0} . Logo, existe uma relação entre os vetores ν^{ij} . Se a reação está indo para um estado $j > i$, então teremos $x - \varepsilon_j \rightarrow x + \varepsilon_i - \varepsilon_j \Rightarrow \lambda_i \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) = (x_i + 1) \mathcal{P}(x + \varepsilon_i - \varepsilon_j, \lambda)$. De maneira semelhante encontramos que $\lambda_j \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) = x_j \mathcal{P}(x, \lambda)$. Portanto o lado direito da nossa expressão fica

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^n \dot{\lambda}_j \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) &= \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} (x_i + 1) \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) - \sum_{j=1}^n \sum_{i=0}^n c_{ji} x_j - \sum_{j=1}^n c_{j0} x_j \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) \\ &\quad + \sum_{j=1}^n c_{0j} \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda). \end{aligned} \quad (3.31)$$

Substituindo as equações 3.30 e 3.31 na equação 3.27

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{P}(x, \lambda)}{dt} &= \sum_{k=1}^n c_{k0} (x_k + 1) \mathcal{P}(x + \varepsilon_k, \lambda) - \sum_{k=1}^n c_{0k} \mathcal{P}(x, \lambda) + \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} (x_i + 1) \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) \\ &\quad - \sum_{j=1}^n \sum_{i=0}^n c_{ji} x_j - \sum_{j=1}^n c_{j0} x_j \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) + \sum_{j=1}^n c_{0j} \mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) \end{aligned} \quad (3.32)$$

Por fim, reorganizando os termos de acordo com as taxas de reação obtemos uma forma final para a derivada da distribuição de Poisson provando a proposição.

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{P}(x, \lambda)}{dt} &= \sum_{j=1}^n c_{0j} [\mathcal{P}(x - \varepsilon_j, \lambda) - \mathcal{P}(x, \lambda)] + \sum_{k=1}^n c_{k0} [(x_k + 1)\mathcal{P}(x + \varepsilon_k, \lambda) - x_k \mathcal{P}(x, \lambda)] \\ &\quad \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ij} [(x_i + 1)\mathcal{P}(x + \varepsilon_i - \varepsilon_j, \lambda) - x_i \mathcal{P}(x, \lambda)]. \end{aligned} \quad (3.33)$$

□

As duas proposições enunciadas afirmam que em sistemas fechados, se tivermos uma evolução dado que a condição inicial é Poisson, ela irá permanecer Poisson e, caso seja uma condição inicial do tipo multinomial, ela irá permanecer multinomial. Embora esses resultados forneçam soluções para a CME, seu uso prático é limitado dado que em aplicações mais usuais os dados iniciais não estão relacionados a uma distribuição multinomial e nem a uma distribuição de Poisson, mas sim à uma distribuição determinística da forma $P(x, 0) = \delta_\xi(x)$. No entanto, para algum parâmetro específico os valores a distribuição multinomial e de Poisson são de fato

$$\begin{aligned} \mathcal{P}(x, \lambda) = \delta_{\mathbf{0}}(x) &\iff \lambda = \mathbf{0} \\ \mathcal{M}(x, N, p) = \delta_{\mathbf{0}}(x) &\iff p = \mathbf{0} \\ \mathcal{M}(x, N, p) = \delta_{N\varepsilon_j}(x) &\iff p = \varepsilon_j \end{aligned}$$

Aqui o símbolo $\mathbf{0}$ representa o vetor nulo n -dimensional. Quando a condição inicial retorna $\mathbf{0}$ podemos analisar que não há inicialmente nenhuma molécula no sistema. Na ultima linha das relações acima podemos notar que o retorno é $p = \varepsilon_j$, i.e., todas moléculas da espécie S_j que existem antes da reação. Dadas essas condições é possível derivar uma fórmula explícita para o solução $P(x, t)$ válida se a condição inicial for determinística.

Teorema 3.2.1 (Jahnke and Huisinga [23]). *Considere um sistema de reação monomolecular com condição inicial do tipo $P(0, \vec{x}) = \delta_x(\vec{x})$ para algum $\xi \in \mathbb{N}^n$. Então a distribuição de probabilidade para $t > 0$ é*

$$P(t, \vec{x}) = \mathcal{P}(\lambda(t), \vec{x}) \star \mathcal{M}(\vec{x}, \xi_1, p^1(t)) \star \cdots \star \mathcal{M}(\vec{x}, \xi_n, p^n(t)), \quad (3.34)$$

onde $p^k(t) \in [0, 1]^n$ e $\lambda(t) \in \mathbb{R}^n$ e suas respectivas soluções via equação de taxa podem ser obtidas via

$$\begin{cases} \dot{p}^{(k)} = A(t)p^k(t), \\ p^k(0) = \varepsilon_k, \end{cases} \quad (3.35)$$

$$\begin{cases} \dot{\lambda}(t) = A(t)\lambda(t) + b(t), \\ \lambda(0) = \mathbf{0}, \end{cases} \quad (3.36)$$

Demonstração. Em reações monomoleculares a evolução do estado de cada molécula não depende da solução das outras moléculas. Logo um forma interessante de organizar as ideias é a partir de um conjunto S que representará todas as moléculas do sistema e é conveniente dividi-lo em $n + 1$ subconjuntos disjuntos, ou seja, $S_1 \cap S_2 \cap \dots \cap S_{n+1} = \emptyset$. Uma molécula pode pertencer ao k -ésimo subconjunto se, e somente se, em $t = 0$ k irá assumir qualquer valor no intervalo $[1, n]$. Porém, para $k = 0$ temos que o subconjunto contém todas moléculas que ainda não existem no sistema em $t = 0$, mas que podem ser criadas posteriormente a partir das reações de produção R_{0k} . Na medida que o tempo evolui, certamente ocorrerão reações de conversão, entretanto cada molécula estará contida no subconjunto à qual corresponde seu estado inicial.

O subconjunto do número de moléculas é descrito por um vetor de variáveis aleatórias $X^{(k)} \forall k = \mathbb{Z}_+$. Cada subconjunto evolui de forma independente. Para $k > 0$ a evolução do k -ésimo subconjunto é um sistema fechado, pois por definição as moléculas com reações do tipo R_{0k} não pertencem ao k -ésimo subconjunto. No início, o sistema contém exatamente ξ_k moléculas de S_k e nenhuma de outra espécie. Consequentemente, para $k \in [1, k]$ a distribuição inicial será dada por

$$P^{(k)}(x, 0) = \delta_{\xi_k \varepsilon_k}(x) = \mathcal{M}(x, \xi_k, \varepsilon_k). \quad (3.37)$$

Através da proposição (1) para $t > 0$

$$P^{(k)}(x, t) = \mathcal{M}(x, \xi_k, p^{(k)}(t)). \quad (3.38)$$

Por outro lado, o subconjunto S_0 é um conjunto aberto que contém a reação R_{0k} . Logo, a condição inicial será do tipo $P(x, 0) = \delta_{\mathbf{0}}(x)$, Dá proposição 2, para $t > 0$ a distribuição de probabilidade será do tipo $P^{(0)}(x, t) = \mathcal{P}(x, \lambda(t))$. Portanto,

$$P(\cdot, t) = P^{(0)}(\cdot, t) \star \dots \star P^{(n)}(\cdot, t) \quad (3.39)$$

$$\mathcal{P}(x, \lambda(t)) \star \dots \star \mathcal{M}(x, \xi_k, p^{(k)}(t)) . \quad (3.40)$$

□

3.2.2 Limitações da CME

Na conclusão desta seção, é interessante fazer um breve comentário a respeito das limitações do formalismo desenvolvido para CME. Alguns autores [27, 28] destacam que a dependência das propensões em relação às variáveis coletivas do sistema, o que implica a não consideração de fenômenos de flutuação importantes associados a parâmetros intrínsecos

ao mesmo, como por exemplo, variações locais de concentração das moléculas. *Gillespie et al.* [29] discutem as condições de validade do CME em sistemas de difusão limitada, especialmente em reações biomoleculares, onde é necessário que as moléculas reagentes estejam simultaneamente diluídas e bem misturadas. No entanto, sistemas químicos e biológicos frequentemente apresentam efeitos espaciais, contrariando a suposição de distribuição espacialmente uniforme de reagentes.

Dessa maneira, os impactos estocásticos espaciais, amplamente reconhecidos por desempenharem papéis cruciais em diversos sistemas, são negligenciados na abordagem do CME. A Reação-Difusão Mestre (RDME) surge como uma alternativa para lidar com tais casos, ao particionar discretamente o espaço Ω em um número arbitrário de *voxels* (elementos de volume). Nesse contexto, a difusão entre *voxels* distintos é permitida, e reações podem ocorrer dentro dos *voxels*, assumindo que os reagentes estejam homogeneamente misturados. Entretanto, mesmo nesta abordagem, a descrição não se mostra completa para muitos sistemas, pois, quando os reagentes estão dissolvidos em um solvente, o movimento do solvente impacta os reagentes [30]. Adicionalmente, podem ocorrer fenômenos como a difusão turbulenta, induzida por pequenos redemoinhos, e o transporte resultante do movimento do solvente [28].

4 A Hemoglobina

"The world was on fire and no
one could save me but you"

Wicked Game - Chris Isaak

A hemoglobina é uma proteína essencial encontrada nas células vermelhas do sangue. Sua função principal é transportar o oxigênio dos pulmões para os tecidos e órgãos do corpo, fornecendo o combustível necessário para a respiração celular [31]. A estrutura da hemoglobina permite que ela se ligue ao oxigênio nos pulmões, formando uma molécula estável chamada de oxi-hemoglobina. À medida que o sangue circula pelo corpo, a hemoglobina libera o oxigênio para as células que precisam dele, enquanto captura o dióxido de carbono, produto residual do metabolismo, para ser eliminado nos pulmões [32, 33].

A hemoglobina é composta por quatro subunidades individuais fig.3, cada uma delas contendo um grupo heme [34]. O grupo heme é constituído por um átomo de ferro no centro, que se liga ao oxigênio. A capacidade da hemoglobina em se ligar e liberar oxigênio de maneira eficiente é crucial para a manutenção do equilíbrio adequado de oxigênio no corpo [35]. Alterações na estrutura ou função da hemoglobina podem levar a distúrbios graves, como a anemia falciforme, onde as células vermelhas do sangue assumem uma forma anormal, comprometendo o transporte adequado de oxigênio [31]. Além de seu papel

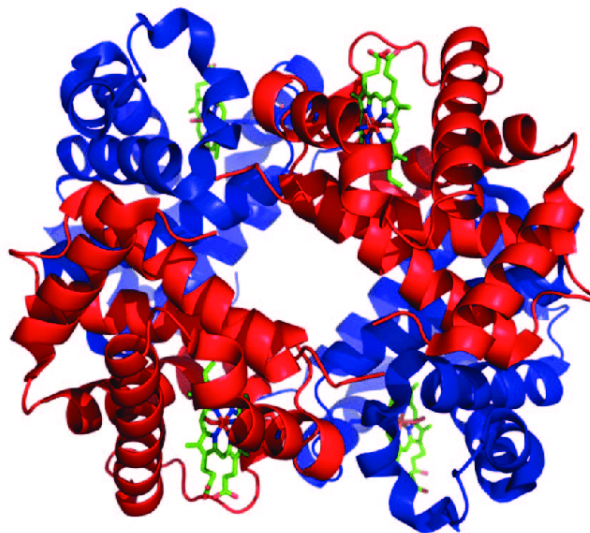


Figura 3 – Cada par azul e vermelho representa uma subunidade α e β , respectivamente, em arranjo terciário. Veja que as hélices se conectam umas as outras por filamentos que representam os loops. Em verde, no centro dos domínios, está o grupo prostético heme. [31].

no transporte de oxigênio, a hemoglobina também desempenha um papel vital na regulação

do pH sanguíneo. Através da ligação reversível de íons hidrogênio, a hemoglobina ajuda a equilibrar a acidez do sangue, garantindo que o pH permaneça dentro de limites adequados para o bom funcionamento do organismo [34]. Essa capacidade de tamponamento da hemoglobina é essencial para manter a homeostase e prevenir variações bruscas no pH sanguíneo, que poderiam ser prejudiciais para as células e tecidos [32].

4.1 Cooperatividade da ligação do oxigênio com a hemoglobina

A cooperatividade é um fenômeno fascinante observado na hemoglobina. A estrutura da hemoglobina permite que ela exiba uma propriedade única: sua afinidade pelo oxigênio varia de acordo com a concentração desse gás ao seu redor. Essa característica é essencial para o funcionamento eficiente da hemoglobina e sua capacidade de fornecer oxigênio aos tecidos [36]. Quando uma molécula de oxigênio se liga a uma das subunidades da hemoglobina, ocorre uma mudança conformacional na estrutura da proteína, o que facilita a ligação das outras três subunidades com o oxigênio [25, 37]. Através dessa interação cooperativa, a hemoglobina é capaz de responder eficientemente às demandas de oxigênio dos tecidos, garantindo um suprimento adequado para as células. Esse fenômeno ressalta a complexidade e a maravilhosa adaptação das proteínas biológicas, que evoluíram para desempenhar funções essenciais em nosso organismo, como o transporte de oxigênio, e a cooperatividade é fundamental para o sucesso dessas funções vitais [35, 38, 39].

A interação do oxigênio com a hemoglobina se dá pelo princípio de interação proteína (P) com um ligante (L) representado pelo esquema de reação abaixo:



onde k_1 e k_2 são as constantes de velocidade de associação e dissociação. Podemos ainda definir as constantes de equilíbrio de associação K_a e dissociação K_b como

$$K_a = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[P][L]}{[PL]} = K_b^{-1}, \quad (4.1)$$

os termos entre colchetes representam as concentrações dos envolvidos na interação. Se $[L] \gg [P]$ é razoável considerar que a formação de $[PL]$ não irá afetar a concentração do ligante. Sendo assim vamos definir a fração θ de sítios ligados

$$\theta = \frac{\text{sítios ocupados}}{\text{sítios disponíveis}} = \frac{[PL]}{[PL] + [P]}. \quad (4.2)$$

Da equação 4.1 temos que $[PL] = K_a[P][L]$. Substituindo em 4.2 encontramos

$$\theta = \frac{[L]}{[L] + K_a}, \quad (4.3)$$

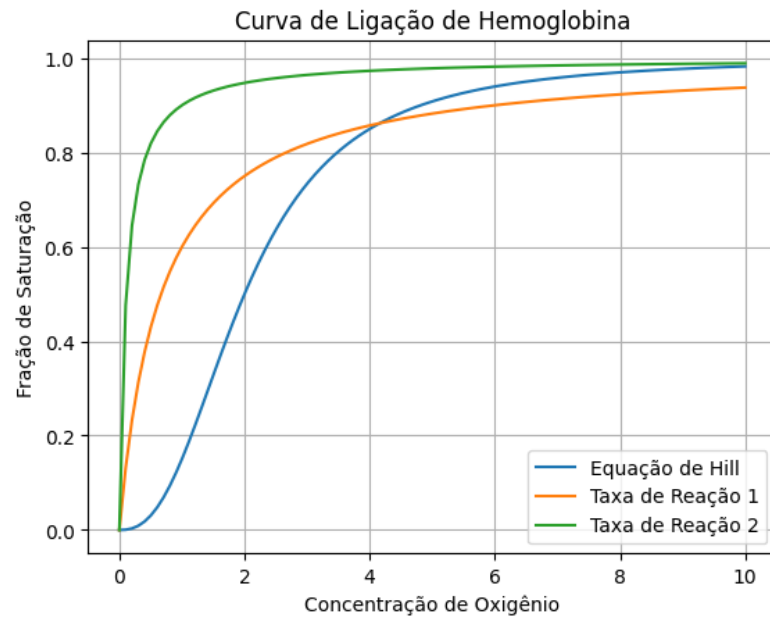


Figura 4 – Gráfico da fração de Sítios de ligação da [P] frente à [L]. A reação 1 é para $k_1 = k_2 = 0.5$ e a reação 2 $k_1 = 0.9$ e $k_2 = 0.1$.

cuja curva podemos ver no gráfico 4, que resulta numa hipérbole regular. A equação acima é conhecida como *Equação de Hill* [40, 41].

A fig. 5 mostra um gráfico experimental sobre o fenômeno da cooperatividade da hemoglobina para valores distintos pressão pressões de oxigênio P_{O_2} . Esta cooperatividade na ligação do O_2 à hemoglobina dá origem à forma sigmoide da dissociação de O_2 curva ([28, 38, 39, 42–44], sendo eles o modelo de Perutz, sequencial e Monod-Wyman-Changeux (MWC) [36].

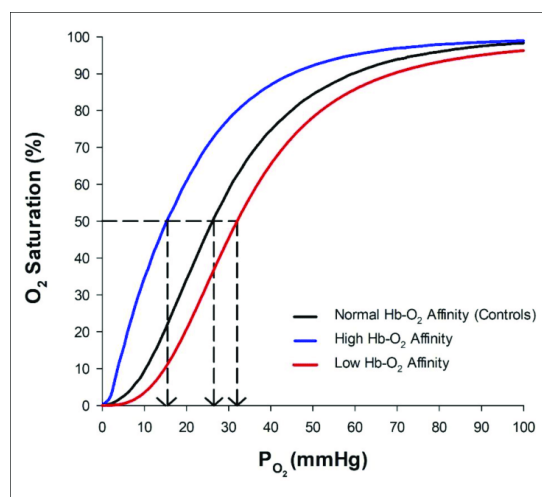


Figura 5 – Curva de dissociação de oxigênio mostrando afinidade normal de hemoglobina- O_2 ($Hb - O_2$) ($P_{50} \sim 26$ mmHg), alta afinidade de $Hb - O_2$ ($P_{50} \sim 16$ mmHg) e baixa afinidade de $Hb - O_2$ ($P_{50} \sim 32$ mmHg). O P_{50} , indicado pelas linhas tracejadas, é definido como o P_{O_2} no qual 50% da hemoglobina está saturada com O_2 [44].

Esquema de Adair ou modelo sequencial

O modelo esquema de Adair, proposto por George N. Adair em 1925, é uma representação teórica que descreve a ligação de moléculas de oxigênio à hemoglobina de forma sequencial e independente em cada subunidade. Segundo o modelo de Adair, a hemoglobina possui quatro sítios de ligação para oxigênio, um em cada subunidade. Cada sítio de ligação pode se ligar ao oxigênio independentemente dos outros sítios. Isso significa que a ligação de uma molécula de oxigênio a um sítio não afeta a afinidade dos outros sítios. Neste modelo a hemoglobina pode existir em diferentes estados, dependendo de quantos sítios estão ocupados por moléculas de oxigênio [31]. Por exemplo, quando todos os sítios estão vazios, a hemoglobina está no estado T (tensionado). À medida que as moléculas de oxigênio se ligam aos sítios, a hemoglobina passa por diferentes estados parcialmente ligados, até atingir o estado R (relaxado) quando todos os sítios estão ocupados [34, 35, 45]. O modelo de Adair descreve a ligação de oxigênio à hemoglobina de forma quantitativa,

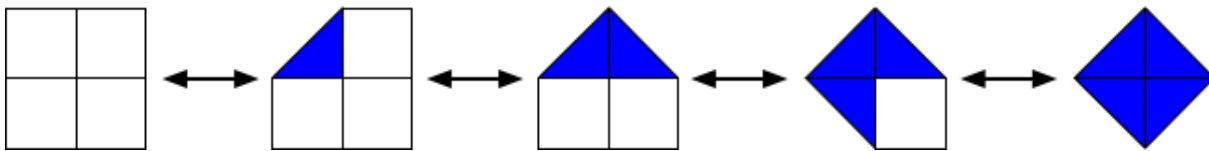


Figura 6 – Esquema do modelo sequencial. Os quadrados representam cada uma das quatro subunidades da hemoglobina sem oxigênio ligado. Quando um oxigênio se liga, a subunidade tem sua conformação levemente alterada, que está representada na figura pelo triângulo azul.

relacionando a fração de sítios ocupados com a pressão parcial de oxigênio. Esse modelo permite prever a curva de dissociação do oxigênio (curva de saturação) da hemoglobina e entender como a afinidade pelo oxigênio é afetada por fatores extrínsecos, como pH e concentração de íons H^+ (ambientes mais ácidos). Embora este modelo não considere as mudanças conformacionais cooperativas entre as subunidades da hemoglobina, ele fornece uma descrição do comportamento de ligação de oxigênio à proteína. Sua aplicação tem contribuído para o entendimento da função da hemoglobina e para o estudo de distúrbios relacionados, como a curva de dissociação alterada em certas condições patológicas [33, 39].

Modelo Monod-Wyman-Changeux (MWC)

O modelo MWC (Monod-Wyman-Changeux) é um modelo teórico amplamente aceito para explicar o comportamento cooperativo da hemoglobina. Proposto por Jacques Monod, Jeffries Wyman e Jean-Pierre Changeux em 1965 [46], o modelo MWC descreve a interação entre as subunidades da hemoglobina e sua relação com a afinidade pelo oxigênio. De acordo com o modelo MWC, a hemoglobina pode existir em dois estados conformacionais distintos: o estado T (tensionado) e o estado R (relaxado). No estado T, a hemoglobina apresenta uma baixa afinidade pelo oxigênio, enquanto no estado R, a afinidade é alta. A

transição entre os estados T e R é governada pela ligação de oxigênio [47, 48]. Quando uma molécula de oxigênio se liga a uma subunidade, ocorre uma mudança conformacional que favorece a transição da hemoglobina para o estado R. Essa mudança conformacional é comunicada entre as subunidades por meio de interações cooperativas [38, 45].

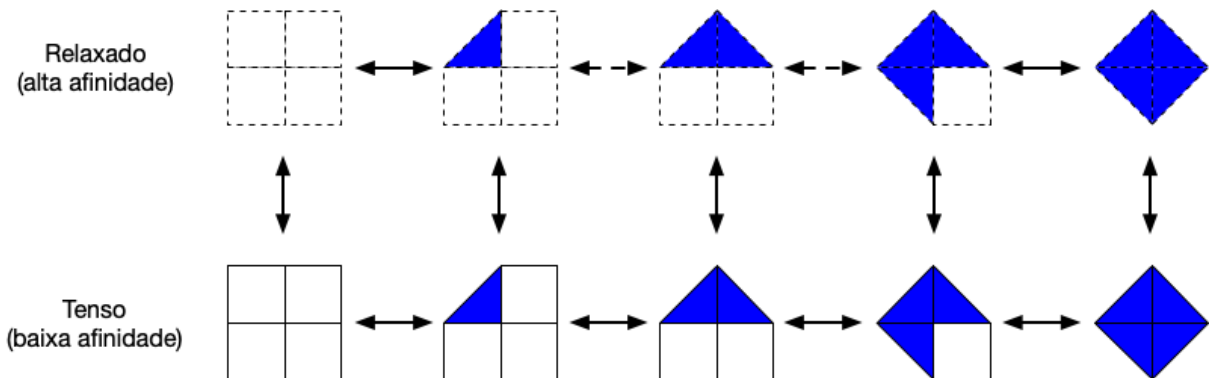


Figura 7 – Modelo MWC. Esse modelo é semelhante ao modelo sequencial. Porém, faz-se distinção entre hemoglobina no estado relaxado, representada por linhas tracejadas, e hemoglobina tenso, representada por linhas contínuas.

No modelo MWC, as subunidades da hemoglobina são consideradas idênticas e simétricas, o que significa que todas as subunidades são afetadas pela ligação de oxigênio em uma conformação cooperativa [32]. Isso explica porque a ligação de uma molécula de oxigênio a uma subunidade aumenta a afinidade das outras subunidades. O modelo MWC também leva em consideração a existência de um estado de equilíbrio entre os estados T e R, onde a proporção de subunidades em cada estado é determinada pela concentração de oxigênio. Em condições de alta concentração de oxigênio, a hemoglobina tende a se encontrar predominantemente no estado R, enquanto em baixa concentração de oxigênio, a proporção de estado T é maior [34, 35, 48].

Modelo mecanismo de Perutz

O modelo de Perutz é uma teoria proposta por Max Perutz [39] em 1960 para explicar a cooperatividade observada na hemoglobina. Esse modelo revolucionou nossa compreensão sobre como a hemoglobina realiza o transporte eficiente de oxigênio. De acordo com o modelo de Perutz, assim como no modelo MWC, hemoglobina pode existir em dois estados conformacionais distintos. Entretanto neste modelo as subunidades da hemoglobina são independentes entre si, o que significa que cada subunidade pode sofrer mudanças conformacionais de forma independente. Não há uma comunicação cooperativa entre as subunidades nesse modelo, pois cada subunidade responde individualmente à ligação de oxigênio [49].

No modelo MWC a interpretação da curva de dissociação do oxigênio era como resultado das mudanças cooperativas de afinidade pelo oxigênio, impulsionadas pelas

transições entre os estados conformacionais T e R. Porém no modelo Perutz a curva de dissociação do oxigênio é explicada por meio das mudanças conformacionais individuais de cada subunidade. Cada subunidade contribui independentemente para a curva de dissociação, resultando em um comportamento "descontínuo" quando comparado ao modelo MWC [50].

O modelo de Perutz para a cooperatividade na hemoglobina foi um avanço significativo na nossa compreensão da estrutura e função dessa proteína essencial. Ele demonstrou como as mudanças conformacionais e as interações cooperativas são fundamentais para o transporte eficiente de oxigênio, destacando a complexidade e a elegância dos sistemas biológicos e reforçando a importância de modelos e teorias na biologia molecular [34].

5 Analisando os modelos de cooperatividade

"Beyond the horizon... In a world of magnets and miracles. Our thoughts strayed constantly and without boundary"

High Hopes - Pink Floyd

5.1 Modelo sequencial de dois estados

Antes de começarmos a analisar modelo *Esquema de Adair*, vamos supor um modelo mais simples para a hemoglobina que nomearemos de **Modelo de dois estados**, que consiste em considerar apenas duas configurações para a hemoglobina: uma onde as quatro subunidades da hemoglobina estejam totalmente ligadas com moléculas de oxigênio e outro estado onde as subunidades não apresentam ligadas à moléculas de oxigênio. Usando a nomenclatura apresentada no Capítulo 3, podemos dizer há duas espécies: S_0 e S_1 participando da seguinte reação



onde α^+ e α^- são as propensidades da reação e são definidas em 3.16 no capítulo 3.

O número de moléculas de cada espécie no tempo t é dado pelas variáveis aleatórias $X_0(t)$ e $X_1(t)$. Como estamos assumindo que o número total de hemoglobinas se conserva, devemos ter $X_0(t) + X_1(t) = N$ e podemos fazer a análise somente na variável $X_0(t)$ [20].

A variável $X_0(t)$ pode assumir os valores $\{0, 1, 2, \dots, N\}$. Se $X_0(t) = n$, com as possíveis transições representadas na figura 8. A probabilidade de que a variável $X_0(t)$

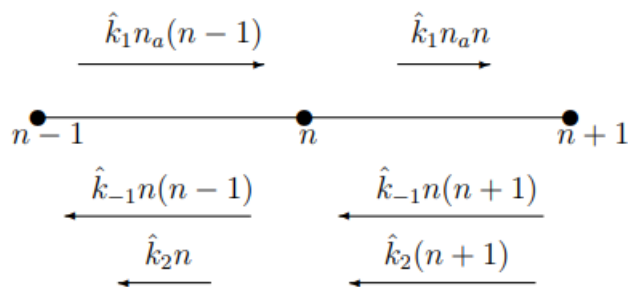


Figura 8 – A CME mostra a mudança de estados num grafo onde n é o número de moléculas [51]

assuma algum valor n no tempo t é dada por $P(n, t)$, com evolução temporal dada pela seguinte equação mestra:

$$\frac{\partial}{\partial t}P(n, t) = \alpha^+(n-1)P(n-1, t) + \alpha^-(n+1)P(n+1, t) - [\alpha^+(n) + \alpha^-(n)]P(n, t). \quad (5.1)$$

A solução dessa equação mestra é dada pelo teorema 3.2.1, com valor inicial dado por

$$P(n, 0) = \delta_\xi(n),$$

onde ξ é a quantidade inicial de moléculas S_0 .

Para usar a solução dada pelo teorema, precisamos encontrar das equações determinísticas [19], isto é, precisamos encontrar as expressões para os valores médios de $X_0(t)$ e $X_1(t)$.

O valor médio de X_0 é definido como

$$\mathbb{E}[X(t)] = \sum_{n=0}^N nP(n, t). \quad (5.2)$$

Portanto,

$$\frac{\partial}{\partial t}\mathbb{E}[X(t)] = \sum_{n=0}^N n \frac{\partial}{\partial t}P(n, t) \quad (5.3)$$

$$= \sum_{n=0}^N \{n[\alpha^+(n-1)P(n-1, t) + \alpha^+(n)P(n, t)] \quad (5.4)$$

$$-n[\alpha^-(n+1)P(n+1, t) + \alpha^-(n)]P(n, t)\} \quad (5.5)$$

Após pequenas manipulações algébrica, obtemos

$$\frac{\partial}{\partial t}\mathbb{E}[X_0(t)] = \mathbb{E}[\alpha^+(X_0(t))] - \mathbb{E}[\alpha^-(X_0(t))]. \quad (5.6)$$

Lembrando que $\alpha^+(X_0) = k^-(N - X_0)$ e $\alpha^-(X_0) = k^+X_0$, temos

$$\mathbb{E}[\alpha^+(X_0)] = k^-(N - \mathbb{E}[X_0]) \quad (5.7)$$

$$\mathbb{E}[\alpha^-(X_0)] = k^+\mathbb{E}[X_0], \quad (5.8)$$

isto é,

$$\frac{\partial}{\partial t}\mathbb{E}[X_0(t)] = k^-(N - \mathbb{E}[X_0]) - k^+\mathbb{E}[X_0]. \quad (5.9)$$

Lembrando que $X_1 = N - X_0$, temos

$$\frac{\partial}{\partial t}\mathbb{E}[X_0(t)] = k^-\mathbb{E}[X_1] - k^+\mathbb{E}[X_0] \quad (5.10)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\mathbb{E}[X_1(t)] = k^+\mathbb{E}[X_0] - k^-\mathbb{E}[X_1] \quad (5.11)$$

Na forma matricial, temos

$$\underbrace{\begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial t} \mathbb{E}[X_0(t)] \\ \frac{\partial}{\partial t} \mathbb{E}[X_1(t)] \end{bmatrix}}_{\mathbf{p}} = \underbrace{\begin{bmatrix} -k^+ & k^- \\ k^+ & -k^- \end{bmatrix}}_A \underbrace{\begin{bmatrix} \mathbb{E}[X_0] \\ \mathbb{E}[X_1] \end{bmatrix}}_{\mathbf{p}}. \quad (5.12)$$

Denotando $\mathbf{p}(t) = (\mathbb{E}[X_0], \mathbb{E}[X_1])^T$, temos o seguinte sistema de equações diferenciais na forma vetorial:

$$\dot{\mathbf{p}} = A\mathbf{p}$$

A solução dessa equação é da forma

$$\mathbf{p}(t) = e^{At} \mathbf{p}_0,$$

com $\mathbf{p}_0 = \mathbf{p}(0)$. A exponencial da matriz A é definida a partir da série de Taylor da função exponencial, em que há somente somas e multiplicações de matrizes:

$$e^{At} = 1 + A + \frac{1}{2}A^2 + \frac{1}{3!}A^3 \dots$$

A exponencial de uma matriz geral pode ser bastante difícil de ser calculada. Porém, se a matriz puder ser diagonalizada (ou colocada na forma canônica de Jordan), a exponencial é facilmente calculada [52]. Portanto, podemos encontrar uma matriz conjugada a A na forma $A = M \cdot D \cdot M^{-1}$ e resolvermos o sistema

$$\dot{\mathbf{q}} = D\mathbf{q},$$

bastante usar a matriz M para voltar às coordenadas p_1 e p_2 .

Vamos, então, diagonalizar a matriz A . Começamos encontrando os auto-valores de A :

$$\det(A - \lambda I) = \lambda(k_1 + k_2 + \lambda) = 0. \quad (5.13)$$

Portanto,

$$\lambda_1 = k_1 + k_2 \quad (5.14)$$

$$\lambda_2 = 0. \quad (5.15)$$

Os respectivos autovetores são $v_1 = (1, -1)^T$ e $v_2 = (k_2, k_1)^T$. A matriz M composta por apenas os autovetores de A é dada por

$$M = \begin{bmatrix} 1 & k_2 \\ -1 & k_1 \end{bmatrix}. \quad (5.16)$$

Pelo teorema da matriz inversa para $M_{2 \times 2}$ temos que

$$M^{-1} = \frac{1}{\det(M)} \begin{bmatrix} k_1 & -k_2 \\ 1 & 1 \end{bmatrix}, \quad (5.17)$$

onde $\det(M) = k_1 + k_2$. A matriz diagonal D de A é dada por

$$D = \begin{bmatrix} k_1 + k_2 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.18)$$

Voltando à equação 5.12, observamos que ela possui solução tecnicamente simples e bem conhecida do tipo $\mathbf{p}^{(k)} = e^{tA}\mathbf{p}_0$. Pelas propriedades da exponencial $Me^{At}M^{-1} = e^{MAM^{-1}t} = e^{Dt}$, decorre daí que a solução de 5.12 pode se escrita como

$$\mathbf{p}(t) = M \begin{bmatrix} e^{-Kt} & 0 \\ 0 & e^0 \end{bmatrix} M^{-1}\mathbf{p}_0. \quad (5.19)$$

Para usarmos o teorema 3.2.1 precisamos de dois vetores \mathbf{p} , que chamaremos $\mathbf{p}^{(1)}$ e $\mathbf{p}^{(2)}$. Sejam $\mathbf{p}_0^{(1)} = (1, 0)^T$ e $\mathbf{p}_0^{(2)} = (0, 1)^T$, obtemos as respectivas soluções:

$$\mathbf{p}^{(1)}(t) = \frac{1}{K} \begin{bmatrix} 1 & k_2 \\ -1 & k_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{-Kt} & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & -k_2 \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} = \frac{1}{K} \begin{pmatrix} e^{-Kt}k_1 + k_2 \\ (1 - e^{-Kt})k_1 \end{pmatrix} \quad (5.20)$$

$$\mathbf{p}^{(2)}(t) = \frac{1}{K} \begin{bmatrix} 1 & k_2 \\ -1 & k_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{-Kt} & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 & -k_2 \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{K} \begin{pmatrix} (1 - e^{-Kt})k_2 \\ e^{-Kt}k_2 + k_1 \end{pmatrix} \quad (5.21)$$

Agora que temos as expressões de $\mathbf{p}^{(1)}$ e $\mathbf{p}^{(2)}$ é possível determinar as distribuições multinomiais que aparecem na solução do teorema 3.2.1 [23]. Lembrando que ξ_0 e ξ_1 são as quantidade iniciais de moléculas, temos

$$\begin{aligned} \mathcal{M}(x, \xi_k, p^{(k)}) &= \frac{\xi_k!(1 - |p^{(k)}|)^{\xi_k - |x|}}{(\xi_k - |x|)!} \prod_{j=1}^{n=2} \frac{(p_j^{(k)})^{x_j}}{x_j!} \\ &= \frac{\xi_k!(1 - |p^{(k)}|)^{\xi_k - |x|}}{(\xi_k - |x|)!} \frac{(p_1^{(k)})^{x_1}}{x_1!} \frac{(p_2^{(k)})^{x_2}}{x_2!} \end{aligned}$$

Como $|p^{(1)}| = p^{(2)} = 1$, temos que

$$(1 - |p^{(k)}|)^{\xi_k - |x|} = (0)^{\xi_k - |x|} = \delta_{\xi_k}(|x|) \quad (5.22)$$

Lembrando que $p_1^{(k)} + p_2^{(k)} = 1$, temos

$$\begin{aligned} \mathcal{M}(x, \xi_k, p^{(k)}) &= \frac{\xi_k!(1 - |p^{(k)}|)^{\xi_k - |x|}}{x_1!(\xi_k - |x|)!} (p_1^{(k)})^{x_1} (1 - p_2^{(k)})^{x_2} \\ &= \frac{\delta_{\xi_k}(|x|)}{(\xi_k - |x|)!} \underbrace{\frac{\xi_k!}{x_1!(\xi_k - x_1)!} (p_1^{(k)})^{x_1} (1 - p_2^{(k)})^{x_2}}_{\text{distribuição Binomial } = \mathcal{B}(x, \xi_k, p_1^{(k)})} \end{aligned} \quad (5.23)$$

$$= \delta_{\xi_k}(|x|) \mathcal{B}(x, \xi_k, p_1^{(k)}) \quad (5.24)$$

Isso significa que o número de partículas do sistema é constante. Para $k = 1$ ou $k = 2$ a convolução das soluções pode ser calculada como

$$P(t, x) = (P_1 \star P_2)(x) \quad (5.25)$$

$$\begin{aligned} &= \sum_z P_1(z)P_2(x-z) \\ &= \sum_z \delta_{\xi_1}(|z|)\mathcal{B}(z_1, \xi_1, p_1^{(1)})\delta_{\xi_2}(|x-z|)\mathcal{B}(x_1-z_1, \xi_2, p_1^{(2)}) \\ &= \sum_z \delta_{\xi_1}(|z|)\delta_{\xi_2}(|x-z|)\mathcal{B}(z_1, \xi_1, p_1^{(1)})\mathcal{B}(x_1-z_1, \xi_2, p_1^{(2)}) \\ &= \sum_z \delta_{\xi}(|x|)\mathcal{B}(z_1, \xi_1, p_1^{(1)})\mathcal{B}(x_1-z_1, \xi_2, p_1^{(2)}) \end{aligned} \quad (5.26)$$

Analisando o estado estacionário, no limite que $t \rightarrow \infty$ temos que $p_1^{(1)}(t)$ e $p_1^{(2)}(t)$ convergem para o mesmo valor \bar{p}

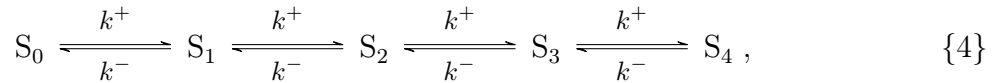
$$\lim_{t \rightarrow \infty} p_1^{(1)}(t) = \frac{1}{K} \lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} e^{-td}k_1 + k_2 \\ (1 - e^{-td})k_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{k_2}{k_1+k_2} \\ \frac{k_1}{K_1+k_2} \end{pmatrix} \quad (5.27)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p_2^{(1)}(t) = \frac{1}{K} \lim_{t \rightarrow \infty} \begin{pmatrix} (1 - e^{-td})k_2 \\ e^{-td}k_2 + k_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{k_2}{k_1+k_2} \\ \frac{k_1}{K_1+k_2} \end{pmatrix} \quad (5.28)$$

E concluímos que $\lim_{t \rightarrow \infty} p_1^{(1)}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} p_1^{(2)}(t) = \bar{p}$.

5.2 Modelo esquema de Adair ou sequencial de cinco estados

Agora vamos considerar o modelo para a hemoglobina (Hb) descrito do capítulo anterior, que é o Esquema de Adair, também conhecido como Modelo sequencial de cinco estados.



onde vamos considerar que as taxas de reação no sentido pra direita são dadas em termo de k^+ e pra esquerda k_- . As equações determinística para este sistema são

$$\begin{cases} \dot{X}_0 = -k^+X_0 + k^-X_1 \\ \dot{X}_1 = k^+X_0 + k^-X_2 - (k^+ + k^-)X_1 \\ \dot{X}_2 = k^+X_1 + k^-X_3 - (k^+ + k^-)X_2 \\ \dot{X}_3 = k^+X_2 + k^-X_4 - (k^+ + k^-)X_3 \\ \dot{X}_4 = k^+X_3 - k^-X_4 \end{cases}, \quad (5.29)$$

ou ainda na forma matricial, considerando os vetores posições $\dot{\mathbf{p}}(t) = (\dot{p}_0, \dot{p}_1, \dot{p}_2, \dot{p}_3, \dot{p}_4)^T$. Lembrando que a relação entre a concentração de moléculas em um determinado estado e

a probabilidade é dada por $\mathbf{p} = \mathbb{E}[X(t)]$. Abaixo escrevemos equação diferencial para este sistema explicitando a matriz $A \in M(5)$, que é uma equação igual a do sistema anterior, o que muda é apenas a dimensão das matrizes, que agora possuem dimensão 5

$$\dot{\mathbf{p}}(t) = \underbrace{\begin{pmatrix} -k^+ & k^- & 0 & 0 & 0 \\ k^+ & -k^+ - k^- & k^- & 0 & 0 \\ 0 & k^+ & -k^+ - k^- & k^- & 0 \\ 0 & 0 & k^+ & -k^+ - k^- & k^- \\ 0 & 0 & 0 & k^+ & -k^- \end{pmatrix}}_A \mathbf{p}(t). \quad (5.30)$$

Como a matriz não é diagonal, temos que diagonalizá-la. Para encontrar os autovalores λ de matrizes quadradas podemos usar o *teorema expansão de Laplace* que possibilita encontrar os autovalores da matriz a partir do determinante de matrizes de ordem inferiores, isto é, para $n \geq 2$.

Tendo em vista a expressão $\det(\mathbf{A} - \lambda I) = 0$, então a partir do Teorema Laplace e escolhendo fixar a linha i da matriz, teremos $\det(A) = a_{11}C_{11} + a_{12}C_{12} + a_{13}C_{13} + a_{14}C_{14} + a_{15}C_{15}$. Desenvolvendo algebricamente a parte da direita

$$a_{11} \begin{pmatrix} K - \lambda & k^- & 0 & 0 \\ -k^+ & K - \lambda & k^- & 0 \\ 0 & -k^+ & K - \lambda & k^- \\ 0 & 0 & k^+ & k^- - \lambda \end{pmatrix} - a_{12} \begin{pmatrix} -k^+ & k^- & 0 & 0 \\ 0 & K - \lambda & k^- & 0 \\ 0 & -k^+ & K - \lambda & k^- \\ 0 & 0 & k^+ & -k^- - \lambda \end{pmatrix},$$

onde por conveniência definimos $K = k^+ - k^-$. Aplicando mais uma vez o processo anterior

$$\det A = a_{11}a'_{11} \begin{pmatrix} K - \lambda & k^- & 0 \\ -k^+ & K - \lambda & k^- \\ 0 & k^+ & -k^- - \lambda \end{pmatrix} - a_{11}a'_{12} \begin{pmatrix} -k^+ & k^- & 0 \\ 0 & K - \lambda & k^- \\ 0 & k^+ & -k^- - \lambda \end{pmatrix} - a_{12}a''_{11} \begin{pmatrix} K - \lambda & k^+ & 0 \\ -k^+ & K - \lambda & k^- \\ 0 & k^+ & -k^- - \lambda \end{pmatrix}.$$

Aqui a'_{11} , a_{12} e a''_{11} são cofatores resultantes de quando é realizado a nova aplicação do processo, seguindo a ideia da escolha de fixar uma linha ou coluna. Por fim obtemos a seguinte resposta

$$\det(A - \lambda I) = -(k^- + \lambda)\{(K + \lambda)^3(k^+ + \lambda) - (K + \lambda)[k^+k^- + (k^+ + \lambda)k^+k^- + (k^+ + \lambda)] - (k^+k^-)^2[1 - (K + \lambda) - (k^+ + \lambda)] + k^+k^-(K + \lambda)^2(k^+ + \lambda)\},$$

tomando a liberdade de escolha $k^+ = k$ e $k^- = \xi k$, podemos reescrever a equação para o determinante de forma mais simplificada em termos de k

$$\det(A - \lambda I) = -(\xi k + \lambda)\{(k(1 + \xi) + \lambda)^3(k + \lambda) - (k(1 + \xi) + \lambda)[\xi k^2 + (k + \lambda)\xi k^2 + (k + \lambda)] - \xi^2 k^4[1 - (k(1 + \xi) + \lambda) - (k + \lambda)] + k(1 + \xi) - (k(1 + \xi) + \lambda)^2(k + \lambda)\} = 0 \quad (5.31)$$

5.2.1 Caso em que $k^+ = 1$ e $k^- = 0$

A expressão 5.31 possui um grau de complexidade maior para se resolver analiticamente. Então, vamos atribuir certos valores com o propósito de encontramos uma solução, mesmo que seja para um caso específico. Para $\xi = 0$, ou seja, podemos imaginar que neste sistema escolhido não existem reações com saltos para trás, pois $k^- = 0$. Entretanto para esse sistema em que $k^+ = 1$ e $k^- = 0$ verificamos que a matriz não é diagonalizável, ou seja, não há um conjunto completo de autovetores linearmente independentes. Felizmente existe uma alternativa para se obter os autovalores de A que é através da forma canônica de Jordan, pois oferece uma estrutura mais refinada para entender a decomposição espectral da matriz, especialmente em casos onde a matriz apresenta blocos de Jordan distintos associados a diferentes autovalores.

A forma canônica de Jordan é uma representação matricial especial obtida através de uma transformação de similaridade, proporcionando uma decomposição específica de uma matriz quadrada. Seja o espaço vetorial que contenha todas matrizes $n \times n$ denotado por $M(n)$. Para uma matriz $A \in M(n)$, a forma canônica de Jordan irá expressar A como a soma direta de blocos de Jordan. Cada bloco de Jordan é uma matriz diagonal superior na qual os elementos na diagonal principal são iguais a um autovalor associado a A , e números "uns" estão localizados logo acima da diagonal principal. A quantidade de números "uns" na linha superior de cada bloco corresponde à multiplicidade algébrica do autovalor correspondente. De forma geral, para $\lambda \in \mathbb{R}$ e $\ell \geq 1$, **um bloco de Jordan real** de tamanho ℓ e autovalor λ é definido como

$$J_\lambda(\ell) = \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 1 & \lambda & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \lambda & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 & \lambda \end{pmatrix} \in M(\ell) \quad (5.32)$$

Queremos encontrar uma matriz Q tal que possamos escrever $A = QJQ^{-1}$. Dado que para o sistema que estamos considerando com $k^+ = 1$ e $k^- = 0$ a matriz A obtida é:

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (5.33)$$

A forma canônica de Jordan para A obtida possui as seguintes matrizes:

$$Q = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad J = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad Q^{-1} = \begin{pmatrix} -1 & -1 & -1 & -1 & 0 \\ -1 & -1 & -1 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \quad (5.34)$$

Em sistemas lineares que tenham uma equação diferencial do tipo $\dot{x} = Ax$, a solução é dada em função da exponencial da matriz A .

Porém, quando usamos a forma canônica de Jordan na matriz A , fizemos uma transformação na EDO tal que obtemos uma nova EDO $\dot{y} = Jy$, cuja solução dada pelo ?? será $y = e^{Jt}y(o)$ [52]. Para determinar a exponencial de uma matriz na forma canônica de Jordan, é essencial possuir o conhecimento para calcular a exponencial de blocos de matrizes, além de ser capaz de computar a exponencial de uma matriz nilpotente [52]. Uma matriz $G_j(\ell)$ de ordem ℓ é considerada nilpotente se existir um número natural ℓ tal que $G_j(\ell)^\ell = 0$ e $G_j(\ell)^{\ell-1} \neq 0$, onde 0 representa a matriz nula de ordem ℓ . O menor valor de ℓ que satisfaz essa condição é conhecido como o índice de nilpotência da matriz. A partir da definição, a exponencial de uma matriz pode ser escrita

$$e^{G_j(\ell)} = I + G_j(\ell) + \frac{1}{2!}G_j(\ell)^2 + \frac{1}{3!}G_j(\ell)^3 + \frac{1}{4!}G_j(\ell)^4 + \frac{1}{5!}G_j(\ell)^5 \dots$$

O segundo passo agora é saber calcular a exponencial dos blocos de matrizes. Observe que ao consideramos a diagonal dos blocos de matrizes $\text{diag}(A_1, \dots, A_k)^j = \text{diag}(A_1^j, \dots, A_k^j)$, para blocos de Jordan 1×1 . A exponencial da diagonal é dada por

$$e^{\text{diag}(A_1, \dots, A_k)} = \text{diag}(e^{A_1}, \dots, e^{A_k}), \quad (5.35)$$

bastando apenas tomar a exponencial de cada bloco individualmente. É interessante observar que sempre podemos escrever um bloco de Jordan real como soma de uma matriz cuja diagonal contém os autovalores e os outros elementos desta mesma matriz sendo nulos com uma matriz nilpotente,

$$J_\lambda(\ell) = \lambda I + G_1(\ell), \quad (5.36)$$

onde $G_1(\ell)$ é uma matriz nilpotente para $\lambda = 1$. Sendo assim, temos que

$$e^{J_\lambda(\ell)} = e^{\lambda I + G_1(\ell)} = e^{\lambda I} e^{G_1(\ell)} = e^\lambda e^{G_1(\ell)}.$$

É importante ressaltar que a equação acima só é válida, pois as matrizes comutam. Por fim, a forma matricial da exponencial é dada por:

$$e^{J_\lambda(\ell)} = e^\lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \frac{1}{2!} & 1 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \frac{1}{3!} & \frac{1}{2!} & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \\ \frac{1}{(\ell-1)!} & \frac{1}{(\ell-2)!} & \frac{1}{(\ell-3)!} & \dots & 1 & 1 \end{pmatrix}. \quad (5.37)$$

Para o caso que tenhamos uma solução de uma EDO cuja matriz será escrita na forma de Jordan $e^{tA} = Qe^{t\lambda}e^{tG_1(\ell)}Q^{-1}$, podemos ainda analisar via série de potência

$$e^{t\lambda}e^{tG_1(\ell)} = \left(I + t\lambda + \frac{1}{2!}t^2\lambda^2 + \dots + \frac{1}{n!}t^n\lambda^n \right) \left(I + tG_1(\ell) + \frac{1}{2!}t^2G_1(\ell)^2 + \dots + \frac{1}{n!}t^nG_1(\ell)^n \right),$$

mas, como existe um valor de ℓ tal que $G_1(\ell)^\ell = 0$

$$e^{t\lambda} e^{tG_1(\ell)} = \left(I + t\lambda + \frac{1}{2!}t^2\lambda^2 + \dots + \frac{1}{n!}t^n\lambda^n \right) \left(I + tG_1(\ell) + \dots + \frac{1}{\ell!}t^\ell G_1(\ell)^\ell + 0 + \dots + 0 \right).$$

Escrevendo nossa matriz J (eq:5.34) na forma de blocos de Jordan, considerando $\lambda = -1, 0, 1$, e que $G_1(\ell)^\ell = 0$ para $\ell \geq 3$

$$J_\lambda(\ell) = (J_{-1}(4), J_0(1)) = \begin{pmatrix} J_{-1}(4) & 0 \\ 0 & J_0(1) \end{pmatrix},$$

ou na forma da equação 5.36:

$$J_\lambda(\ell) = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{1}{6} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Por fim, calculando a exponencial de Jordan temos que a solução de $\dot{y} = Jy_0$ é dada por

$$y(t) = \begin{pmatrix} e^{-t} & te^t & \frac{t^2}{2}e^{2t} & \frac{t^3}{6}e^{3t} & 0 \\ 0 & e^{-t} & te^t & \frac{t^2}{2}e^{2t} & 0 \\ 0 & 0 & e^{-t} & te^t & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{-t} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \underbrace{\begin{pmatrix} l_0 \\ l_1 \\ l_2 \\ l_3 \\ l_4 \end{pmatrix}}_L = \begin{pmatrix} l_0e^{-t} + l_1te^t + l_2\frac{t^2}{2}e^{2t} + l_3\frac{t^3}{6}e^{3t} \\ l_1e^{-t} + l_2te^t + l_3\frac{t^2}{2}e^{2t} \\ l_2e^{-t} + l_3te^t \\ l_3e^{-t} \\ l_4 \end{pmatrix} \quad (5.38)$$

Onde $L = Q^{-1}K$ e $K = (k_0, k_1, k_2, k_3, k_4)^T$ Agora queremos voltar para a coordenada original de nosso sistema, ou seja, com a matriz $A = QJQ^{-1}$. Para isso vamos resolver L e encontrar o valor de cada componente l_i

$$L = \begin{pmatrix} -1 & -1 & -1 & -1 & 0 \\ -1 & -1 & -1 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_0 \\ k_1 \\ k_2 \\ k_3 \\ k_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(k_0 + k_1 + k_2 + k_3) \\ -(k_0 + k_1 + k_2) \\ -(k_0 + k_1) \\ -k_0 \\ k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4 \end{pmatrix}.$$

Substituindo o valor das componentes de L na equação de $y(t)$ temos

$$y(t) = \begin{pmatrix} -(k_0 + k_1 + k_2 + k_3)e^{-t} - (k_0 + k_1 + k_2)te^t - (k_0 + k_1)\frac{t^2}{2}e^{2t} - k_0\frac{t^3}{6}e^{3t} \\ -(k_0 + k_1 + k_2)e^{-t} - (k_0 + k_1)te^t - k_0\frac{t^2}{2}e^{2t} \\ -(k_0 + k_1)e^{-t} - k_0te^t \\ -k_0e^{-t} \\ k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4 \end{pmatrix}. \quad (5.39)$$

E finalmente, dado que encontramos o valor de $y(t)$, podemos voltar para as coordenadas originais através da equação $\mathbf{p}(t) = Qy(t)$:

$$\mathbf{p}(t) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 1 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -(k_0 + k_1 + k_2 + k_3)e^{-t} - (k_0 + k_1 + k_2)te^t - (k_0 + k_1)\frac{t^2}{2}e^{2t} - k_0\frac{t^3}{6}e^{3t} \\ -(k_0 + k_1 + k_2)e^{-t} - (k_0 + k_1)te^t - k_0\frac{t^2}{2}e^{2t} \\ -(k_0 + k_1)e^{-t} - k_0te^t \\ -k_0e^{-t} \\ k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4 \end{pmatrix}$$

Cujas equações para cada componente do vetor $x(t)$ podem ser escritas como

$$\begin{aligned} *p^o &= k_0e^{-t} \\ *p^{(1)} &= (k_0 + k_1)e^{-t} + k_0te^t - k_0e^{-t} \\ *p^{(2)} &= (k_0 + k_1 + k_2)e^{-t} + (k_0 + k_1)te^t + k_0\frac{t^2}{2}e^{2t} - (k_0 + k_1)e^{-t} - k_0te^t \\ *p^{(3)} &= (k_0 + k_1 + k_2 + k_3)e^{-t} + (k_0 + k_1 + k_2)te^t + (k_0 + k_1)\frac{t^2}{2}e^{2t} + k_0\frac{t^3}{6}e^{3t} \\ &\quad - (k_0 + k_1 + k_2)e^{-t} - (k_0 + k_1)te^t - k_0\frac{t^2}{2}e^{2t} \\ *p^{(4)} &= -(k_0 + k_1 + k_2 + k_3)e^{-t} - (k_0 + k_1 + k_2)te^t - (k_0 + k_1)\frac{t^2}{2}e^{2t} - k_0\frac{t^3}{6}e^{3t} \\ &\quad + k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4 \end{aligned}$$

tal que obtemos o valor do vetor $x(t)$

$$\mathbf{p}(t) = \begin{pmatrix} k_0e^{-t} \\ (k_0 + k_1)e^{-t} + k_0te^t \\ k_2e^{-t} + k_1te^t + k_0\frac{t^2}{2}e^{2t} \\ k_3e^{-t} + k_2te^t + k_1\frac{t^2}{2}e^{2t} + k_0\frac{t^3}{6}e^{3t} \\ -K'e^{-t} - (k_0 + k_1 + k_2)te^t - (k_0 + k_1)\frac{t^2}{2}e^{2t} - k_0\frac{t^3}{6}e^{3t} + K \end{pmatrix}, \quad (5.40)$$

Onde $K = k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4$ e $K' = k_0 + k_1 + k_2 + k_3$.

Em [23] é demonstrada uma proposição que estabelece a da função de probabilidade no limite em que $t \rightarrow \infty$ quando temos sistemas fechados, *i.e.*, não há reações dos tipos *influxo* ou *fluxo de saída*. A relação é justificada no sentido em que a medida que tempo cresce muito, a probabilidade converge para uma distribuição multinomial

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p^{(j)}(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} e^{(tA)}Q = \begin{pmatrix} p_1 \\ \vdots \\ p_n \end{pmatrix} =: \mathbb{E}[p]. \quad (5.41)$$

Portanto a medida em que $t \rightarrow \infty$ o vetor $\mathbf{p}(t)$ assume a forma

$$\mathbf{p}(t \rightarrow \infty) = k_0 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ K \end{pmatrix}, \quad (5.42)$$

onde usamos *L'Hopital* para calcular $\lim_{z \rightarrow \infty} \{ze^z\} = 0$. Com isso, observa-se que ao esperar um período de tempo muito longo todas as subunidades das moléculas de hemoglobinas estarão

ligadas a uma molécula de oxigênio. Agora, para o caso em que $t \rightarrow 0$, facilmente vemos que $\mathbf{p}(t)$ assume a forma:

$$\mathbf{p}(t \rightarrow 0) = \begin{pmatrix} k_0 \\ k_1 \\ k_2 \\ k_3 \\ k_4 \end{pmatrix}, \quad (5.43)$$

que também bate com a parte teórica descrita pela bioquímica, onde as hemoglobinas do meio vão começar a se ligar as moléculas de oxigênio disponíveis no meio. E dado que uma molécula se liga ao oxigênio, as outras também irão se ligar.

Voltando ao teorema que descreve a solução para reações monomoleculares 3.2.1, e tendo em mãos o vetor $\mathbf{p}(t)$, podemos calcular distribuição multinomial para esse sistema que será dada por convoluções das probabilidades de cada um dos cinco estado individuais da Hb

$$P(X, t) = \mathcal{M}(n, \xi_1, p_t^{(j)}) * \dots * \mathcal{M}(n, \xi_j, p_t^{(j)}) = \frac{n!}{\xi_0! \xi_1! \xi_2! \xi_3! \xi_4! (1 - |x|)!} \prod_{i=0}^4 (p_i^{(k)})^{\xi_i}. \quad (5.44)$$

Como esse sistema só consideramos a probabilidade de saltar para direita com taxa de transição $k = 1$, e assumindo que $|p_0^{(k)}| = 1$, a convolução de multinomiais resulta

$$\mathcal{M}(n, \xi_0 + \xi_1 + \xi_2 + \xi_3 + \xi_4, p_t^{(1)}) = \frac{n!}{5!(1 - |p|)!} p_0^{(1)} p_1^{(1)} p_2^{(1)} p_3^{(1)} p_4^{(1)} \quad (5.45)$$

$$= \frac{n!}{5!} p_0^{(1)} p_1^{(1)} p_2^{(1)} p_3^{(1)} p_4^{(1)}. \quad (5.46)$$

Seja $5!$ o número de combinações possíveis de reações, no limite em que t vai pra zero a multinomial resulta no produto das taxas de transições entre os estados da hemoglobina

$$\lim_{t \rightarrow 0} \mathcal{M}(n, \xi_1 + \xi_2 + \xi_3 + \xi_4 + \xi_5, p_t^{(1)}) = k_0 k_1 k_2 k_3 k_4. \quad (5.47)$$

Para valores de t muito grandes $\mathcal{M}(n, \xi_1, p_t^{(j)}) * \dots * \mathcal{M}(n, \xi_j, p_t^{(j)}) = 0$. É razoável este resultado, pois para tempos infinitos não haveriam hemoglobinas nos estados 0, 1, 2, 3 e tomando o limite teremos

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathcal{M}(n, \xi_5, p_4^{(1)}) = k_0 k_1 + k_0 k_2 + k_0 k_3 + k_0 k_4. \quad (5.48)$$

Um pressuposto seria que quando o sistema evoluísse por um período infinito, todas as moléculas da hemoglobina vão se encontrar no estado p_4 , já que não estamos considerando que hajam reações no sentido contrário ($k^- = 0$).

5.2.2 Caso em que $k^+ = k^- = 1$

Agora queremos analisar o sistema considerando que as taxas de transições são iguais $k^+ = k^- = 1$. Substituindo esses valores de k^+ e k^- na equação 5.30, obtemos a matriz A dada por

$$A = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & -2 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -2 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix} \quad (5.49)$$

A forma canônica de Jordan para A obtida possui as seguintes matrizes:

$$Q = \begin{pmatrix} 1 & 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & -\frac{1}{2}(3 + \sqrt{5}) & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 3) & \frac{1}{2}(1 + \sqrt{5}) & \frac{1}{2}(1 - \sqrt{5}) \\ 1 & 1 + \sqrt{5} & 0 & 1 - \sqrt{5} & 0 \\ 1 & -\frac{1}{2}(3 + \sqrt{5}) & -\frac{1}{2}(1 + \sqrt{5}) & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 3) & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1) \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix},$$

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{2}(5 + \sqrt{5}) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{2}(3 + \sqrt{5}) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 5) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 3) \end{pmatrix},$$

$$Q^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{5} & \frac{1}{5} & \frac{1}{5} & \frac{1}{5} & \frac{1}{5} \\ \frac{1}{20}(3 - \sqrt{5}) & -\frac{1}{10} & \frac{1}{10}(\sqrt{5} - 1) & -\frac{1}{10} & \frac{1}{20}(3 - \sqrt{5}) \\ \frac{1}{10}(\sqrt{5} - 5) & \frac{1}{2\sqrt{5}} & 0 & -\frac{1}{2\sqrt{5}} & \frac{1}{10}(\sqrt{5} - 5) \\ \frac{1}{20}(3 + \sqrt{5}) & -\frac{1}{10} & -\frac{1}{10}(1 + \sqrt{5}) & -\frac{1}{10} & \frac{1}{20}(3 + \sqrt{5}) \\ \frac{1}{20}(5 + \sqrt{5}) & -\frac{1}{2\sqrt{5}} & 0 & \frac{1}{2\sqrt{5}} & \frac{1}{20}(5 + \sqrt{5}) \end{pmatrix},$$

Observe que agora todos blocos de Jordan possuem $\ell = 1$, respectivos a todos os autovalores. Neste problema temos que $G_{\lambda}^{\ell}(\ell) = 0$, daí $y(t)$ terá apenas valores na diagonal relacionados com os respectivos autovalores.

$$y(t) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e^{-t\frac{1}{2}(5+\sqrt{5})} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & e^{-t\frac{1}{2}(3+\sqrt{5})} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{t\frac{1}{2}(\sqrt{5}-5)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & e^{t\frac{1}{2}(\sqrt{5}-3)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} l_0 \\ l_1 \\ l_2 \\ l_3 \\ l_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} l_0 \\ l_1 e^{-t\frac{1}{2}(5+\sqrt{5})} \\ l_2 e^{-t\frac{1}{2}(3+\sqrt{5})} \\ l_3 e^{t\frac{1}{2}(\sqrt{5}-5)} \\ l_4 e^{t\frac{1}{2}(\sqrt{5}-3)} \end{pmatrix}. \quad (5.50)$$

Após obter o valor da matriz $L = q^{-1}K$ e substituir na matriz acima obtemos

$$y(t) = \begin{pmatrix} \frac{1}{5}(k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4) \\ \frac{3-\sqrt{5}}{20}(k_0 + k_4)e^{-\frac{t}{2}(5+\sqrt{5})} + \frac{1}{10}(\sqrt{5}-1)(k_2 - k_1 - k_3)e^{-\frac{t}{2}(5+\sqrt{5})} \\ \frac{1}{10}(\sqrt{5}-5)(k_0 + k_4)e^{-\frac{t}{2}(3+\sqrt{5})} + \frac{1}{2\sqrt{5}}(k_1 - k_3)e^{-\frac{t}{2}(3+\sqrt{5})} \\ \frac{3+\sqrt{5}}{20}(k_0 + k_4)e^{\frac{t}{2}(\sqrt{5}-5)} - \frac{1}{10}(k_1 + k_3 + k_2)(\sqrt{5}+1)e^{\frac{t}{2}(\sqrt{5}-5)} \\ \frac{1}{10}(\sqrt{5}+5)(k_0 + k_4)e^{\frac{t}{2}(\sqrt{5}-3)} + \frac{1}{2\sqrt{5}}(k_3 - k_1)e^{\frac{t}{2}(\sqrt{5}-3)} \end{pmatrix}.$$

Basta agora calcularmos $\mathbf{p}(t) = Qy(t)$ que voltamos para a variável original e podemos fazer a análise assintótica do nosso problema. Observe que quando $t \rightarrow 0$ na equação acima, obtemos

$$y(t \rightarrow 0) = \begin{pmatrix} 1 & 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & -\frac{1}{2}(3 + \sqrt{5}) & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 3) & \frac{1}{2}(1 + \sqrt{5}) & \frac{1}{2}(1 - \sqrt{5}) \\ 1 & 1 + \sqrt{5} & 0 & 1 - \sqrt{5} & 0 \\ 1 & -\frac{1}{2}(3 + \sqrt{5}) & -\frac{1}{2}(1 + \sqrt{5}) & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 3) & \frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1) \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{pmatrix} \quad (5.51)$$

$$\Rightarrow \mathbf{p}(t \rightarrow 0) = \begin{pmatrix} \frac{5-2\sqrt{5}}{5}k_0 + \frac{2-2\sqrt{5}}{5}k_1 \\ \frac{14-6\sqrt{5}}{5}k_0 + \frac{5+2\sqrt{5}}{5}k_1 + \frac{8-\sqrt{5}}{20}k_2 \\ \frac{5+3\sqrt{5}}{5}k_0 + \frac{2}{5}(k_1 + 3k_2) \\ \frac{4\sqrt{5}-1}{5}k_0 + \frac{2\sqrt{5}-18}{5}k_1 + \frac{\sqrt{5}+1}{5}k_2 \\ \frac{5+2\sqrt{5}}{5}k_0 + \frac{2-2\sqrt{5}}{5}k_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.11k_0 - 0.49k_1 \\ 0.19k_0 + 0.89k_1 + 0.29k_2 \\ 3.34k_0 + 0.40k_1 + 1.20k_2 \\ 1.58k_0 - 2.71k_1 + 0.65k_2 \\ 1.89k_0 - 0.49k_1 \end{pmatrix} \quad (5.52)$$

E na medida que $t \rightarrow \infty$, obtemos

$$y(t) = \frac{K}{5} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \Rightarrow \mathbf{p}(t \rightarrow \infty) = \frac{K}{5} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (5.53)$$

Aqui, $K = k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4$. Por fim, Resolvendo para esse sistema a convolução das distribuições *Multinomiais*. Vele enfatizar que assim como no caso anterior, não iremos considerar a distribuição de Poisson, pois não há reações de degradação (c_{k0}) ou de produção (c_{0k}) em nosso sistema 3.2.1, no limite em que $t \rightarrow \infty$ obtemos

$$\begin{aligned} P(X, t) &= \mathcal{M}(n, \xi_1, p_t^{(j)}) * \dots * \mathcal{M}(n, \xi_j, p_t^{(j)}) = 5! \prod_{i=0}^4 (p_i^{(k)})^{\xi_i} \\ &= 5! \left(\frac{k_0 + k_1 + k_2 + k_3 + k_4}{5} \right)^5. \end{aligned} \quad (5.54)$$

Portanto, em um número de $n! = 5!$ número de reações, quanto t é muito grande, todas hemoglobinas estarão ligadas com o mesmo número de oxigênios, isto se deve ao fato de as taxas de transição para a esquerda serem iguais às taxas de transição para direita.

6 Conclusão

Como inicialmente proposto, este estudo se dedicou à análise teórica de processos estocásticos, onde adotou-se como principal referência, para o referencial teórico, o livro texto de Gardner [19]. Em suma, ao explorar os processos estocásticos através dos olhos das equações de Fokker-Planck, a equação determinística e a equação de Chapman-Kolmogorov, mostram a beleza da complexidade e do mistério dos fenômenos aleatórios. Ao analisar as propriedades dessas equações ganhamos uma compreensão mais profunda da natureza intrínseca da aleatoriedade. As relações entre essas equações oferecem uma perspectiva unificadora para compreender a evolução temporal de sistemas complexos, destacando a importância de abordagens teóricas e de simulações computacionais. Infelizmente não foi possível realizar simulações, pois a minha bagagem computacional é básica e dado que inicialmente a ideia era fazer um estudo analítico, acabei deixando em segundo plano a possibilidade de uma abordagem computacional.

Em síntese, os processos estocásticos desempenham um papel fundamental na compreensão da cooperatividade da hemoglobina. Através da análise estocástica, pudemos investigar e modelar as interações complexas entre as moléculas de oxigênio e a hemoglobina, revelando padrões emergentes e comportamentos dinâmicos que não seriam perceptíveis em uma abordagem determinística. Ao incorporar a aleatoriedade inerente aos sistemas biológicos, os processos estocásticos nos permitiram avançar na compreensão dos mecanismos subjacentes à regulação da afinidade do oxigênio pela hemoglobina.

O problema mais complexo que resolvemos foi considerando o modelo sequencial para cooperatividade da hemoglobina, cuja ideia foi resolver a equação de taxa envolvendo 5 reações químicas. A princípio parecia ser um modelo simples de se resolver, porém a equação de autovalores é bem complexa e não possui solução analítica fácil. Portanto tive que aprender o método da *forma canônica de Jordan* que simplificou bastante os cálculos. Porém, quando atribuímos valores para as taxas de transições, observamos que para $k^+ = k^- = 1$ as contas se tornam mais complexas. Daí a falta da ferramenta computacional foi uma lacuna profunda, percebida por mim um pouco tarde. Ainda é questão para estudos futuros.

Como perspectivas futuras tenho interesse em calcular para outros valores de k^+ e k^- e plotar os valores das concentrações num gráfico usando o software *matlab*. Ainda pretendo simular esse sistema de 5 estados evoluindo no tempo, levando em conta a relação da propensidade de reação α com a saturação de oxigênio. Como segundo interesse pretendo usar a equação de Fokker-Planck para estudar o sistema, pois aqui usamos o primeiro termo da expansão de Kramers Moyal (equação de taxa ou determinística). É fundamental para uma análise mais elaborada resolver a Fokker Planck [11], pois ela está relacionada com o processo difusivo do sistema. Ainda existe uma abordagem mais rigorosa mostrada no artigo [53] que define a Fokker Planck para um sistema em que ocorrem reações químicas através da linguagem de operadores com uma sutil elegância matemática.

Também tenho interesse em estudar teoricamente o modelo *Monod-Wyman-Changeux* (*modelo MWC*) seguindo a mesma direção que o modelo de 5 estados, ou seja, estudar as equações de taxa e a Fokker Planck para o sistema. Depois de tudo isso comparar os resultados com dados experimentais de artigos das áreas biológicas, bioquímicas e químicas para observar se a modelagem proposta através do estudo feito poderá ser válido para descrever os modelos de cooperatividade da hemoglobina [39, 42].

Por fim uma outra perspectiva interessante seria estudar o sistema via cálculo de Itô [54], onde considera-se um processo markoviano d -dimensional $\mathbf{x}_t \in \Omega \subset \mathbb{R}^d$ que possua um *drift* com a presença de um ruído cuja equação de Itô é dada por $d\mathbf{x}_t = \mathbf{F}(\mathbf{x}_t)dt + \sigma d\mathbf{W}_t$ [53]. E após estudar via essa metodologia, comparar os resultados com os obtidos via os métodos presentes nesta dissertação.

7 Apêndice A

Dedução da Equação diferencial de Chapman-Kolmogorov (EDCK)

Seja a definição de derivada temporal para uma densidade de probabilidade

$$\frac{\partial}{\partial t}p(\mathbf{x}, t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \{p(\mathbf{x}, t + \delta t) - p(\mathbf{x}, t)\} \quad (7.1)$$

onde assumimos que existe uma diferenciabilidade da transição de probabilidade em relação ao tempo. Desde que $p(\mathbf{z}, t + \Delta t | \mathbf{x}, \mathbf{t})$ seja uma probabilidade é válida a condição de normalização

$$\int_S d\mathbf{z} p(\mathbf{z}, t + \Delta t | \mathbf{x}, \mathbf{t}) = 1 \quad (7.2)$$

tal que podemos reescrever a eq. 7.1 como

$$\frac{\partial}{\partial t}p(\mathbf{x}, t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_S d\mathbf{z} \{p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{z}, t)p(\mathbf{z}, t) - p(\mathbf{z}, t + \Delta t | \mathbf{x}, \mathbf{t})p(\mathbf{x}, t)\} . \quad (7.3)$$

Agora vamos dividir a região S em duas regiões com base em um parâmetro arbitrariamente pequeno $\varepsilon > 0$. A primeira região $|\mathbf{x} - \mathbf{z}| < \varepsilon$ corresponde à um processo onde o estado é contínuo e a derivada nesta região será denotada por D_1 . A segunda região $|\mathbf{x} - \mathbf{z}| \geq \varepsilon$ corresponde à um processo de salto e a derivada nesta região será denotada por D_2 . A derivada em toda região S pode ser escrita como

$$\frac{\partial}{\partial t}p(\mathbf{x}, t) = D_1 + D_2, \quad (7.4)$$

explicitando os valores das derivadas teremos

$$D_1 = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|\mathbf{x} - \mathbf{z}| < \varepsilon} d\mathbf{z} \{p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{z}, t)p(\mathbf{z}, t) - p(\mathbf{z}, t + \Delta t | \mathbf{x}, \mathbf{t})p(\mathbf{x}, t)\} \quad (7.5)$$

e

$$D_2 = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|\mathbf{x} - \mathbf{z}| \geq \varepsilon} d\mathbf{z} \{p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{z}, t)p(\mathbf{z}, t) - p(\mathbf{z}, t + \Delta t | \mathbf{x}, \mathbf{t})p(\mathbf{x}, t)\} . \quad (7.6)$$

Como a primeira região está relacionada a um estado contínuo, podemos expandir expandir D_1 em séries de potências de $\mathbf{x} - \mathbf{z}$. Antes vamos definir $\mathbf{x} - \mathbf{z} = \mathbf{r}$ e reescrever D_1 de uma forma mais compacta:

$$D_1 = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|\mathbf{r}| < \varepsilon} d\mathbf{r} \{p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{x} - \mathbf{r}, t)p(\mathbf{x} - \mathbf{r}, t) - p(\mathbf{x} - \mathbf{r}, t + \Delta t | \mathbf{x}, \mathbf{t})p(\mathbf{x}, t)\} . \quad (7.7)$$

Por conveniência vamos definir $f(\mathbf{x}; \mathbf{r}) = p(\mathbf{x} + \mathbf{r}, t + \Delta t | \mathbf{x}, t)p(\mathbf{x}, t)$, tal que o integrando na equação acima assume a forma $f(\mathbf{x} - \mathbf{r}; \mathbf{r}) - f(\mathbf{x}; -\mathbf{r})$. Ao expandir o primeiro termo até segunda ordem obtemos

$$f(\mathbf{x}; \mathbf{r}) - \sum_i r_i \frac{\partial f(\mathbf{x}; \mathbf{r})}{\partial x_i} + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j r_i r_j \frac{\partial^2 f(\mathbf{x}; \mathbf{r})}{\partial x_i \partial x_j} + \mathcal{O}|\mathbf{r}| - f(\mathbf{x}; -\mathbf{r}) \quad (7.8)$$

Por simetria temos que $\int d\mathbf{r} f(\mathbf{x}; \mathbf{r}) = \int d\mathbf{r} f(\mathbf{x}; -\mathbf{r})$. Substituindo o valor de f de volta na integral

$$D_1 = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|\mathbf{r}| < \varepsilon} d\mathbf{r} \left\{ - \sum_i r_i \frac{\partial}{\partial x_i} [p(\mathbf{x} + \mathbf{r}, t + \Delta t | \mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] \right. \\ \left. + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j r_i r_j \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} p(\mathbf{x} + \mathbf{r}, t + \Delta t | \mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t) \right\}. \quad (7.9)$$

Definindo os incrementos $X_i(t + \Delta t) - X_i(t) \equiv \hat{X}_i(t)$, podemos escrever a esperança condicional para o primeiro momento:

$$\mathbb{E}[\hat{X}_i(t) | \mathbf{X}(t) = \mathbf{x}] = \int_{|\mathbf{r}| < \varepsilon} d\mathbf{r} r_i p(\mathbf{x} + \mathbf{r}, t + \Delta t | \mathbf{x}, t)$$

e para o segundo momento:

$$\mathbb{E}[\hat{X}_i(t) \hat{X}_j(t) | \mathbf{X}(t) = \mathbf{x}] = \int_{|\mathbf{r}| < \varepsilon} d\mathbf{r} r_i r_j p(\mathbf{x} + \mathbf{r}, t + \Delta t | \mathbf{x}, t)$$

A condição de diferenciabilidade aqui se refere para os processos contínuos: considerando a parte $\|\mathbf{x} - \mathbf{z}\| < \varepsilon$. E no limite que $\Delta t \rightarrow 0$ vamos assumir que esperanças convergem para um vetor não nulo que depende das coordenadas das variáveis aleatórias e do tempo. Sendo assim vamos escrever

$$I. \quad \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \mathbb{E}[\hat{X}_i(t) | \mathbf{X}(t) = \mathbf{x}] = A_i(\mathbf{x}, t) + o(\varepsilon) \quad (7.10)$$

$$II. \quad \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} \mathbb{E}[\hat{X}_i(t) \hat{X}_j(t) | \mathbf{X}(t) = \mathbf{x}] = B_{ij}(\mathbf{x}, t) + o(\varepsilon) \quad (7.11)$$

O vetor $A(\mathbf{x}, t)$ pode ser interpretado como um "*drift vector*" que é simplesmente a atualização do valor médio aplicado em \mathbf{x} . Por outro lado a matriz $B(\mathbf{x}, t)$ é interpretada como matriz de difusão podendo ser fortemente dependentes da posição no espaço. Em suma ela mede o quando a variável aleatória está se afastando de um determinado ponto. A partir da construções que fizemos a equação 7.9 assume a forma

$$D_1 \rightarrow - \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} [A_i(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)] + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} [B_{ij}(\mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)]. \quad (7.12)$$

Para resolver a parte discreta, equação 7.6. Usaremos a condição de diferenciabilidade para um processo de salto

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} p(\mathbf{x}, t + \Delta t | \mathbf{z}, t) = W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t). \quad (7.13)$$

Onde $W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t)$ é a taxa de transição para um salto ($\mathbf{z} \rightarrow \mathbf{x}$). Sob essa condição quando $\varepsilon \rightarrow 0$, a região de integração se aproxima para S , levando a

$$D_2 \rightarrow \int_S d\mathbf{z} [W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t) p(\mathbf{z}, t) - W(\mathbf{z} | \mathbf{x}, t) p(\mathbf{x}, t)]. \quad (7.14)$$

Juntando 7.12 e 7.14, vamos reescrever 7.4 obtemos a *Equação diferencial Chapman-Kolmogorov dCKE*.

8 Apêndice B

Expansão de Kramers-Moyal

Se N for suficientemente grande, podemos trabalhar com a concentração de espécies S_0 fazendo a seguinte mudança de variáveis: $x = n/N$. No limite $N \rightarrow \infty$ a variável assume valores contínuos no intervalo fechado $[0, 1]$ e podemos definir a densidade de probabilidade $\rho(x, t) = NP(x, t)$. Nessas novas variáveis, a equação assume a forma

$$\frac{d\rho(x, t)}{dt} = \overbrace{\alpha^+(x - \frac{1}{N})\rho(x - \frac{1}{N}, t)}^{\xi(x)} + \underbrace{\alpha^-(x + \frac{1}{N})\rho(x + \frac{1}{N}, t)}_{\zeta(x)} - [\alpha^+(x) + \alpha^-(x)]\rho(x, t) \quad (8.1)$$

Por simplicidade definiremos as funções $\xi(x)$ e $\zeta(x)$ e vamos expandir em série de Taylor em torno de x :

$$\xi(x - 1/N) = \sum_n \frac{1}{n!} \partial_x^n \xi(x) (-1/N)^n \quad (8.2)$$

$$\zeta(x + 1/N) = \sum_n \frac{1}{n!} \partial_x^n \zeta(x) (1/N)^n \quad (8.3)$$

$$(8.4)$$

Expandindo até a segunda ordem, temos:

$$\xi(x) = \xi(x)_\varepsilon + \partial_x \xi(x)_\varepsilon (x - \varepsilon) + \frac{1}{2} \partial_x^2 \xi(x)_\varepsilon (x - \varepsilon)^2 + \mathcal{O}(> \varepsilon^2) \quad (8.5)$$

$$\xi(x) = \xi(x)_\varepsilon + \frac{1}{N} \partial_x \xi(x)_\varepsilon + \frac{1}{2N^2} \partial_x^2 \xi(x)_\varepsilon + \mathcal{O}(> \varepsilon^2) \quad (8.6)$$

e para $\zeta(x)$ com $\varepsilon = x + 1/N$

$$\zeta(x) = \zeta(x)_\varepsilon + \partial_x \zeta(x)_\varepsilon (x - \varepsilon) + \frac{1}{2} \partial_x^2 \zeta(x)_\varepsilon (x - \varepsilon)^2 + \mathcal{O}(> \varepsilon^2) \quad (8.7)$$

$$\zeta(x) = \zeta(x)_\varepsilon + \frac{1}{N} \partial_x \zeta(x)_\varepsilon + \frac{1}{2N^2} \partial_x^2 \zeta(x)_\varepsilon + \mathcal{O}(> \varepsilon^2) \quad (8.8)$$

substituindo ambas expansões em 8.1 teremos

$$\begin{aligned} \frac{d\rho(x, t)}{dt} &= \xi(x)_\varepsilon + \frac{1}{N} \partial_x \xi(x)_\varepsilon + \frac{1}{2N^2} \partial_x^2 \xi(x)_\varepsilon + \mathcal{O}(> \varepsilon^2) + \zeta(x)_\varepsilon + \frac{1}{N} \partial_x \zeta(x)_\varepsilon \\ &\quad + \frac{1}{2N^2} \partial_x^2 \zeta(x)_\varepsilon - [\alpha^+(x) + \alpha^-(x)]\rho(x, t) \\ &= \alpha^+(x)\rho(x, t) + \frac{1}{N} \partial_x \alpha^+(x)\rho(x, t) + \frac{1}{N^2} \partial_x^2 \alpha^+(x)\rho(x, t) + \mathcal{O}(> \varepsilon^2) \\ &\quad + \alpha^-(x)\rho(x, t) + \frac{1}{N} \partial_x \alpha^-(x)\rho(x, t) + \frac{1}{2N^2} \partial_x^2 \alpha^-(x)\rho(x, t) - [\alpha^+(x) + \alpha^-(x)]\rho(x, t) \\ &= -\frac{1}{N} \partial_x \underbrace{[\alpha^+(x) - \alpha^-(x)]\rho(x, t)}_{A(x)} + \frac{1}{2N^2} \partial_x^2 \underbrace{[\alpha^+(x) + \alpha^-(x)]\rho(x, t)}_{B(x)} + \mathcal{O}(> \varepsilon^2) \end{aligned}$$

$$\therefore \frac{dP(x, t)}{dt} = -\frac{\partial}{\partial x}[A(x)P(x, t)] + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2}[B(x)P(x, t)] + \mathcal{O}(> \varepsilon^2). \quad (8.9)$$

A expansão realizada acima de forma intuitiva e natural é diretamente obtida da *expansão de Krammers-Moyal*.

O próximo passo é encontrar a equação determinística do modelo e para isso iremos fazer $x\partial_t P(x, t)$ e integrar sobre todo $x \in [0, 1]$

$$\int^x x' \frac{\partial P(x')}{\partial t} dx' = \int^x \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-\varepsilon)^n}{n!} x' \frac{\partial^n}{\partial x'^n} \left[P(x', t) \int^x \xi^n \sum_{i=0}^{\infty} \varepsilon^i w_i(\xi|x') d\xi \right],$$

para $n = 1$ que é a primeira expansão da Krammers-Moyal obtemos

$$\begin{aligned} \int^x x' \frac{\partial P(x')}{\partial t} dx' &= \int^x (-1)x' \frac{\partial}{\partial x'} \left[P(x', t) \underbrace{\int^x \xi w_1(\xi|x', \varepsilon) d\xi}_{\mu_1(x')} \right] \\ &= \int^x -x' \frac{\partial}{\partial x'} [P(x', t)\mu_1(x')] \\ &= -xP(x, t)\mu_1(x)|_0^1 - \int_0^1 P(x', t)\mu_1(x') dx' \end{aligned}$$

Como x não varia de $[-\infty, +\infty]$, tomaremos os valores extremos do intervalo $[0, 1]$. Note que nesse modelo $\mu(x') \equiv A(x') = \alpha^+(x') - \alpha^-(x')$, portanto

$$\begin{aligned} \partial_t \mathbb{E}[x] &= -xP(x, t)(\alpha^+(x) - \alpha^-(x))|_0^1 + \int_0^1 \alpha^+(x')P(x', t) dx' - \int_0^1 \alpha^-(x')P(x', t) dx' \\ &= \underbrace{-P(1, t)(\alpha^+(1) - \alpha^-(1))}_{=0, \text{ c.c.}} + \int_0^1 \alpha^+(x')P(x', t) dx' - \int_0^1 \alpha^-(x')P(x', t) dx', \end{aligned}$$

e por fim, temos

$$\begin{aligned} \partial_t \mathbb{E}[x] &= \int_0^1 \alpha^+(x')P(x', t) dx' - \int_0^1 \alpha^-(x')P(x', t) dx' \\ \therefore \partial_t \mathbb{E}[x] &= \mathbb{E}[\alpha^+(x)] - \mathbb{E}[\alpha^-(x)], \end{aligned} \quad (8.10)$$

Teorema de Laplace

Em essência, o Teorema de Laplace estabelece que o determinante de uma matriz quadrada $n \times n$ pode ser calculada decompondo-a em uma soma de produtos de elementos da matriz, conhecidos como cofatores. Os cofatores são determinantes de matrizes menores obtidas eliminando a linha i ou a coluna j do determinante original. Surpreendentemente, verifica-se que o valor do determinante pode ser calculado expandindo-se ao longo de qualquer linha ou coluna.

Teorema 8.0.1. *Expansão de Laplace* Seja $A = [a_{ij}]$ uma matriz $n \times n$. Então o determinante de A será dado pela soma dos complementos algébricos (cofatores) de A . O cofator do elemento a_{ij} é definido por $C_{ij} = (-1)^{i+j} \det A_{ij}$. Decorre daí duas possibilidades:

- *Cofator ao longo da i -ésima linha* $\implies \det A = \sum_{j=1}^n (-1)^{i+j} a_{ij} \det A_{ij}$.
- *Cofator ao longo da j -ésima coluna* $\implies \det A = \sum_{i=1}^n (-1)^{i+j} a_{ij} \det A_{ij}$.

Este teorema é especialmente útil para calcular determinantes de matrizes de ordem maior, uma vez que simplifica o processo de cálculo em comparação com a expansão direta de Laplace de uma matriz grande. No entanto, para matrizes de ordem $n \leq 3$ as fórmulas são mais simples e podem ser aplicadas diretamente.

Referências

- [1] Vitali, Giuseppe: *Sul problema della misura dei gruppi di punti di una retta*. Bologna, Tip. Gamberini e Parmeggiani, 1905. Citado na página 17.
- [2] Grimmett, Geoffrey e David Stirzaker: *Probability and random processes*. Oxford University Press, Oxford; New York, 2001. Citado na página 18.
- [3] Rosenthal, Jeffrey S.: *A first look at rigorous probability theory*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Hackensack, NJ, second edição, 2006, ISBN 978-981-270-371-2; 981-270-371-3. Citado na página 18.
- [4] Chirikjian, Gregory: *Stochastic Models, Information Theory, and Lie Groups, Volume 2*. janeiro 2012, ISBN 978-0-8176-4943-2. Citado na página 23.
- [5] Braga, Ian e Lucas Wardil: *When stochasticity leads to cooperation*. Phys. Rev. E, 106:014112, Jul 2022. <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.106.014112>. Citado na página 23.
- [6] Martini, Mattia: *Kolmogorov equations on spaces of measures associated to nonlinear filtering processes*. Stochastic Processes and their Applications, 161:385–423, julho 2023, ISSN 0304-4149. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spa.2023.04.013>. Citado na página 23.
- [7] Castro, M. T.; Figuero Neto, A.D.: *Processos estocásticos e equações de difusão: uma abordagem via o formalismo de Paul Lévy para funções característica*. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília - UNB, Brasília, nov. 2013. Citado na página 24.
- [8] Braga, Ian e Lucas Wardil: *Processos estocásticos na evolução*. Tese de Mestrado, Universidade federal de Minas Gerais - UFMG, Belo Horizonte, set. 2020. Citado na página 24.
- [9] Yuste, S. B., E. Abad e C. Escudero: *Diffusion in an expanding medium: Fokker-Planck equation, Green's function, and first-passage properties*. Physical Review E, 94(3), setembro 2016, ISSN 2470-0053. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.94.032118>. Citado na página 25.
- [10] Barilari, Davide e Francesco Boarotto: *Kolmogorov-Fokker-Planck operators in dimension two: heat kernel and curvature*. 2018. Citado na página 25.
- [11] Caramellino, Lucia e Cristian Mendico: *Fokker-Planck equations on homogeneous Lie groups and probabilistic counterparts*, 2024. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 61.
- [12] Zheng, Zhuo, Shiqi Tian, Ailong Ma, Liangpei Zhang e Yanfei Zhong: *Scalable Multi-Temporal Remote Sensing Change Data Generation via Simulating Stochastic Change Process*, 2023. Citado na página 25.

- [13] Sevilla, Francisco J.: *Diffusion of active chiral particles*. Physical Review E, 94(6), dezembro 2016, ISSN 2470-0053. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.94.062120>. Citado na página 25.
- [14] Lou, Bendong: *Singular Limits of Porous Media Equations with Bistable Reactions*, 2024. Citado na página 25.
- [15] Dupont, Tom, Stefano Giordano, Fabrizio Cleri e Ralf Blossey: *Short-time expansion of one-dimensional Fokker-Planck equations with heterogeneous diffusion*, 2024. Citado na página 25.
- [16] Breuer, Heinz Peter e Francesco Petruccione: *On a Liouville-master equation formulation of open quantum systems*. Zeitschrift für Physik B Condensed Matter, 98, janeiro 1995. Citado na página 26.
- [17] Altıntan, Derya, Bastian Alt e Heinz Koepl: *Bayesian Inference for Jump-Diffusion Approximations of Biochemical Reaction Networks*. abril 2023. Citado na página 27.
- [18] Correra, T.; Carvalho, A.: *A equação-mestra: atingindo o equilíbrio*. Quim. Nova, páginas 346–353, agosto 2011. Citado na página 27.
- [19] Gardiner, C.: *Stochastic Methods: A handbook for the natural and social sciences*. Spring, 2008. Citado 4 vezes nas páginas 28, 30, 48 e 61.
- [20] Bressloff, P. C.: *Stochastic Processes in Cell Biology*. Spring, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 47.
- [21] Hernández-García, Manuel Eduardo e Jorge Velázquez-Castro: *Corrected Hill Function in Stochastic Gene Regulatory Networks*, 2023. Citado na página 29.
- [22] Norris, Sam C. P., Andrea M. Kasko, Tom Chou e Maria R. D’Orsogna: *Stochastic Model of Randomly End-Linked Polymer Network Microregions*. Macromolecules, 54(1):126–142, dezembro 2020, ISSN 1520-5835. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01346>. Citado na página 30.
- [23] Jahnke T, Huisinga W.: *Solving the chemical master equation for monomolecular reaction systems analytically*. Journal of Mathematical Biology, (54(1)):1–26, 2007. Citado 5 vezes nas páginas 30, 31, 37, 50 e 56.
- [24] Vastola, J.J.: *Solving the chemical master equation for monomolecular reaction systems and beyond: a Doi-Peliti path integral view*. J. Math. Biol. 83, 48, 2021. Citado na página 31.
- [25] Qian, Hong: *Stochastic chemical reaction systems in biology*. Lecture notes on mathematical modelling in the life sciences. Springer, Cham, Switzerland, 2021, ISBN 3-030-86252-6. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 42.

- [26] Gillespie, Daniel T: *A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions*. Journal of Computational Physics, 22(4):403–434, 1976, ISSN 0021-9991. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021999176900413>. Citado na página 34.
- [27] Prigogine, Ilya e Grégoire Nicolis: *Self-Organisation in Nonequilibrium Systems: Towards A Dynamics of Complexity*. 1985. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:61813664>. Citado na página 38.
- [28] Luis, Muñoz Cobo osé e Cesar Berna: *Chemical Kinetics Roots and Methods to Obtain the Probability Distribution Function Evolution of Reactants and Products in Chemical Networks Governed by a Master Equation*. PunMed, 2009. Citado 3 vezes nas páginas 38, 39 e 43.
- [29] Gillespie, Daniel T., Linda R. Petzold e Effrosyni Seitaridou: *Validity conditions for stochastic chemical kinetics in diffusion-limited systems*. The Journal of Chemical Physics, 140(5):054111, fevereiro 2014, ISSN 0021-9606. <https://doi.org/10.1063/1.4863990>. Citado na página 39.
- [30] Ghosh, A., A. Leier e T.T Marquez-Lago: *The Spatial Chemical Langevin Equation and Reaction Diffusion Master Equations: moments and qualitative solutions*. Theor Biol Med Model, 2015. Citado na página 39.
- [31] Melo, Bruno Paes de, Alisson Andrade Almeida e João Leite: *Bioquímica nas Escolas. Uma abordagem lúdica para o ensino médio*. fevereiro 2014, ISBN 9788591124916. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 44.
- [32] Cruz Lavouras, Laura Inês da: *Hemoglobinopatias: diagnóstico laboratorial e sua importância*. Tese de Mestrado, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015. Citado 3 vezes nas páginas 41, 42 e 45.
- [33] Câmara, Brunno: *Tudo o que um biomédico precisa saber sobre a bilirrubina*. <https://www.biomedicinapadrao.com.br/2021/05/tudo-o-que-um-biomedico-precisa-saber.html>. Citado 2 vezes nas páginas 41 e 44.
- [34] Lehninger, T. M., D. L. Nelson e M. M. Cox: *Princípios de bioquímica*. Artmed, 2019. Citado 5 vezes nas páginas 41, 42, 44, 45 e 46.
- [35] Vera, L. F.: *La hemoglobina: una molécula prodigiosa*. Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp), 104:213–232, 2010. Citado 4 vezes nas páginas 41, 42, 44 e 45.
- [36] Eaton, William, Eric Henry, James Hofrichter e Andrea Mozzarelli: *Is cooperative oxygen binding by hemoglobin really understood?* Nature structural biology, 6:351–8, maio 1999. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.
- [37] Thirumalai, D., Changbong Hyeon, Pavel I. Zhuravlev e George H. Lorimer: *Symmetry, Rigidity, and Allosteric Signaling: From Monomeric Proteins to Molecular Machines*, 2018. Citado na página 42.

- [38] Benesch, Reinhold e Ruth E. Benesch: *The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 26(2):162–167, 1967, ISSN 0006-291X. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006291X67902288>. Citado 3 vezes nas páginas 42, 43 e 45.
- [39] Huang, Heming e Charles S. Peskin: *An Allosteric Model for the Influence of H^+ and CO_2 on Oxygen-Hemoglobin Binding*, 2024. Citado 5 vezes nas páginas 42, 43, 44, 45 e 62.
- [40] Frank, Steven A: *Input-output relations in biological systems: measurement, information and the Hill equation*. Biology Direct, 8(1), dezembro 2013, ISSN 1745-6150. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6150-8-31>. Citado na página 43.
- [41] Chikayama, Eisuke e R. Craig Everroad: *A Theory of Decomposition of Complex Chemical Networks using the Hill Functions*, 2015. Citado na página 43.
- [42] Yonetani, Takashi, SungIck Park, Antonio Tsuneshige, Kiyohiro Imai e Kenji Kanaori: *Global Allostery Model of Hemoglobin: modulation of O_2 affinity, cooperativity, and bohr effect by heterotropic allosteric effectors*. Journal of Biological Chemistry, 277(37):34508–34520, 2002, ISSN 0021-9258. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820743528>. Citado 2 vezes nas páginas 43 e 62.
- [43] Lipan, Ovidiu e Cameron Ferwerda: *Hill functions for stochastic gene regulatory networks from master equations with split nodes and time-scale separation*. Phys. Rev. E, 97:022413, Feb 2018. <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.97.022413>. Citado na página 43.
- [44] Webb, Kevin, Paolo Dominelli, Sarah Baker, Stephen Klassen, Michael Joyner, Jonathon Senefeld e Chad Wiggins: *Influence of High Hemoglobin-Oxygen Affinity on Humans During Hypoxia*. Frontiers in Physiology, 12, janeiro 2022. Citado na página 43.
- [45] Brandan, N., Aguirre M. V. e C. E. Giménez: *Hemoglobina*, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 44 e 45.
- [46] Changeux, Jean Pierre: *Allostery and the Monod-Wyman-Changeux Model After 50 Years*. Annual Review of Biophysics, 41(1):103–133, 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-050511-102222>, PMID: 22224598. Citado na página 44.
- [47] Marzen, Sarah, Hernan G. Garcia e Rob Phillips: *Statistical Mechanics of Monod-Wyman-Changeux (MWC) Models*. Journal of Molecular Biology, 425(9):1433–1460, 2013, ISSN 0022-2836. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283613001617>, Allosteric Interactions and Biological Regulation (Part I). Citado na página 45.
- [48] Levantino, Matteo, Alessandro Spilotros, Marco Cammarata, Giorgio Schirò, Chiara Ardiccioni, Beatrice Vallone, Maurizio Brunori e Antonio Cupane: *The Monod-Wyman-Changeux allosteric model accounts for the quaternary transition dynamics in wild type and a recombinant mutant human hemoglobin*. Proceedings of the National Academy of Sciences,

- 109(37):14894–14899, 2012. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1205809109>. Citado na página 45.
- [49] Szabo, Attila e Martin Karplus: *A mathematical model for structure-function relations in hemoglobin*. Journal of Molecular Biology, 72(1):163–197, 1972, ISSN 0022-2836. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022283672900770>. Citado na página 45.
- [50] Lee, A W e M Karplus: *Structure-specific model of hemoglobin cooperativity*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 80(23):7055–7059, 1983. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.80.23.7055>. Citado na página 46.
- [51] Qian, Hong e Lisa M. Bishop: *The Chemical Master Equation Approach to Nonequilibrium Steady-State of Open Biochemical Systems: Linear Single-Molecule Enzyme Kinetics and Nonlinear Biochemical Reaction Networks*. International Journal of Molecular Sciences, 11(9):3472–3500, 2010, ISSN 1422-0067. <https://www.mdpi.com/1422-0067/11/9/3472>. Citado na página 47.
- [52] Doering, Claus I. e Artur O. Lopes: *Equações diferenciais Ordinárias*. IMPA, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 49 e 54.
- [53] Lapolla, Alessio, David Hartich e Aljaž Godec: *Spectral theory of fluctuations in time-average statistical mechanics of reversible and driven systems*. Physical Review Research, 2(4), outubro 2020, ISSN 2643-1564. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevResearch.2.043084>. Citado 2 vezes nas páginas 61 e 62.
- [54] Øksendal, Bernt: *Stochastic Differential Equations: An Introduction with Applications*, volume 82. janeiro 2000, ISBN 978-3-540-60243-9. Citado na página 62.