

**Sistemas Complexos: Estudo de Problemas em
Economia da Tecnologia e Imunologia**

Leonardo Costa Ribeiro

Novembro de 2007

Sistemas Complexos: Estudo de Problemas em Economia e Imunologia

Leonardo Costa Ribeiro

Orientador: Prof. Ronald Dickman

Co-orientador: Prof. Américo Tristão Bernardes

Tese apresentada à UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS, como requisito parcial para a obtenção do grau de
DOUTOR EM CIÊNCIAS (Física).

Novembro de 2007

Agradecimentos

Ao Prof. Américo, pelos 7 anos de amizade e constante bom humor, e pela sua orientação.

Ao Prof. Ronald Dickman, pelas discussões de grande valor.

Aos Profs. Eduardo da Motta e Albuquerque e Ricardo Ruiz pela confiança e incentivo.

Ao Prof. José Guilherme pela grande ajuda na revisão final deste texto.

Ao grupo de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo material que permitiu desenvolvimento desse trabalho.

À Áurea, pelo seu amor, carinho, companheirismo, amizade, dedicação, apoio, força...

À minha mãe.

Ao CNPQ pela apoio financeiro a esse projeto.

*“Às vezes, as pessoas pensam que perderam as coisas mas realmente não perderam,
elas só mudaram de lugar.”*

M. Night Shyamalan, The Sixth Sense (1999)

*À minha mãe, à Minha Linda, que
reluz como ouro iluminando os
meus dias*

Conteúdo

RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
1 Prólogo	1
I Parte I - Economia da Tecnologia	3
2 Introdução	4
2.1 Ciência, tecnologia e desenvolvimento	4
2.2 O caso dos países subdesenvolvidos	6
2.3 Interações entre ciência e tecnologia no desenvolvimento econômico	9
2.4 Regimes de interação entre ciência e tecnologia	11
3 Evolução do número de patentes e artigos	16
4 Crescimento econômico alimentado por ciência e tecnologia	26
4.1 Modelo	26
4.2 Resultados	31
5 Conclusões	38

II	Parte II - Sistema Imunológico	40
6	Introdução	41
6.1	<i>Panama Blot</i>	43
6.2	Perfis de reatividade	44
7	Modelo	48
7.1	Resultados	52
7.2	Expoente de Hurst	63
7.3	Análise da Entropia	66
8	Conclusão	76
III	Apêndices	78
A1	Agrupamento Super-paramagnético	79
A2	Dados de Patentes, Artigos e PIB em 2003	88
	BIBLIOGRAFIA	94

Resumo

Neste trabalho usamos ferramentas da mecânica estatística para estudar dois sistemas modelos: um que representa países que interagem entre si através das leis de oferta e demanda, e outro que representa a cinética de linfócitos que interagem entre si e com ligantes.

Em paralelo com o estudo do modelo econômico, analisamos os dados de produção científica e tecnológica dos países para os anos de 1974, 1982, 1990, 1998 e 2003. Utilizando a técnica de agrupamento super-paramagnético identificamos três grandes grupos, estrutura que permanece durante o intervalo de tempo analisado. Estudamos a evolução temporal dos limiares de separação entre os grupos, que seguem um crescimento exponencial. Fazemos uma analogia desse comportamento com o efeito Rainha Vermelha, discutido na teoria evolucionária.

Investigamos o modelo para o crescimento econômico alimentado pelo desenvolvimento científico e tecnológico dos países. No modelo a tecnologia, que por sua vez está relacionada com o desenvolvimento científico, dita a eficiência da produção de bens pelo país. Esses bens são comercializados, segundo as leis de oferta e demanda, gerando riqueza para os países. A distribuição de riquezas gerada pelo modelo é comparada com a riqueza real (PIB) dos países obtendo um alto grau de correlação entre essas duas grandezas.

Para o sistema imunológico, propomos um modelo em rede onde cada sítio representa um linfócito B ou um ligante e o elo entre os sítios a interação entre esses componentes. Consideramos no modelo interações supressoras e excitatórias. São feitas simulações em redes aleatórias (Erdos-Renyi) e em redes sem escala. Estudamos o comportamento do sistema quando exposto a repetidas perturbações. Analisamos o papel dos *hubs* (sítios altamente conectados) no comportamento na rede sem escala e caracterizamos o seu tipo de equilíbrio. Comparamos ainda os resultados do modelo com perfis de reatividade imunológica obtidos experimentalmente através do método *Panama Blot*.

Abstract

In this thesis we apply tools from statistical mechanics to study two model systems: one that represents countries that interact with one another through the law of supply and demand, and another that represents the kinetics of lymphocytes that interact with each other and with their ligands.

In parallel with the study of the economic model, we analyze the scientific and technological production data of the countries for the years 1974, 1982, 1990, 1998 and 2003. Through the use of superparamagnetic grouping, we identify three large groups, a structure that persists during the time interval analyzed. We study the temporal evolution of the thresholds separating the groups; they exhibit exponential growth. An analogy is made between this behavior and the Red Queen effect discussed in evolutionary theory.

We investigate the model of economic growth, which is nourished by scientific and technological development. In the model, technology, which is, in its turn, related to scientific development, dictates the efficiency with which goods are produced by a country. Those goods which are commercialized, following the law of supply and demand, bring wealth to countries. The wealth distribution generated by the model is compared to the real wealth GDP (gross domestic product) of countries; we obtain a high level of correlation between these two quantities.

For the immunological system, we propose a network model, in which each site represents a B lymphocyte clone or a species of ligand molecule, and links between sites represent interactions between these components. Suppressor and helper interactions are considered in this model. We perform simulations on random networks (Erdos-Renyi) and on scale-free networks. In addition to characterizing the stationary state we, the behavior of the system under repeated perturbations is studied. We analyze the role of hubs (highly connected sites), in the behavior on scale-free networks. We also compare the results of the model with experimental immune reactivity profiles obtained using the Panama blot method.

Capítulo 1

Prólogo

O objetivo deste trabalho é aplicar métodos desenvolvidos no estudo de problemas em física a problemas em economia e imunologia. A conexão entre esses três campos do conhecimento (física, economia e biologia) não é recente, Thomas Malthus, um dos primeiros economistas clássicos, influenciou a criação da teoria evolucionária na biologia. Antes de conhecer o trabalho de Malthus, Charles Darwin dizia que os seres vivos iniciavam sua reprodução jovens o suficiente para manter sua população estável. Depois, publicou trabalhos dizendo que as populações flutuavam em torno de uma média, existindo vencedores e perdedores na luta pela sobrevivência. Segundo Darwin, nessa variação, surgem animais melhores equipados que seus pais que, após várias gerações, tendem a dominar a população.

A idéia de Darwin da competição pela sobrevivência também influenciou Ludwig Boltzmann. De acordo com Boltzmann, as teorias na ciência deveriam evoluir seguindo leis similares às descritas por Darwin para a evolução das espécies.

Atualmente, a Mecânica Estatística fornece ferramentas para a modelagem de sistemas evolucionários que serão utilizadas, neste trabalho, para estudar o sistema imunológico e o sistema formado pelos países interagindo entre si, na busca de obter riqueza para atender às necessidades de sua população.

Assim como seres vivos face a limitações de alimento e energia, países, empresas e trabalhadores constantemente lutam pela sobrevivência em um ambiente econômico hostil. Similar aos seres vivos, as empresas podem se adaptar, inovando ou imitando

empresas da sua vizinhança, e as sobreviventes podem se reproduzir criando novas firmas. Semelhanças que permitem classificar os sistemas como evolucionários e estudar sua dinâmica através da mesma ferramenta.

Com o intuito de atender às necessidades da suas populações, os países interagem entre si trocando e gerando riqueza. Para gerar riqueza de forma mais eficiente, os países se esforçam para aumentar sua tecnologia que, por sua vez, está ligada à sua produção científica. Assim, a produção tecnológica e científica também evoluem no tempo. Neste trabalho será aplicada a técnica de agrupamento super-paramagnético para estudar a evolução da produção tecnológica e científica dos países e depois será construído um modelo que considera a interação dessas duas dimensões entre si e também com a dimensão econômica (riqueza), cujas propriedades serão estudadas utilizando ferramentas da mecânica estatística.

Assim como os sistemas descritos acima, o sistema imune é composto por várias populações (clones de linfócitos e tipos de ligantes) que interagem entre si fazendo com que essas populações aumentem ou reduzam. Construímos um modelo que reproduz essa dinâmica e estudamos a existência de estados estacionários e as suas propriedades, assim como as alterações dessas populações quando o sistema é perturbado, que no modelo representa uma infecção ou apresentação a um antígeno externo.

Parte I - Economia da Tecnologia

Capítulo 2

Introdução

2.1 Ciência, tecnologia e desenvolvimento

O que determina o crescimento econômico das nações?

Esse complexa questão motiva uma série de estudos dentro da economia [1]. A literatura sobre crescimento econômico da década de 90 avalia o papel e a relevância de fontes como a inovação, distribuição de renda, educação, saúde e nutrição, instituições, investimento, comércio, etc; e mostra o quão complexa são as definições sobre as direções de causalidade e o quão difícil é avaliar as interações destas diversas fontes.

Em 1982, Freeman propôs o conceito (ainda embrionário) do Sistema Nacional de Inovação. Esse conceito evoluiu durante as décadas de 80 e 90 com os trabalhos de Freeman [2], Dosi [3], Nelson [4], Lundvall [5]. Atualmente, o Sistema Nacional de Inovação, como seu próprio nome sugere, é definido como o conjunto de elementos em um determinado país que levam à inovação, ou seja, à produção de algo inédito.

Entre os elementos que interagem e levam à inovação podemos citar: empresas e seus departamentos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), universidades, institutos de pesquisa, sistemas de financiamento à inovação e o governo.

Os novos conhecimentos ou materiais gerados pela inovação podem ser introduzidos na linha de produção de indústrias, por exemplo, levando à redução do custo de produção de bens ou à produção de um novo modelo ou uma nova categoria de bens.

A redução no custo de produção leva a uma redução no preço dos bens o que faz com que o país conquiste uma parcela maior do mercado mundial, gerando riqueza para si. Os novos bens produzidos podem ser comercializados gerando também riqueza para o país.

Este capítulo enfoca uma dimensão específica do amplo quadro dos determinantes do desenvolvimento econômico: a relação entre ciência, tecnologia e crescimento econômico. Nessa linha, Nelson e Rosenberg ([6]) apontam para o entrelaçamento entre ciência e tecnologia como característica chave dos sistemas nacionais de inovação. Eles resumem as complexas interações entre estas duas áreas realçando que ciência é, ao mesmo tempo, “líder e seguidora” do progresso tecnológico.

Sugerindo-a como líder, Rosenberg [7] apresenta o papel da tecnologia como: 1) uma fonte de questões e problemas para o esforço científico; 2) um “enorme depósito de conhecimento empírico a ser investigado e avaliado pelos cientistas”; 3) uma contribuição para a formulação de uma “subseqüente agenda para ciência”; 4) uma fonte de instrumentos, equipamentos para pesquisa etc. Concluindo que fortes impulsos econômicos estão moldando, dirigindo e restringindo a área científica.

Na outra direção, Klevorick et al [8] apresentam evidência empírica sobre o papel das universidades e da ciência como uma importante fonte de “oportunidades tecnológicas” para a inovação industrial. Esse estudo mostra como setores industriais diferentes avaliam a importância relativa das universidades e da ciência para suas capacidades inovativas.

Na mesma linha, Rosenberg [9] pergunta “por que as empresas fazem pesquisa básica”, e sugere que a pesquisa básica é um “bilhete de entrada para uma rede de informações”. Este ponto está relacionado à discussão sobre as duas faces da P&D: inovação e aprendizagem, enfatizando a importância do investimento como modo de desenvolver capacidade de absorver novos conhecimentos [10]. Há também evidências empíricas para a interação crescente entre a ciência financiada pelo setor público e a indústria nos EUA [11]. Finalmente, um estudo recente da *Organisation For Economic Co-Operation And Development* (OCDE) [12] descreve a “intensificação das relações ciência-indústria na economia do conhecimento”, realçando que “elos com a ciência são mais importantes que no passado”.

Assim, esses estudos indicam a relevância da ciência e tecnologia nas atividades

inovativas, apoiando a existência de fortes e mútuas retro-alimentações entre ciência e tecnologia em países desenvolvidos, e apontando a intensificação dessa relação.

Em suma, a literatura sobre economia da tecnologia poderia ser vista evoluindo como se segue: 1) começando com um simples modelo onde a inovação impulsiona o desenvolvimento econômico [13]; 2) aprimorando a compreensão do papel da ciência para a inovação nas sociedades desenvolvidas sugerindo uma abordagem interativa, com retro-alimentações entre ciência e tecnologia [14, 7]; 3) indicando uma divisão entre diferentes componentes dos Sistemas Nacionais de Inovação [15, 16]; 4) investigando papéis específicos da ciência, tecnologia e suas interações para o desenvolvimento industrial e econômico [17, 14, 8, 11].

A questão a ser abordada no próximo tópico é: como estas lições podem ser aplicadas ao caso dos países menos desenvolvidos?

2.2 O caso dos países subdesenvolvidos

Para discutir o caso dos países menos desenvolvidos, faz-se necessário entender algumas peculiaridades da interação entre ciência, tecnologia e desenvolvimento. Se estas interações fundamentam o moderno desenvolvimento econômico, é necessário evitar um “modelo linear invertido” para os países menos desenvolvidos.

Um “modelo linear invertido” sugeriria o seguinte esquema: primeiro desenvolvimento econômico, depois recursos disponíveis para desenvolvimento tecnológico, e finalmente o crescimento de instituições científicas. Porém, existe um problema: o que alimenta o desenvolvimento econômico? Em um mundo econômico de crescente sofisticação tecnológica e crescentemente dependente de sua base científica, como podem os países menos desenvolvidos investir em ciência e tecnologia? Sem estes investimentos, o que os ligará à rede internacional de informação científica e tecnológica?

As hipóteses deste capítulo sugerem que as interações entre ciência e tecnologia são importantes desde o começo do processo de desenvolvimento. Estas interações, de qualquer forma, têm diferentes apresentações frente a países já desenvolvidos. Para introduzir a discussão a respeito desta interação peculiar e específica, este trabalho investiga, em primeiro lugar, o papel específico da ciência nos países menos

desenvolvidos: qualificações importantes do papel da ciência na periferia são os pontos iniciais dos argumentos deste capítulo.

O processo de desenvolvimento tecnológico depende pesadamente da imitação principalmente em sua fase inicial. A literatura sobre economia da tecnologia tem criticado profundamente visões que subestimam os esforços dos países nesse sentido. Silverberg [18] mostra como a imitação e a difusão de tecnologias devem ser vistas como uma continuação do processo inovativo: é preciso criatividade para copiar tecnologia desenvolvidas externamente. Cimoli e Dosi [19] apontam que a combinação entre aquisição de conhecimento e aprendizagem, e a seqüência que caminha da cópia para a criatividade, são dois lados do mesmo processo.

O esforço em imitar relaciona-se com capacidades internas: estágios iniciais de desenvolvimento e o processo de *catching-up*¹ estão sujeitos à capacidade de absorção, sendo que tal capacidade exige um certo nível de capacidade científica. Outro ponto a ser destacado é o papel duplo dos departamentos de Pesquisa e Desenvolvimento das empresas: inovação e imitação, conforme Cohen e Levinthal [10]. Durante as fases iniciais de desenvolvimento, instituições científicas são necessárias principalmente para o aprendizado do processo inovativo.

Além deste papel chave de apoio à capacidade de absorção, as instituições científicas têm outras importantes contribuições para o desenvolvimento. Primeiro, elas atuam como “focalizador” neste processo. Ciência na periferia é importante para funcionar como uma “antena” para a criação de elos com fontes internacionais de tecnologia. Como “focalizador”, instituições científicas poderiam demarcar linhas de desenvolvimento tecnológico que são factíveis a países subdesenvolvidos. Isto significa que informação científica é necessária até mesmo para apontar em quais setores industriais a entrada é inviável. Isto é muito importante para países menos desenvolvidos: uma “busca cega” pode ser desgastante. Portanto, as instituições científicas proveriam “conhecimento para uma busca focada” [20].

Segundo, a capacidade científica nacional é um apoio para o desenvolvimento industrial, fornecendo conhecimento necessário à entrada em indústrias-chave de processos de desenvolvimento. Como Perez e Soete [21] avaliam, o conhecimento científico

¹Ato de apresentar um rápido desenvolvimento econômico, como ocorreu com a Inglaterra após a revolução industrial

fornecido pela infra-estrutura pública reduz os custos de entrada em setores-chave. Terceiro, existem outras ligações mais emaranhadas entre conhecimento e crescimento; como a corrente de relação causal entre aprimoramentos na dimensão científica e conseqüentes aprimoramentos nas condições de vida material da população, que por sua vez, conduzem a um crescimento econômico maior. Isto poderia ser uma ligação indireta entre ciência e crescimento, um elo que não poderia ser alcançado sem investimento interno em disciplinas científicas relacionadas à saúde, dado o extraordinário distanciamento entre necessidades globais de saúde e a agenda de pesquisa dos países mais desenvolvidos.

Em quarto lugar, um outro elo causal deve ocorrer entre a ciência e os avanços na agricultura. Tecnologias para a agricultura possuem “especificidades ecológicas”, dadas condições singulares, tais como irrigação, características do solo, resistência das plantas a insetos, etc. Assim, investimentos nacionais nos países menos desenvolvidos são necessários, já que as tecnologias “não podem ser transferidas de uma região à outra apenas através da experiência” ([22], p. 96)

Em quinto lugar, dada a atual divisão global em tecnologia, a maioria das inovações provém de países de renda elevada e clima temperado, países que já completaram seu processo de transição demográfica e que têm sua estrutura epidemiológica baseada em doenças crônicas, etc. Assumindo que a imitação é a forma inicial para a inovação local, é indispensável um enorme esforço para adaptar as tecnologias para um novo ambiente (em termos de renda, clima, demografia e epidemiologia). Esse esforço, em uma época em que a tecnologia baseada em ciência é crescente, tem um inevitável conteúdo científico e instituições nacionais (fortemente conectadas com redes internacionais e comunidades) devem fornecer esse conteúdo. Desse modo, a alocação de recursos para o desenvolvimento científico é necessária desde os estágios iniciais de desenvolvimento.

Em suma, existem vários argumentos para a relevância da ciência desde o início dos processos de desenvolvimento. Esses argumentos sustentam a necessidade de investimentos em instituições científicas antes mesmo do processo de *catching-up* e a existência de retro-alimentações entre ciência e tecnologia durante o processo inovativo.

2.3 Interações entre ciência e tecnologia no desenvolvimento econômico

A proposta desta seção é contrastar os casos de Coréia e Taiwan com os do Brasil, Índia e México e introduzir a discussão sobre interações durante o processo de desenvolvimento. É importante manter em mente que Coréia e Taiwan eram menos desenvolvidos que Brasil e México, por exemplo, durante os anos 60 e início dos anos 70 ([23, 24]).

Rapini [25] apresenta os gráficos da figura 2.1 e 2.2, que ilustram o processo de desenvolvimento tecnológico comparando Taiwan, Coréia e Brasil. Esses gráficos apresentam dados sobre a produção científica (medida por artigos indexados pelo Institute of Scientific Information [26]) e sobre a produção tecnológica (medida pelas patentes concedidas pelo USPTO [27], agência americana onde os pedidos de patentes são depositados). O contraste nesses gráficos é interessante: Coréia e Taiwan mostram um padrão de crescimento conjunto entre a produção científica e tecnológica, enquanto o Brasil apresenta uma correlação menor entre essas duas variáveis [28].

Contrários a uma suposição de um “modelo linear invertido”, os dados de Coréia e Taiwan mostram como o desenvolvimento da ciência e da tecnologia foi mutuamente reforçado. O gráfico 2.1a (para Taiwan) e o gráfico 2.1b (para Coréia) sugerem que esses países não esperaram o final do processo de desenvolvimento para aumentar seus investimentos em ciência. O estudo desses países revela como eles comprometeram recursos para instituições científicas desde o princípio em seus processos de *catching-up* [29, 30, 31, 32].

Discutindo os casos coreano e taiwanês, cinco fatores sobre a relação entre infraestrutura científica e o processo de *catching-up* podem ser listados: 1) forte correlação entre o crescimento da produção científica e tecnológica; 2) elevados indicadores de aproveitamento de oportunidades, indicando uma interação entre produção científica e tecnologia industrial; 3) grande concentração em poucas disciplinas científicas inter-relacionadas; 4) aumento na concentração em disciplinas científicas durante o processo de *catching-up*; 5) aumento do número de classes das patentes durante a fase de *catching-up*. Esses fatores apontam não apenas para o aspecto quantitativo da

interação (o crescimento conjunto de artigos e patentes), mas também para o aspecto qualitativo (a concentração da produção científica em disciplinas com profundo impacto sobre a tecnologia industrial, como diversos campos da engenharia, computação, física aplicada, ciências de materiais, química, etc) [33].

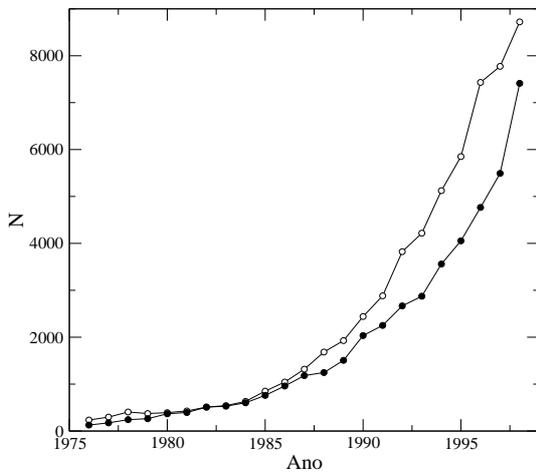


fig.2.1a

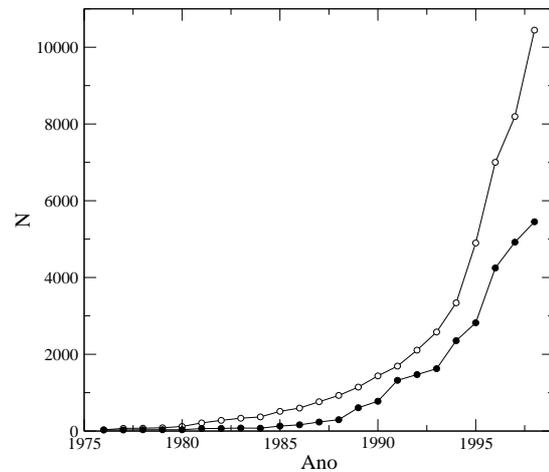


fig.2.1b

Figura 2.1: Comparativo da evolução do número de artigos publicados (curva superior) e patentes depositadas (curva inferior) para Taiwan (a), Coréia (b).

Essas descobertas sugerem que poderia haver uma combinação entre dispersão e concentração através das disciplinas científicas. Por um lado, dispersão: um país deveria ter capacidade para seguir e monitorar desenvolvimentos em uma vasta extensão de campos. Por outro lado, concentração: um país precisa concentrar recursos limitados em disciplinas profundamente relacionadas às necessidades industriais, conectadas ao lado de “provisão de conhecimento público” das capacidades científicas.

Além disso, Rapini [25] cita evidências das interações entre ciência e tecnologia durante o processo de desenvolvimento. Ela encontra que na Coréia e em Taiwan a produção científica alimenta a produção tecnológica e a produção tecnológica

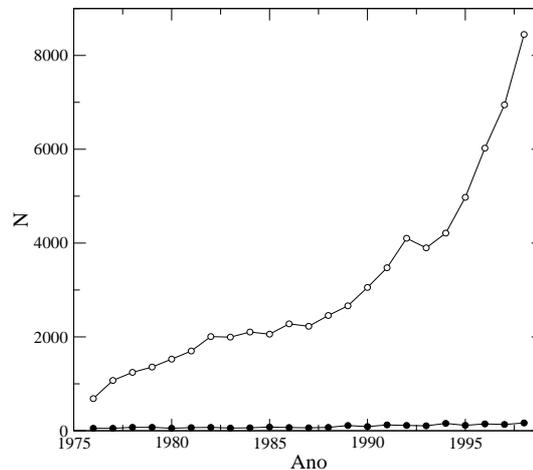


fig.2.2

Figura 2.2: Comparativo da evolução do número de artigos publicados (curva superior) e patentes depositadas (curva inferior) para o Brasil.

também alimenta a produção científica. Por outro lado, para o Brasil, Rapini encontra que apenas a produção científica alimenta a produção tecnológica.

Esta seção apresenta dados de países que fizeram processos de *catching-up*, mostrando evidências no crescimento conjunto da ciência e da tecnologia em seus processos de desenvolvimento.

A questão que se coloca é: como se desencadeia o processo de interação entre ciência e tecnologia?

2.4 Regimes de interação entre ciência e tecnologia

Como um passo preliminar para uma análise estatística, esta seção propõe um modelo muito simples. Esse modelo descreve a relação e as interações entre ciência, tecnologia e crescimento econômico. Ele simplifica as conexões complexas e multifacetadas, interações e cadeias causais que constituem a esfera do crescimento eco-

nômico. Entretanto, este modelo contribui para organizar os dados de um modo bastante simples, diferenciando os países entre aqueles que já produzem ciência e tecnologia e aqueles que ainda não têm as duas produções. A base teórica e a intuição desse simples modelo foram discutidas nas seções anteriores. A partir delas, três hipóteses podem ser desenhadas:

- (1) Países desenvolvidos possuem fortes capacidades científicas e tecnológicas, e existem interações e retro-alimentações mútuas entre as duas dimensões;
- (2) A ciência durante o processo de *catching-up* é crucial e tem duas funções: absorver novos conhecimentos e transmití-lo para o setor produtivo;
- (3) Os países menos desenvolvidos, dados os baixos níveis de produção científica, são capturados em uma “armadilha de baixo crescimento” e da “competitividade espúria” (competitividade determinada por baixos salários e não pelo progresso técnico).

Para sugerir esse modelo simples, seis passos são necessários. Cada um desses passos é apresentado na literatura e nos dados apresentados nas seções precedentes.

- (1) O primeiro passo é o reconhecimento de duas dimensões diferentes de atividades relacionadas à inovação - a infra-estrutura científica e a produção tecnológica;
- (2) O segundo passo é a identificação de uma divisão do trabalho entre elas;
- (3) O terceiro passo é a identificação de interações entre as dimensões científica e tecnológica, assim como da dinâmica dessas interações;
- (4) O quarto passo é a sugestão de que essas interações mudam durante o processo de desenvolvimento, atingindo por último um nível de fortes e mútuas relações de reforço, encontrado nas economias avançadas;
- (5) O quinto passo é o fato de que esse padrão evolucionário depende da infra-estrutura científica e tecnológica do país e que para se atingir novos estágios de desenvolvimento e de interação entre essas duas dimensões é necessário que sejam feitos investimentos na produção científica e tecnológica;
- (6) Finalmente, essas interações no campo da ciência e tecnologia devem estar integradas nas cadeias causais do desenvolvimento econômico.

Alemanha e EUA podem se citados como exemplo de países que passaram por

esses processo. Após o desenvolvimento econômico ocorrido na Inglaterra com a industrialização da indústria têxtil e a invenção da máquina a vapor, esses dois países voltaram seus investimentos para novas áreas levando ao desenvolvimento de produtos químicos (por exemplo dinamite), da eletricidade e à invenção do motor a combustão. Outro caso de *catching-up* bem sucedido foi o do Japão, com o desenvolvimento de processadores produzidos com semi-condutores, que permitiram a redução da escala, custo e ainda elevaram a eficiência dos computadores, facilitando sua comercialização e uso. Anteriormente o Japão já tinha obtido o *catching-up* através de uma rápida industrialização, mas que foi destruída durante a Segunda Guerra Mundial. Também Coréia e Taiwan o com desenvolvimento da micro-eletrônica, tecnologia da informação e telecomunicações.

Esses comentários levam ao modelo simples apresentado na figura 2.3. Essa figura mostra três diferentes “regimes”, abrangendo desde os países menos desenvolvidos (“regime” I), até os mais desenvolvidos (“regime” III).

Este modelo muito simples usa quatro grupos de variáveis: produção científica, produção tecnológica, crescimento econômico, e “outros” (representando uma ampla abrangência de fatores e variáveis não trabalhados nesse modelo simplificado como: qualificação do mercado de trabalho, existência de recursos naturais, condições de saúde, fatores demográficos, distribuição de renda, o Estado como um indutor do desenvolvimento, a importância das multinacionais na estrutura produtiva, etc.).

O modelo sugere que, à medida que os “regimes” mudam, o número e os canais de interação entre infra-estrutura científica, produção tecnológica e crescimento econômico também mudam. À medida que os países evoluem, mais conexões são ativadas e mais interações operam (as setas na figura I). O “regime” III é o caso onde todas as conexões e interações estão funcionando (elas foram ativadas durante as fases anteriores).

À medida que o desenvolvimento ocorre, o papel de “outros” na determinação do crescimento econômico diminui. Ou seja, ao passo que um país melhora sua posição econômica, seu crescimento econômico é cada vez mais “causado” pelos seus recursos científicos e tecnológicos. As retro-alimentações mútuas entre eles contribuem para explicar porque o crescimento econômico moderno é alimentado por fortes capacidades científicas e tecnológicas [36, 23, 15].

Dadas as evidências econômicas de interações entre desenvolvimento econômico, científico e tecnológico apontadas durante esse capítulo, propomos um modelo relacionando essas três dimensões através dos mecanismos de oferta e demanda existentes entre os países. Tal modelo é descrito no capítulo 4 desse trabalho. Mas, antes de entrar no modelo, analisaremos estatisticamente os dados de patentes e artigos para um conjunto de 103 países, entre 1974 e 2003, sendo que para o último ano este número é de 120 países, dadas as transformações geopolíticas ocorridas no período. A análise é feita aplicando a técnica de agrupamento super-paramagnético que caracteriza grupos isolados compostos por países com desenvolvimento científico e econômico semelhante. Essa análise está descrita no capítulo 3, e no capítulo 5 apresentamos as conclusões do modelo e dessa análise.

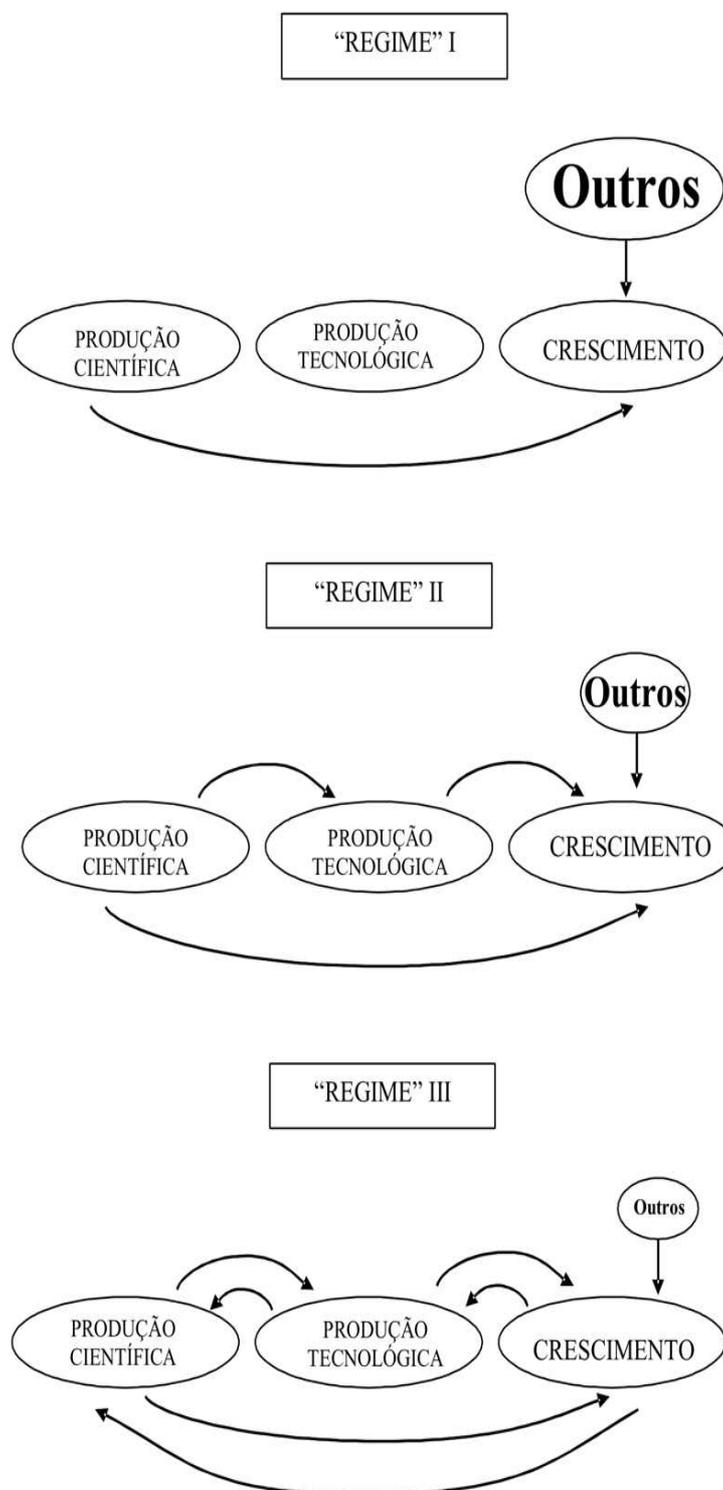


Figura 2.3: Os três regimes de interações entre desenvolvimento econômico, científico e tecnológico proposto por Bernardes et al [34]

Capítulo 3

Evolução do número de patentes e artigos

Com o intuito de analisar e identificar grupos nas informações de patentes e artigos¹, entre os anos de 1974 e 2003, recorreremos a uma técnica de análise multivariada, o agrupamento super-paramagnético proposto por Domany e colaboradores [92, 93, 94].

Essa técnica está baseada nas propriedades de um ferromagneto não homogêneo. Para aplicá-la, associa-se a cada ponto no espaço d -dimensional um spin de Potts (variável inteira que varia entre zero e $q - 1$) e se introduz uma interação J_{ij} entre os pontos vizinhos, que decai em função da distância entre esses pontos. Como proposto nas referências sobre a técnica, definimos J_{ij} como uma Gaussiana com variância igual à distância média entre todos os pares de vizinhos,

$$J_{ij} = \frac{1}{\bar{k}} \exp\left(-\frac{d_{ij}^2}{2a^2}\right) \quad (3.1)$$

onde d_{ij} é a distância entre os sítios, \bar{k} é o número médio de vizinhos e a , a distância média entre todos os pares de vizinhos.

À temperatura $T = 0$ o sistema fica em seu estado de menor energia, tendo todos os seus spins alinhados (no mesmo estado). A altas temperaturas, os spins ficam completamente desordenados e a correlação entre eles desaparece. Caso exista regiões com diferentes densidades de sítios, como ocorre em modelos no espaço

¹Os resultados apresentados seção foram publicados em [40]

contínuo, agrupamentos de sítios podem ser observados. Quando se varia a temperatura do sistema entre esses dois extremos, observa-se uma transição de fase de um estado ordenado para outro desordenado caso todos os pontos pertençam a um mesmo agrupamento. Caso existam vários grupos de pontos na estrutura dos dados, uma ou mais transições intermediárias são observadas pois, quando se reduz a temperatura, os spins associados a um agrupamento de pontos relativamente denso se ordenam, enquanto regiões de baixa densidade continuam desordenadas. Assim, observam-se grupos de spins ordenados nas regiões de alta densidade. Caso exista mais de um grupo, os spins dos agrupamentos estarão descorrelacionados entre si. Uma descrição detalhada dessa técnica poder se vista no Apêndice 1, ao final deste trabalho.

Como dito, esta técnica será usada para buscar identificar grupos de países, dados pela sua produção científica (artigos) e tecnologia (patentes). Deve-se ressaltar, contudo, que artigos não são uma medida perfeita da produção científica e que patentes não são uma medida ideal de inovação tecnológica, mas são bons indicadores, como resalta a literatura sobre o tema [37, 38, 39].

Para artigos científicos, os dados coletados pelo ISI [26] possuem várias deficiências: desde a língua até a qualidade da pesquisa. Pode haver pesquisas importantes para as necessidades locais que não são traduzidas em artigos internacionais, mas apenas em publicações nacionais, não medidas pelo ISI. Existe imensa literatura sobre os problemas desse indicador [37, 38]. Para patentes os dados do USPTO [27] também possuem deficiências, desde ligações comerciais com os EUA até a qualidade da patente. Também existe uma imensa literatura sobre os limites desse indicador de capacidade inovativa [37, 39].

Para medir o nível de riqueza é comum comparar os países por sua renda per capita e não pelo produto agregado (grandeza que não é normalizada pela população do país). Assim, procuramos evitar comparações errôneas normalizando os dados de artigos e patentes pela população dos países, denominando-os de A^* e P^* respectivamente. Os dados de patentes, artigos e população dos países utilizados para análise a seguir estão apresentados no Apêndice 2.

Aplicamos a técnica de agrupamento super-paramagnético aos valores médios de A^* e P^* entre 1999 a 2003.

Como proposta pela técnica, definimos a vizinhança de cada um dos pontos no plano A^*P^* utilizando o critério de vizinhança mútua, ou seja, o sítio i somente é definido como vizinho do sítio j se j está entre os K sítios mais próximos de i e se i está entre os K sítios mais próximos de j . Dessa forma, K é o número máximo de vizinhos que um sítio pode ter. Utilizamos neste trabalho $K = 13$, que é suficiente para conectar todos os pontos.

Outro parâmetro utilizado na técnica é o número q de estados de Potts que cada ponto pode apresentar. Este parâmetro está relacionado (como pode ser observado pela equação do apêndice 1) com a correlação spin-spin que é utilizada na técnica para caracterizar os grupos. Assim utilizamos um valor alto para q , $q = 50$, para obtermos com nitidez os grupos.

Para identificar a existência da fase super-paramagnética construímos o gráfico da susceptibilidade em função da temperatura, mostrado na figura 3.1. O patamar na susceptibilidade, localizado logo após o pico que identifica a transição de fase, caracteriza a fase super-paramagnética.

Para identificar os grupos formados durante a fase super-paramagnética, calculamos, na temperatura $T = 0.08$, a correlação G_{ij} entre todos os pares de vizinhos. Se a correlação entre o par de spin tende a $1/q$, os pontos pertencem a grupos distintos; e, se a correlação tende a $1 - 2/q$, os pontos pertencem ao mesmo grupo. Caracterizamos os grupos mostrados na figura 3.2. Podemos observar três grandes grupos e alguns grupos de tamanho igual ou menor que 3.

Identificamos a lista de países que formam cada um dos três grande grupos. Recorremos à literatura para obter uma análise do desenvolvimento do Sistema Nacional de Inovação dos principais países de cada grupo e a sua situação no cenário mundial e, dessa análise, observamos que cada grupo de pontos representa um regime de desenvolvimento do SNI.

Da mesma forma que discutido em [34] aplicamos uma regressão linear no gráfico $Log \times Log$ para os grupos identificados pela técnica, calculando o coeficiente angular β e a correlação R da regressão.

Vejamos com mais detalhes os grupos: o primeiro representa o regime I, contendo 54 países. Para esses países, as conexões entre os agentes de SNI são ausentes ou

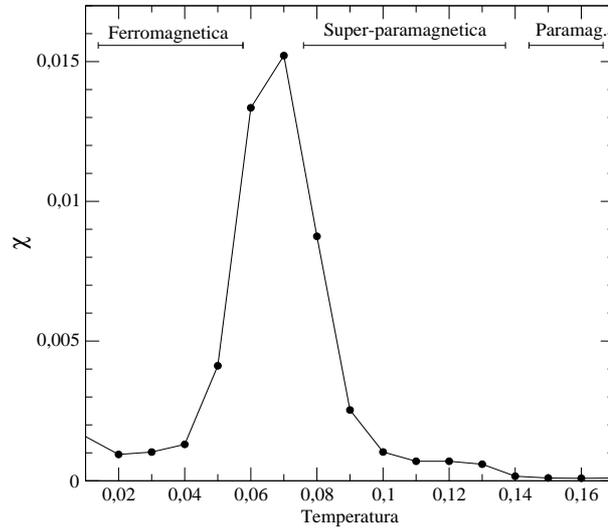


Figura 3.1: Susceptibilidade em função da temperatura do sistema. O pico caracteriza a transição entre o estado ordenado para o estado super-paramagnético. O patamar na susceptibilidade caracteriza os grupos de spins que se fragmentam a altas temperaturas.

muito fracas, o que leva aos baixos valores obtidos de $\beta = 0,03$ e $R = 0,24$. Neste caso não há correlação entre o registro de patentes e o número de artigos publicados.

O segundo grupo representa o regime II, contendo 43 países. Para esses países as conexões entre agentes do SNI são ainda fracas. O valor de $\beta = 0,65$ mostra a existência de correlação, embora não muito forte, entre o registro de patentes e a produção científica. Os valores mais elevados de $\beta = 1,43$ e $R = 0,74$, são a característica básica do regime III, composto por 19 países altamente desenvolvidos. Neste regime, as conexões entre os agentes do SNI são efetivas e intensas, levando a uma elevada conversão da produção científica em inovação tecnológica e vice-versa. Os três pontos na parte superior da figura 3.2, representados por diamantes, correspondem a Taiwan, ao Japão, e aos E.U.A., que, devido a seu alto número de patentes depositadas, foram identificados pelo método como um grupo. Os demais países, representados por x, foram identificados como 6 grupos com menos de três sítios. Assim, eles não pertencem a nenhum dos conjuntos principais.

De fato EUA, Japão e Taiwan estão à frente devido à uma maior eficiência na interação das dimensões do SNI, se comparados com os demais países do grupo III. Esse grupo é, em sua maioria, constituído por países europeus, nos quais são identificados deficiências nas interações do SNI [41]. Assim, EUA, Japão e Taiwan realmente apresentam uma maior eficiência na articulação entre ciência e tecnologia em relação ao grupo III, de forma que não foram identificados pela técnica de agrupamento super-paramagnético como pertencentes a esse grupo.

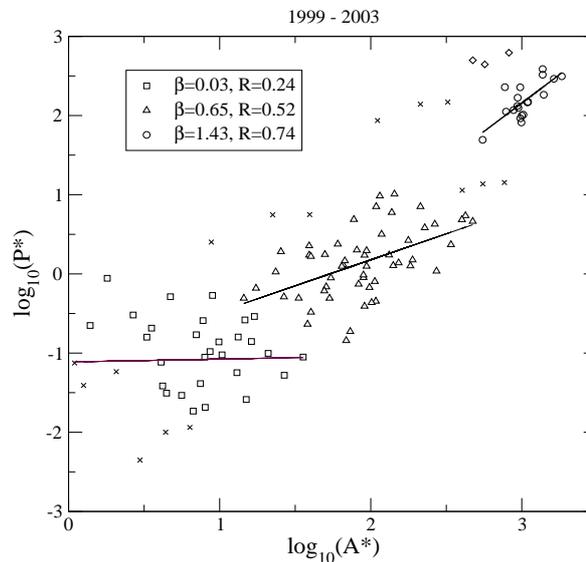


Figura 3.2: Grupos de pontos identificados pela técnica de agrupamento super-paramagnético. Pontos que apresentam mesmo símbolo foram identificados como pertencentes ao mesmo agrupamento. Os pontos representados por x, foram identificados como grupos com menos de três sítios. Os pontos representados pelo símbolo diamante correspondem a Taiwan, Japão e E.U.A.

Utilizamos, também, o agrupamento super-paramagnético para identificar grupos nos dados de A^* e de P^* dos anos 1974, 1982, 1990, e 1998. A Figura 3.3 mostra os conjuntos obtidos para cada um desses anos, à temperatura próxima de 0.08. Os mesmos grupos e características básicas da figura 3.2 são também observados aqui,

mas há uma nova constatação, os pontos iniciais e finais de cada regime evoluem à medida que o tempo passa.

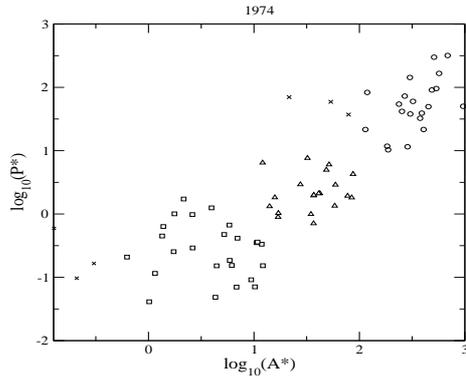


fig.3.3a

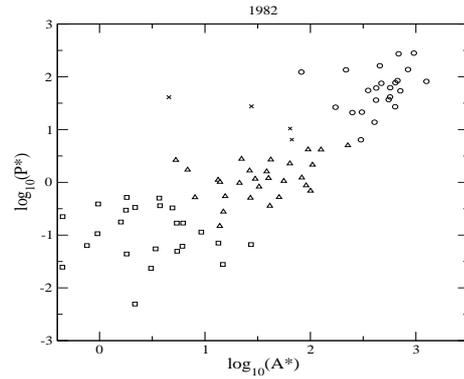


fig.3.3b

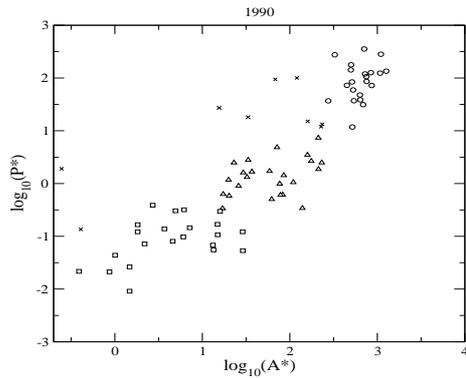


fig.3.3c

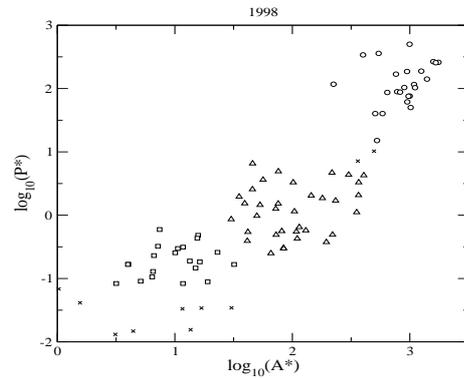


fig.3.3d

Figura 3.3: Grupos de pontos identificados pela técnica de agrupamento superparamagnético. Dois pontos que apresentam mesmo símbolo foram identificado como pertencentes ao mesmo agrupamento pela técnica. Os pontos representados por x, foram identificados como grupos com menos de três sítios.

Para obter esses pontos de separação entre os grupos, fazemos, inicialmente, uma regressão linear para todo o conjunto de pontos. Então, projetamos todos os pontos nessa reta. Definimos como o limiar entre os grupos I e II a posição da projeção do

ponto mais à direita do grupo I. Como limiar entre os grupo II-III a projeção do ponto mais à esquerda do grupo III.

A Figura 3.4 mostra os limiares de A^* entre os regimes I e II (círculos) e II e III (quadrados) e as regressões lineares (linhas contínuas) para esses pontos. Os limiares entre os grupos II-III e I-II crescem exponencialmente com o tempo. Calculando o expoente da exponencial, obtemos que o limiar II-III cresce à uma taxa anual de $\tau_{II-III} = 6,6\%$, enquanto o limiar I-II à uma taxa anual de $\tau_{I-II} = 4,2\%$. Assim, há um crescimento global da produção científica e tecnológica mundial. Observamos também que a taxa de crescimento do limiar II-III é levemente maior que o crescimento do limiar I-II, mostrando a tendência desses dois grupos se afastarem cada vez mais.

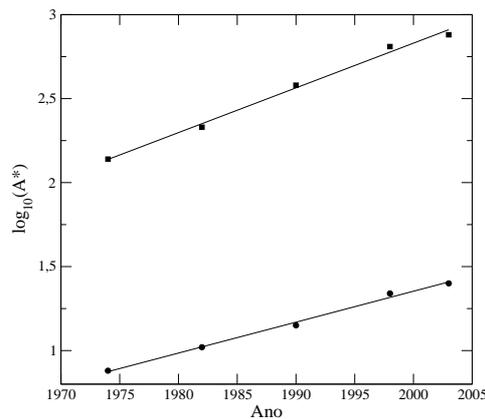


Figura 3.4: Limiares de A^* entre os regimes I e II (círculos) e II e III (quadrados) e as regressões lineares (linhas contínuas) para esses pontos.

A figura 3.5 mostra a trajetória percorrida por alguns países chaves no espaço de A^* e P^* . Na parte superior do gráfico, temos os países que realizaram o processo de *catching-up*. A Coréia do Sul, em 1974, estava no regime I e nas duas décadas seguintes apresentou um crescimento científico e tecnológico vertiginoso, cruzando os limiares do grupo II e localizando-se no regime III em 2003. Crescimento parecido

pode ser observado em Taiwan, mas já partindo do regime II em 74. Na parte inferior do gráfico, temos os países que apresentaram um processo mais moderado de crescimento científico e tecnológico, de modo que cruzaram o limiar inferior do grupo II passando do grupo I em 1974 e se localizando no grupo II em 2003. Esse é o caso do Brasil, China e Índia. No centro do gráfico observamos o México e a África do Sul, que ficaram estagnados dentro do regime II durante o período analisado.

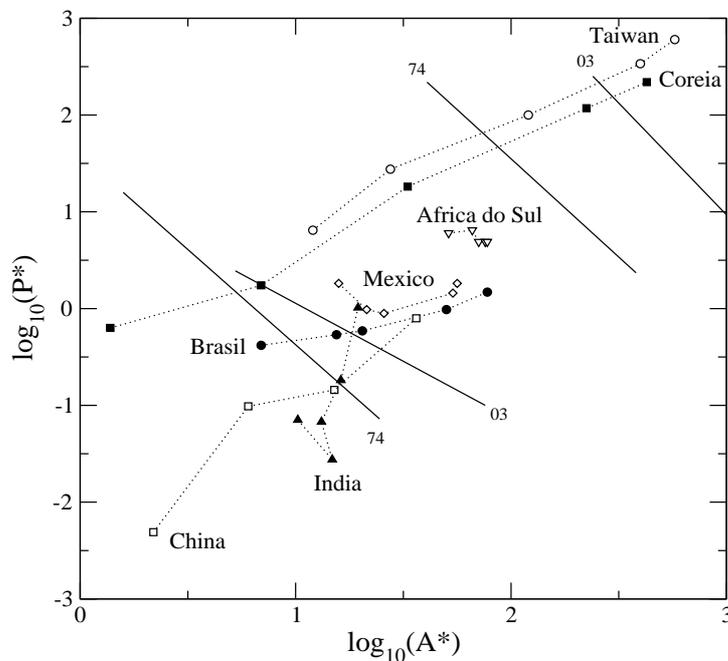


Figura 3.5: Trajetória percorrida por alguns países-chave no espaço de A^* e P^* . As duas linhas contínuas mais à esquerda são os limites de separação entre os grupos I e II para os anos de 1974 e 2003. As linhas mais à direita são os limites de separação entre os grupos II e III para os anos de 1974 e 2003.

A figura 3.6 mostra o gráfico do A^* em função do tempo para os países analisados. Observamos um crescimento exponencial do número de artigos per capita e podemos calcular a taxa anual de crescimento do número de artigos de cada um desses países,

obtendo os valores: Coreia 22%, Taiwan 15%, China 14%, Brasil 8,4%, Mexico 4,8%, Índia 1,9%, África do Sul 1,3%.

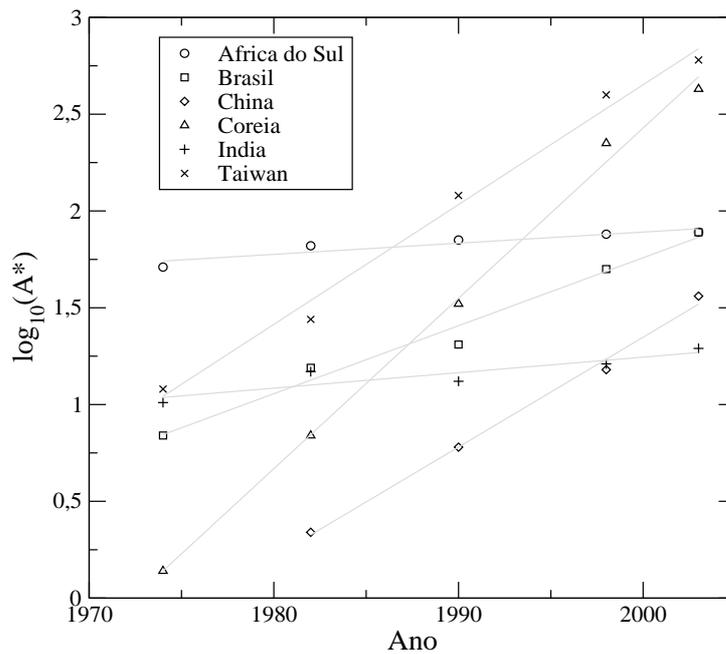


Figura 3.6: Valores de $\text{Log}_{10}A^*$ (símbolos) em função do tempo para os países analisados acima e a regressão linear (linhas) da evolução de cada país.

Se um país apresenta a mesma taxa de crescimento que o limiar do seu grupo, ele não se deslocará em relação aos demais países do grupo. Para que o país caminhe para o grupo superior, ele deverá apresentar uma taxa de crescimento maior que a do limiar do grupo. Caso ele apresente uma taxa de crescimento inferior à do limiar do grupo, ele ficará para trás em relação aos demais e cairá para o grupo inferior.

Essa situação ilustra o efeito chamado Rainha Vermelha. Essa expressão, inicialmente usada em Teoria de Populações, vem da situação descrita por Lewis Carroll em Alice Através do Espelho: *“Pois bem, aqui, veja, tem de se correr o mais depressa*

que se puder, quando se quer ficar no mesmo lugar. Se se quiser ir a um lugar diferente, tem de se correr pelo menos duas vezes mais depressa do que agora.”. Esse efeito foi primeiramente proposto na biologia por Leigh Van Valen em 1973, para ilustrar como o mecanismo evolucionário opera para que certas espécies mantenham sua capacidade de sobrevivência.

Dentre os países analisados, África do Sul ilustra claramente o efeito Rainha Vermelha. Em 2003, ela está no grupo II e tem uma taxa de crescimento da produção científica menor que a de crescimento do limiar I-II. De forma que a África do Sul, mesmo “andando para frente”, mas com uma taxa menor que a do grupo, tende a cair para o regime I.

Capítulo 4

Crescimento econômico alimentado por ciência e tecnologia

Uma importante questão não foi trabalhada nas seções anteriores: como modelar as relações entre ciência, tecnologia e crescimento econômico em uma economia mundial, com retro-alimentação e mudanças tecnológicas?

O objetivo deste capítulo é dar um passo à frente e sugerir um modelo simples, integrando o papel dos SNIs no processo de diferenciação econômica internacional. Partindo de uma tradição inaugurada por Nelson e Winter [42] e trabalhada por Aversi et al [43], propomos um modelo composto por diversos países, incorporando as capacidades tecnológicas representadas pelos respectivos SNIs. No modelo a ser apresentado, a capacidade inovativa é derivada da produção de patentes e artigos, que são indicadores convencionais da eficiência dos Sistemas Nacionais de Inovação.

4.1 Modelo

No modelo que propomos [44, 45], a economia mundial é representada por uma rede de agentes (países), cujas interações são representadas por rotinas de precificação, ajustes nas demandas, nas tecnologias e nas suas rendas. A partir de valores aleatórios para a tecnologia dos países, a economia mundial artificial se auto-organiza e cria hierarquias de países que são bastante próximas da realidade. A metodologia utilizada é similar às usadas por outros pesquisadores que modelam processos eco-

nômicos [46, 47, 48, 49].

As variáveis básicas para cada país i são: sua população ou força de trabalho L_i ; e sua renda (PIB - Produto Interno Bruto) Y_i , que é um acumulado de toda a riqueza presente no país. A renda per capita é $W_i = Y_i/L_i$. Neste modelo, a estrutura econômica do país é dada por cinco variáveis: preço, produção, competitividade, mudança tecnológica e renda.

Para manter a economia de seu país e obter o seu sustento, pessoas produzem bens com uma certa eficiência. Num país com baixa capacidade tecnológica, essa eficiência de produção é baixa, ou seja, para produzir uma certa quantidade de bens é necessário um grande número de pessoas. Já em países com alta capacidade tecnológica, a eficiência de produção é maior, devido à automatização, técnicas avançadas de produtividade agrícola, etc. Dessa forma, um mesmo número de pessoas produzem uma maior quantidade de bens nesses países do que nos de reduzida tecnologia. Definimos então a produtividade de um país como se segue:

$$Q_i(t) = (T_i(t) \times L_i) + V_i(t) \quad (4.1)$$

onde Q_i é a quantidade de bens produzidos por um país i , $T_i(t)$ representa a tecnologia e V_i os bens não vendidos (estoques). A população (ou força de trabalho) em geral não apresenta grandes variações. Logo, mudanças em $Q_i(t)$ dependem em maior parte de $T_i(t)$, que é resultado da capacidade inovativa do SNI de cada país. Portanto, a variável $T_i(t)$ é uma medida do desenvolvimento tecnológico de cada país.

Dada a riqueza do país (aqui medida pelo seu PIB), podemos calcular o valor ou preço unitário dos bens produzidos da seguinte forma:

$$P_i(t) = Y_i(t)/Q_i(t) \quad (4.2)$$

$P_i(t)$ é o preço por unidade de bens $Q_i(t)$.

Assim, estoques ou produção de bens crescentes e riqueza decrescente reduzem os preços, o que leva a um aumento na competitividade do país diante do cenário mundial. Decréscimos nos estoques ou na produção de bens e aumento na riqueza têm efeito inverso, elevando os preços e diminuindo a competitividade. Assim, baixos preços levam a uma alta competitividade e altos preços reduzem a competitividade

do país. Definimos então a competitividade $C_i(t)$ do país como

$$C_i(t) = 1/P_i(t) \quad (4.3)$$

Definimos também a competitividade global da economia mundial como $C_g = \sum_i (M_i \times C_i)$ que é a competitividade de um país ponderada por sua participação no mercado mundial (*market share*) M_i :

$$M_i(t) = \frac{Y_i(t)}{\sum_i Y_i(t)} \quad (4.4)$$

A cada passo do modelo, os países ajustam a sua tecnologia para se manterem competitivos no cenário mundial. Existem basicamente duas formas dos países aumentarem sua tecnologia. Uma delas é convertendo, através do SNI, sua produção de patentes e artigos em tecnologia. Por exemplo: a descoberta, formalizada por um artigo científico, de um novo material que venha a ser utilizado na linha de produção de um novo bem; a patente de uma máquina agrícola que começa a ser produzida e utilizada no campo, etc. A outra forma é copiando a tecnologia desenvolvida em outros países. Um novo aparelho eletrônico produzido em outro país passa, através de técnicas de engenharia reversa, a ser produzido pelo próprio país, por exemplo. Sintetizamos essas duas formas de evolução tecnológica na equação que se segue:

$$T_i(t+1) = T_i(t) + (P_i^*(t) \times A_i^*(t) \times \bar{T})^{(1/3)} \quad (4.5)$$

onde P^* e A^* correspondem à produção de patentes de um país por milhão de habitantes e produção de artigos por milhão de habitantes, respectivamente. \bar{T} é a tecnologia média dos países. Esse termo corresponde ao desenvolvimento tecnológico através da imitação. Os valores de patentes e artigos utilizados nas simulações foram obtidos de dados do Banco Mundial [50, 51] e estão apresentados no Apêndice 2.

Atualizada a tecnologia de um país, ele produzirá uma nova quantidade de bens, apresentará uma competitividade diferente e conseqüentemente terá uma nova parcela de participação no mercado mundial. Assim, a cada passo atualizamos a participação na riqueza mundial dos países da seguinte forma:

$$M_i(t+1) = M_i(t) \times \left[1 + \sigma \left(\frac{C_i(t)}{C_g(t)} - 1 \right) \right] \quad (4.6)$$

onde o coeficiente σ é um parâmetro que representa a velocidade de ajuste da participação dos países na renda global quando ocorrem mudanças na sua competitividade relativa. Essa equação foi construída de modo que se um país apresentar uma competitividade menor que a competitividade global ele irá perder mercado para os países mais competitivos, reduzindo assim (pois $(C_i(t)/C_g(t) - 1)$ será menor que 1) a sua participação no mercado M_i . Caso o país apresente uma competitividade maior que a competitividade global, ele terá um aumento (pois $(C_i(t)/C_g(t) - 1)$ será maior que 1) na sua participação no mercado mundial.

O algoritmo do modelo está baseado no processo iterativo de compra e venda dos bens produzidos pelos países. Cada país tem uma quantidade de bens Q_i disponíveis e sofrerá uma demanda de compra vinda dos demais países. A demanda sofrida pelo país é a quantidade de bens correspondentes à parcela do mercado que detém, ou seja:

$$D_i(t + 1) = (M_i(t) \times \sum_j Y_j(t)) / P_i(t) \quad (4.7)$$

Cada país poderá ou não suprir essa demanda de produtos. Caso a demanda seja maior que a quantidade de bens produzidos pelo país ($D_i(t) > Q_i(t)$), a demanda não poderá ser suprida e os países que geraram a demanda deixarão de comprar os produtos excedentes e assim guardarão consigo a renda correspondente ao valor total desses bens não comercializados ($(D_i(t) - Q_i(t)) \times P_i(t)$). Caso a demanda seja menor ou igual à quantidade de bens produzidos, ela será suprida e ainda sobrarão bens não comercializados em estoque ($Q_i(t) - D_i(t)$), que poderão ser utilizados no futuro.

Depois que toda a comercialização é feita, a riqueza não gasta devido à falta de produtos retorna aos países que geraram a demanda, sendo assim distribuída proporcionalmente à participação do país no mercado.

$$S_i = S_{global} \times M_i \quad (4.8)$$

onde S_i é a renda não gasta do país e S_{global} é a renda total devido à não disponibilidade de bens.

A nova riqueza dos países é calculada e voltamos ao início do processo. O algoritmo que implementa o modelo é posto a seguir.

(1) No começo da simulação, para cada país é definida a sua população L_i e renda inicial $Y_i(t = 0)$. É também definido, aleatoriamente, um estágio inicial de desenvolvimento tecnológico $T_i(t = 0)$.

(2) Inicialmente, a renda não gasta $S_i(0)$ e bens não vendidos $V_i(0)$ são iguais a 0 para cada país.

(3) Os preços e as competitividades são calculados de acordo com as equações 4.2 e 4.3.

(4) O novo peso de um país no mercado é calculado (equação 4.6), assim como as unidades de bens demandadas (equação 4.7).

(5) Nesse ponto, existem diferenças nas quantidades de bens demandadas e ofertadas. Logo, três regras simples foram criadas:

(5.1) Se as quantidades de bens demandadas e ofertadas por um país são iguais ($D_i = Q_i$), toda renda é gasta, todos os bens são vendidos ($S_i = V_i = 0$) e o valor da riqueza do país é dada por $K_i = P_i \times Q_i$, que é a renda do país na próxima iteração.

(5.2) Por outro lado, se a demanda for maior que a quantidade de bens disponíveis ($D_i > Q_i$), toda a produção é absorvida ($V_i = 0$) mas alguma quantidade de riqueza não é gasta $S_i = P_i \times (D_i - Q_i)$ e o novo valor do capital do país é dado por $K_i = P_i \times Q_i$.

(5.3) Finalmente, se a demanda é menor que a oferta ($D_i < Q_i$), não há renda não gasta ($S_i = 0$), mas restam mercadorias não vendidas gerando um estoque de $V_i = Q_i - D_i$. Agora, o novo capital é dado por $K_i = P_i \times D_i$.

(6) A renda não gasta S_{global} de todos os países é calculada e distribuída de acordo com a participação do país no mercado mundial ($S_i = S_{global} \times M_i$). A nova renda dos países é então calculada $Y_i = K_i + S_i$.

(7) Um novo valor para o desenvolvimento tecnológico T_i é calculado a partir da equação 4.5 e o processo retorna para o passo 3.

No primeiro caso do quinto passo, todos os bens são vendidos e não há renda não gasta, o que significa que o país está em equilíbrio. No segundo caso, há um excesso de demanda, não há estoque e os consumidores não gastam toda a renda disponível, o que significa que a renda não gasta retorna aos países. No terceiro caso, há um

excesso de oferta, o estoque é positivo e toda a renda é dispendida.

Quando o sistema atinge um estado estacionário deve haver um equilíbrio entre demanda e bens disponíveis do sistema. Nesse caso não há estoques ($V_i = 0$) e toda a renda dos países é gasta ($S_{global} = 0$). Essas duas grandezas são uma medida do equilíbrio econômico do sistema.

4.2 Resultados

Escolhemos para as simulações os valores iniciais da riqueza dos países e iteramos o sistema, de acordo com o algoritmo mencionado, monitorando a evolução da riqueza e a renda não gasta, até o sistema atingir um estado estacionário. Usamos três condições iniciais alternativas: (a) todos os países começam com seus valores reais do PIB; (b) todos os países têm a mesma riqueza, dada por $\sum_{i=1}^{N_c} Y_i / N_c$, onde N_c é o número de países (202 países neste capítulo); e, (c) atribuímos valores aleatórios para Y_0 . Para todas as simulações, o desenvolvimento tecnológico inicial T_0 foi definido aleatoriamente entre $(0,1]$.

A figura 4.1a mostra a evolução da renda total não gasta S_{global} para o caso (c). No começo da simulação há uma grande movimentação de capital o que leva a altos valores de S_{global} e indica que o sistema se encontra longe do equilíbrio econômico. À medida que a simulação evolui, o valor da renda não gasta vai caindo até ficar muito próximo de zero, indicando que o sistema atingiu uma configuração estacionária de equilíbrio entre oferta e demanda. Comportamento semelhante é observado para o estoque total dos países ($V_{global} = \sum_i V_i$) que pode ser visto na figura 4.1b.

Depois que o estado estacionário é alcançado, comparamos o valor da renda de cada país¹, gerada pela simulação, com os valores reais de renda do país (PIB). Na figura 4.2 observamos essa comparação. Há um comportamento linear entre essas duas grandezas, sendo uma reta com inclinação muito próxima de 1 (a escala do gráfico foi posta como logarítmica apenas para melhor visualização) e com uma correlação bastante alta $R = 0,99$. Assim, a partir dos valores da produção científica e tecnológica e com a população dos países podemos, através do modelo, reproduzir a riqueza real desses países com uma correlação de 0,99. Para altos valores de Y

¹Os países são nomeados e identificados do início ao final da simulação.

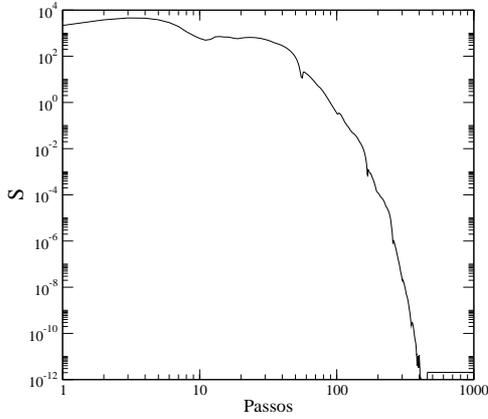


fig.4.1a

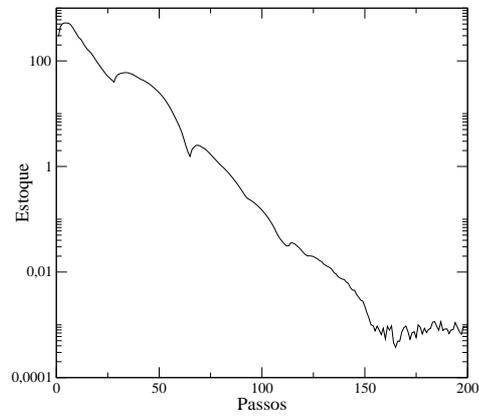


fig.4.1b

Figura 4.1: Comportamento da renda total não gasta S_{global} (a) e do estoque total V_{global} (b). No início o sistema está longe do equilíbrio econômico e se aproxima dele à medida que S_{global} tende a zero. A escala dos gráficos foi escolhida para melhor visualização dos dados.

observamos uma menor dispersão dos pontos, indicando que para países nesta região há um maior peso da produção científica e tecnológica na definição da sua renda. Já para baixos valores de Y , há uma maior dispersão dos pontos, uma vez que nesses países outros fatores entram com grande peso na definição da sua riqueza, se sobrepondo ao desenvolvimento tecnológico e científico do país.

A Figura 4.3 mostra a evolução do coeficiente de correlação entre a riqueza obtida na simulação e a real para cada uma das três condições iniciais de $Y_i(0)$, sendo os quadrados vazios para riqueza inicial distribuída aleatoriamente, os círculos cheios para a riqueza inicial igual entre todos os países e os círculos vazios para a riqueza inicial sendo a riqueza real dos países. Embora as simulações comecem com valores diferentes para as correlações, já que as condições iniciais são muito diferentes, elas convergem basicamente para o mesmo valor, mostrando que as configurações finais não dependem da condição inicial, i. e., o modelo é robusto em relação às condições iniciais. Ou seja, a população, o número de artigos e patentes definem unicamente a distribuição de riqueza no estado estacionário. Todas as curvas convergem para a correlação de cerca de 0,99.

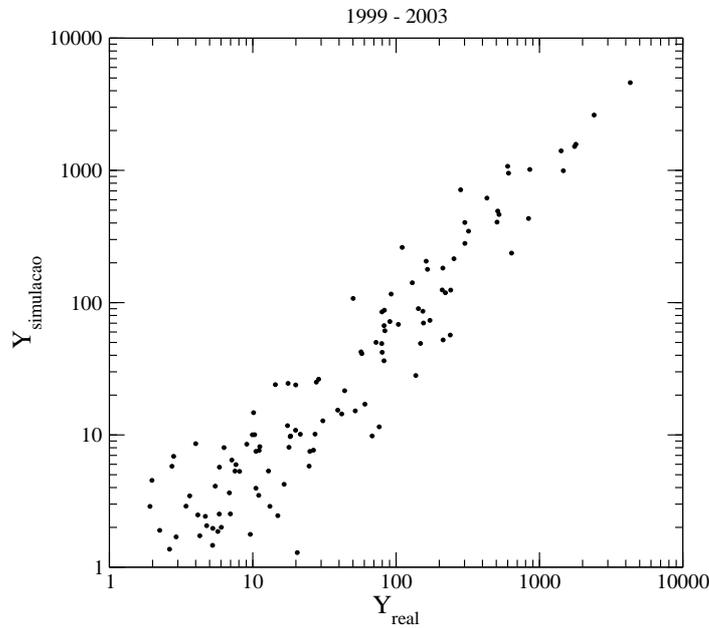


Figura 4.2: Renda obtida pela simulação no estado estacionário $Y_{simulacao}$ em função da riqueza real (PIB) de cada país.

Na figura 4.4 temos uma comparação entre o comportamento do sistema utilizando diferentes valores para a produção científica, tecnológica e da população dos países. Todos os países iniciam com a sua renda real. A curva com círculos vazios representa o caso em que os números de patentes, artigos e as populações foram definidas aleatoriamente. Mesmo iniciando com os valores reais de renda, a correlação cai até um valor próximo de 0,1. Para a curva com círculos fechado os números de patentes e artigos foram definidos aleatoriamente, mas foi utilizada a população real dos países. Nesse caso há uma queda na correlação que se estabiliza próxima de 0,4. Para a curva com quadrados cheios, as populações foram definidas aleatoriamente, mas foram utilizados os valores reais dos números de artigos e patentes. Nesse caso a correlação permanece alta, caindo um pouco, para o valor 0,96. Já para os quadrados vazios foram utilizados os valores reais de número de artigos, patentes e população, obtendo a maior correlação, 0,99, dentre os casos analisados. Essa comparação mostra o peso de cada uma das grandezas analisadas na definição da

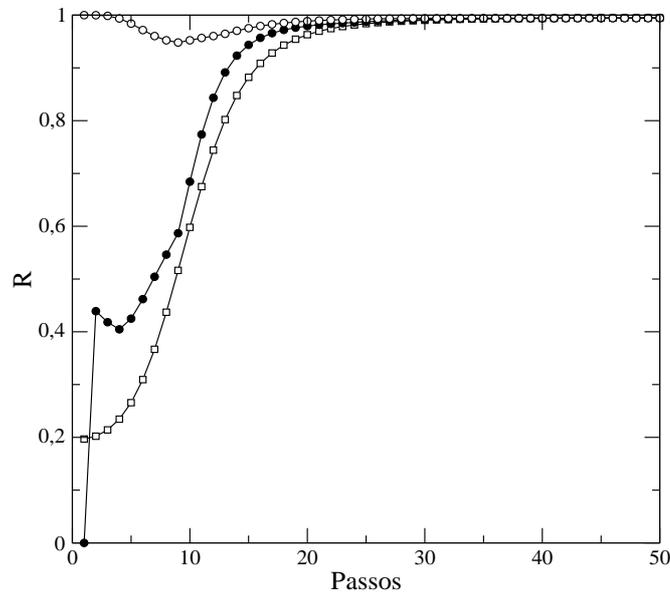


Figura 4.3: Evolução do coeficiente de correlação entre a riqueza obtida na simulação e a real para cada uma das três condições iniciais de $Y_i(0)$, sendo os quadrados vazios para riqueza inicial distribuída aleatoriamente, os círculos cheios para a riqueza inicial igual entre todos os países e os círculos vazios para a riqueza inicial igual a riqueza real dos países.

distribuição da renda entre os países.

Na figura 4.5 temos o comportamento da correlação entre a riqueza gerada pelas simulações e a real, para diferentes valores do parâmetro σ , que é uma medida da susceptibilidade da participação no mercado global em relação à variação da competitividade dos países. Para os círculos vazios temos $\sigma = 0,9$, para os círculos cheios $\sigma = 0,5$, para os quadrados vazios $\sigma = 0,1$ e para os quadrados cheios $\sigma = 0,01$. A influência desse parâmetro se restringe à rapidez com que o sistema atinge o estado estacionário, não afetando a correlação entre a riqueza real e a simulada depois que o estado estacionário é alcançado.

Observada a consistência do modelo, implementamos as simulações utilizando os dados de patentes, artigos e população para a mesma série de anos estudados no

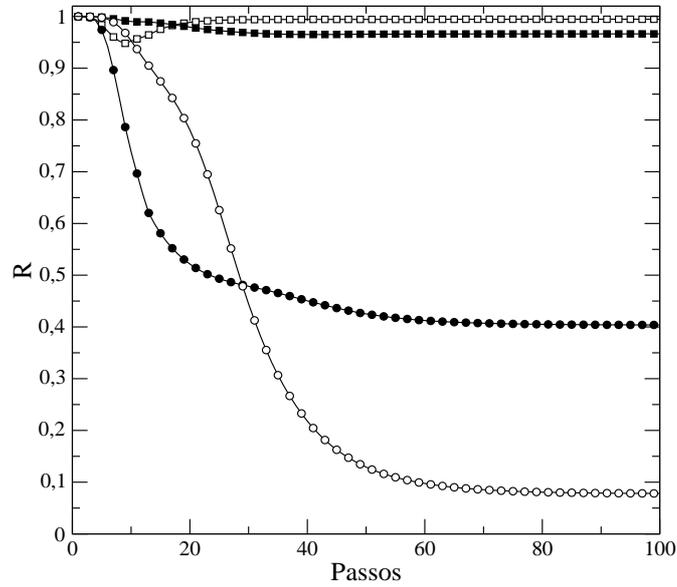


Figura 4.4: Comparação entre o comportamento do sistema utilizando diferentes valores para a produção científica, tecnológica e da população dos países.

capítulo anterior. A figura 4.6 mostra a riqueza obtida nas simulações em função da riqueza real (PIB) do país para cada um dos anos. Observados também um alta correlação (sempre próxima de 0.99) entre a riqueza real e a gerada pelas simulação em cada um dos anos.

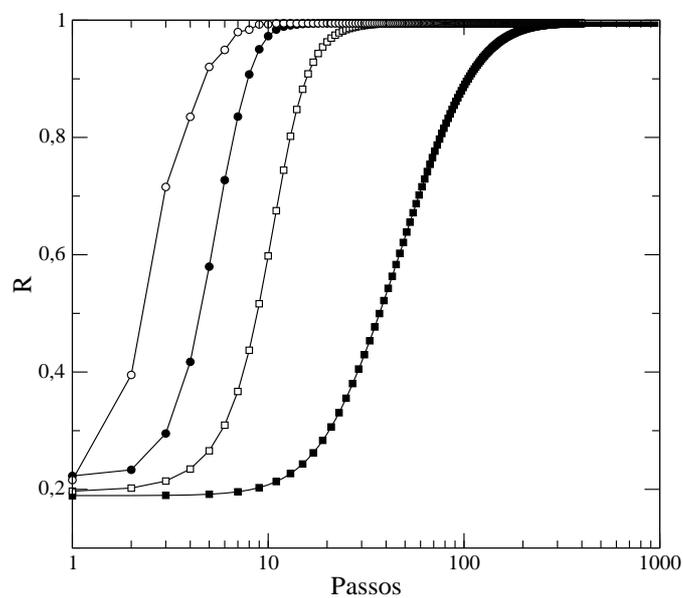


Figura 4.5: Evolução da correlação entre a riqueza gerada pelas simulações e a real para diferentes valores do parâmetro σ . Para os círculos vazios temos $\sigma = 0,9$, para os círculos cheios $\sigma = 0,5$, para os quadrados vazios $\sigma = 0,1$ e para os quadrados cheios $\sigma = 0,01$

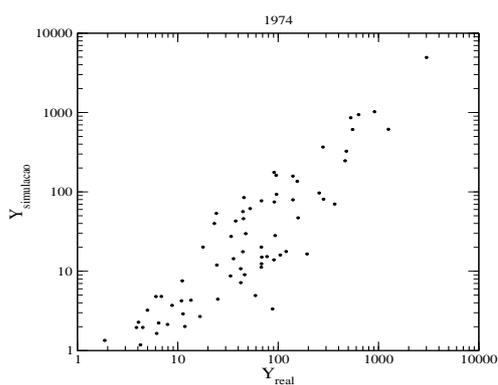


fig.4.6a

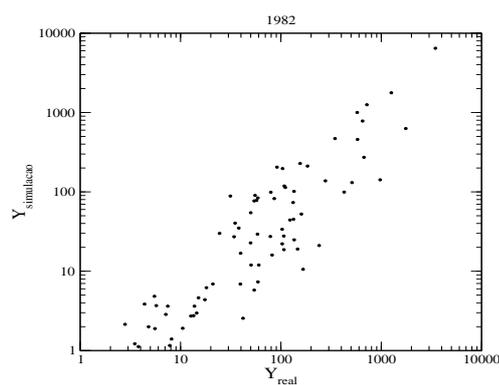


fig.4.6b

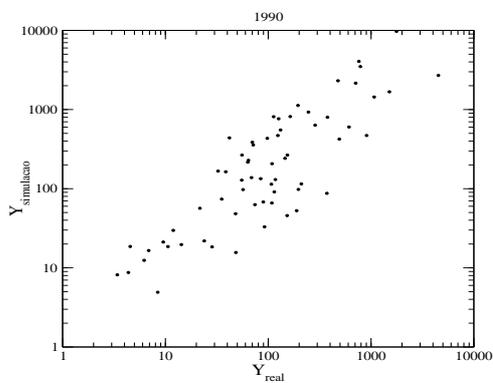


fig.4.6c

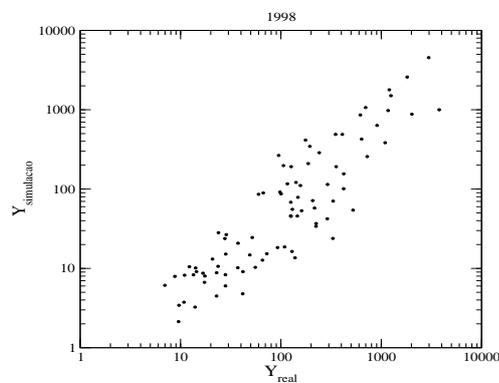


fig.4.6d

Figura 4.6: Riqueza obtida nas simulações em função da riqueza real (PIB) de país para os anos de 1974, 1982, 1990, 1998.

Capítulo 5

Conclusões

Analisando os dados de produção tecnológica (medida como número de patentes depositadas no USPTO) e produção científica (medida como o número de artigos indexados no ISI) encontramos comportamentos que se mantiveram estáveis entre 1974 e 2003. Utilizando a técnica de agrupamento super-paramagnético, foram caracterizados três grandes grupos de países, que apresentaram valores semelhantes do número de patentes depositadas e número de artigos publicados.

Analisando os dados dos países pertencentes a cada um dos grupos, temos que cada grupo é formado pelos países que apresentam o mesmo tipo de interação entre a dimensão científica, tecnológica e econômica proposta por Bernardes et al [34].

O número global de patentes e artigos apresenta um aumento sistemático, e o limiar entre os grupos, medido pelo número de artigos, cresce exponencialmente com uma taxa anual de $\tau_{II-III} = 6,6\%$ (limiar entre o grupo II e o grupo III) e $\tau_{I-II} = 4,2\%$ (limiar entre o grupo I e o grupo II). Como $\tau_{II-III} > \tau_{I-II}$, notamos a tendência de separação crescente entre os grupos.

Assim, fazemos um análogo do comportamento dos países com o efeito Rainha Vermelha. Para os países evoluírem dentro do grupo a que pertencem, devem crescer a uma taxa maior que a do limiar de separação entre os grupos. Se um país apresentar uma taxa de crescimento menor que a do limiar, ele ficará para trás em relação ao seu grupo.

Propomos ainda um modelo para o crescimento econômico baseado nas interações

entre as dimensões científica, tecnológica e econômica das nações. No modelo, a tecnologia está relacionada com a produção de patentes e artigos dos países, que são indicadores convencionais para a eficiência do sistema nacional de inovação. Uma rede de interações é gerada conectando todos os países entre si. Cada país produz os seus bens e os comercializa segundo a demanda dos demais países. Um estado estacionário é alcançado quando a demanda é igual à produção de bens.

Iniciando as simulações com os valores reais de número de artigos, patentes e população dos países, obtemos que no estado estacionário a correlação entre a distribuição de riquezas gerada no modelo (PIB simulação) e a distribuição de riquezas real dos países (PIB real) é de 0,99.

Variando os valores iniciais das variáveis do modelo e seus parâmetros, temos que uma alta correlação entre a riqueza simulada e a real é alcançada somente quando os valores de patentes depositadas e artigos publicados são os valores reais, evidenciando o peso dessas variáveis na definição da riqueza dos países.

Parte II - Sistema Imunológico

Capítulo 6

Introdução

Neste capítulo apresentamos resumidamente a dinâmica do sistema imunológica e algumas de suas propriedades. Focamos na memória imunológica e na regulação do sistema que são as propriedades que estamos interessados em estudar nesse trabalho.

A atividade imunológica é baseada na ativação de linfócitos B e T. Esses linfócitos são gerados por processos de rearranjo de genes, no qual cada linfócito adquire um receptor diferenciado que fica expresso em sua membrana celular. Assim, cada linfócito gerado tem diferenças genéticas de outros linfócitos ou células somáticas.

Para os linfócitos B serem ativados é essencial que haja a ligação do seu receptor com outras moléculas. Toda molécula capaz de se ligar com os receptores dos linfócitos B chamamos de ligante.

Se ativado, o linfócito se multiplica rapidamente, gerando grupos de células com mesmo receptor. Esse conjunto de linfócitos com o mesmo receptor é denominado clone. Além de se multiplicar, o linfócito ativado se diferencia em uma célula plasmática e começa a produzir e secretar seus receptores na forma solúvel para o meio extracelular. Essas imunoglobulinas ficam circulando na corrente sanguínea e quando se ligam a outras moléculas iniciam mecanismos para eliminar a molécula a que se ligou. Se os linfócitos gerados não forem ativados irão morrer por apoptose.

Em suma, ligantes podem ativar linfócitos B que irão se multiplicar gerando clones que produzirão imunoglobulinas. Essas imunoglobulinas podem se ligar aos ligantes e levar a sua eliminação.

A memória imunológica ou a habilidade de gerar respostas secundárias mais sensíveis, intensas e prolongadas, quando os linfócitos entram em contato com um antígeno já encontrado, tem um importante papel na reação anti-infecciosa e acredita-se que seja a base do funcionamento de certas vacinas. Essa memória, no entanto, deve ser limitada para evitar que as respostas progressivas se tornem muito fortes e levem a perigosas reações inflamatórias. Assim, as respostas secundárias devem ser de alguma forma reguladas [53, 54].

Esse mecanismo de regulação também está relacionado com a ausência de resposta imune progressiva às proteínas presentes na alimentação [55] e produtos da microbiota intestinal [56], que juntas representam o maior conjunto de macromoléculas estranhas às quais o organismo é exposto diariamente. Organismos normais apresentam tolerância oral aos componentes imunogênicos da sua alimentação e microbiota intestinal, o que pode ser descrito como a perda progressiva da resposta a esses materiais. A falta de tolerância oral leva a uma série de doenças inflamatórias intestinais [57, 58].

Note que quando definimos os ligantes não nos restringimos ao conjunto de moléculas externos ao organismo que podem se ligar aos linfócitos B. Ou seja, não diferenciamos se o ligante pertence ou não ao organismo. Caso um ligante pertencente ao organismo ative um linfócito B, este produzirá imunoglobulinas reativas ao próprio organismo, conhecidas como auto-anticorpos.

Experimentalmente foram encontrados, de forma abundante, auto-anticorpos [61] e linfócitos auto-reativos [62] em organismos saudáveis. Assim, linfócitos também devem ser impedidos de gerar respostas imunológicas progressivas aos componentes do próprio organismo, incluindo outros linfócitos, durante a interação mútua entre eles. Esse tipo de regulação, também conhecido como tolerância natural [59], não implica na ausência de reatividade a componentes do organismo, como sugerido pelas versões iniciais da teoria da seleção clonal de Burnet [60]. Auto-anticorpos e linfócitos auto-reativos são agora aceitos como parte da fisiologia de organismos saudáveis. A existência de respostas secundárias progressivas a auto-componentes leva a doenças auto-imunes.

Face ao problema de conciliar uma atividade multi-conectada (que seria responsável pela regulação do sistema) com respostas imunes a antígenos externos, Varela e

Coutinho [65] propuseram a divisão funcional do sistema imune: um sistema central (CIS) formado por elementos densamente conectados; e, um sistema periférico (PIS) formado por elementos pobremente conectados, responsável pelas respostas imunes específicas, ao estilo Burnetiano. Analogamente, Cohen [66] propôs uma hierarquização da reatividade imunológica, sugerindo que certos clones de células T regulariam a atividade de vários outros clones.

No entanto, o progresso da visão do sistema imune como uma rede de interações ficou limitado pela falta de dados experimentais que a comprovasse. Mais particularmente, pela falta de técnicas experimentais que caracterizassem o repertório de imunoglobulinas encontradas no soro, ao invés de caracterizar respostas específicas a certos antígenos conhecidos [67]. Na década de 90 foi proposto um experimento, conhecido como *Panama Blot* [68, 69], que possibilitou essa caracterização do repertório de imunoglobulinas, sua análise utilizando métodos estatísticos e a caracterização de uma atividade global (não específica) do sistema imune [70].

6.1 *Panama Blot*

O *Panama Blot* mede a reatividade da população de imunoglobulinas presentes no soro sangüíneo a uma mistura complexa de proteínas. Essa mistura complexa de proteínas, chamada de extrato, é produzida a partir da masseração de tecidos humanos ou culturas de células (nos experimentos aqui relatados foram utilizados fígado ou cérebro humanos para a produção do extrato¹). O extrato é então dissolvido em uma solução com pH adequado para que as proteínas adquiram cargas elétricas².

A solução com as proteínas carregadas é colocada sobre um gel poroso de Poliacrinamida, que está confinado entre duas placas de vidro. O gel é imerso em um campo elétrico que faz com que as proteínas se desloquem para o interior do gel com diferentes velocidades, dependendo das suas massas moleculares e cargas elétricas.

Para a reação com o soro, é conveniente transferir as moléculas imersas no gel para

¹Os experimentos foram feitos pelo grupo de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais

²Não será dado enfoque aos processos bio-químicos do experimento. Sugerimos ao leitor interessado neste ponto que consulte [64].

a superfície de uma membrana de nitrocelulose. Para isso, colocamos a membrana sob o gel e aplicamos novamente o campo elétrico até que as proteínas migrem para a nitrocelulose (Figura 6.1).

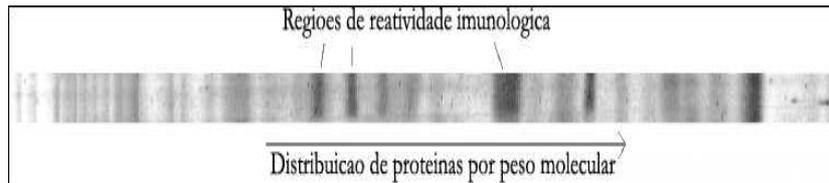


Figura 6.1: Imagem das proteínas coradas após o processo de separação e fixação na membrana de nitro-celulose.

A membrana, com as proteínas aderidas à sua superfície, é colocada em uma forma moldada com um série de canaletas paralelas. Em cada canaleta é colocado o soro de um indivíduo para reagir com as moléculas aderidas à membrana. Após a reação, esta é lavada restando apenas as imunoglobulinas que reagiram com o extrato. Para se observar os locais onde houve a reação e com qual intensidade, cora-se as imunoglobulinas ligadas à membrana através do extrato. Para isso, é necessário que essas moléculas se liguem com proteínas que tenham uma forma complementar à sua e também contenham uma molécula de fosfatase alcalina ligada a sua estrutura. Após ocorridas essas reações, incuba-se a membrana com um corante que se liga diretamente à fosfatase alcalina. Agora pode-se visualizar, através do corante, os locais da canaleta onde houve reação e com que intensidade ocorreu. Tradicionalmente, cora-se também todas as proteínas do extrato utilizando *Protogold* (Figura 6.2).

6.2 Perfis de reatividade

A membrana é digitalizada utilizando-se um scanner profissional de alta resolução (2.400 dpi) e recortamos a imagem da canaleta de cada indivíduo. Um programa lê o arquivo da imagem e a transforma num gráfico com o eixo x correspondendo à linha na imagem e o eixo y ao tom de cinza médio naquela linha (a largura de uma

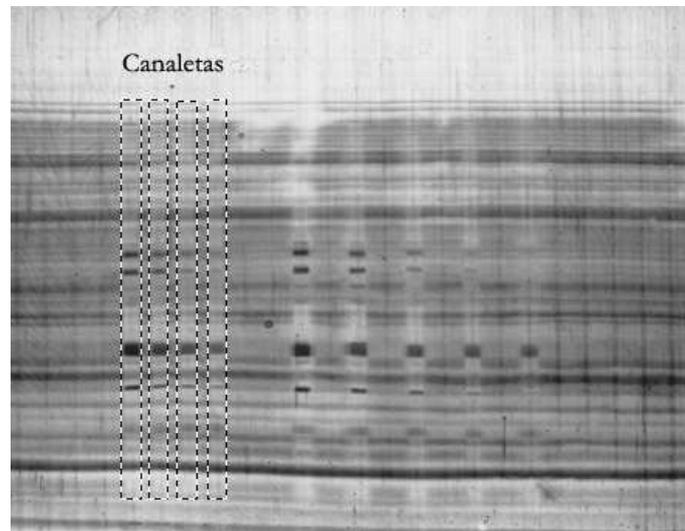


Figura 6.2: Membrana resultante do experimento cujas dimensões são 8,5x7,0 cm contendo 24 canaletas. Nela estão coradas as proteínas do extrato (linhas que cruzam todo o perfil) e a imunoglobulinas do tipo M que reagiram (linhas restritas às canaletas).

canaleta é de cerca de 100 *pixels*) (Figura 6.1). Este gráfico representa a reatividade que o extrato apresenta quando exposta às Igs de um certo indivíduo como função do peso molecular da proteína.

O perfil obtido diretamente da digitalização apresenta um ruído que se deve ao experimento pelo qual é obtido e pela grande sensibilidade do *scanner*. Este ruído não retrata nenhum estado de ativação do sistema imune e é eliminado da curva através da sua suavização.

Este perfil suavizado apresenta uma lei de potência no gráfico da rugosidade em função da escala, e o seu expoente de Hurst é o expoente dessa lei de potência. Devido à forma do perfil, a lei de potência é observada até à escala da largura média do picos de reatividade [70].

A partir deste ponto, podemos utilizar técnicas de agrupamento para classificar os perfis de acordo com o seu expoente de Hurst.

Como exemplo da aplicação desse conjunto de procedimentos, usamos soro de indivíduos que vivem em uma região endêmica de malária e também de indivíduos que moram em uma região não endêmica.

Cada perfil é suavizado e pelo cálculo da rugosidade em várias escalas obtemos o expoente de Hurst de cada um deles, e os agrupamos segundo o quadro clínico do indivíduo em relação à malária. Dispomos os expoentes de Hurst, separados pelos grupos, no gráfico mostrado na figura 6.3. Para gerar os perfis de reatividade utilizados para obter este gráfico, utilizou-se um extrato obtido de fígado humano.

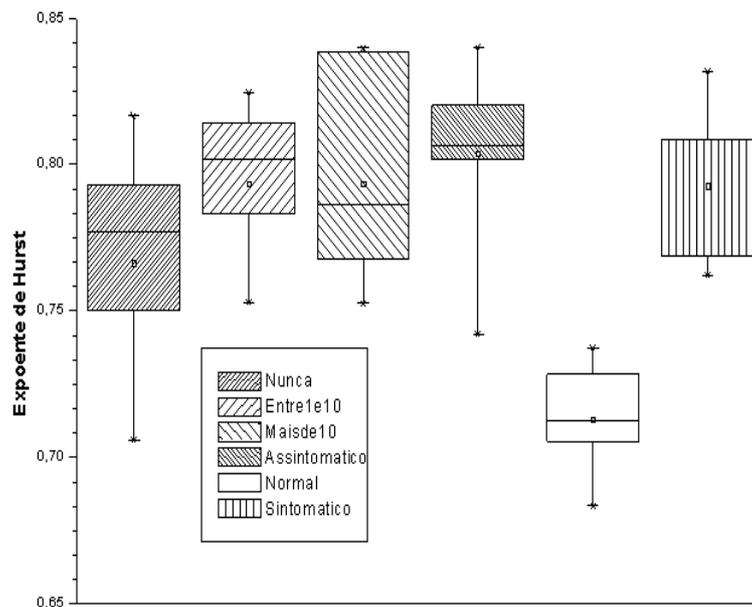


Figura 6.3: Expoente de Hurst dos perfis obtidos utilizando extrato de fígado, separados pelo quadro clínico da malária em que se encontravam os indivíduos no momento da coleta do sangue. A barra horizontal indica o maior e menor valor do expoente e a caixa o intervalo onde estão 75% dos dados. O grupo dos que residem na região endêmica mas nunca apresentaram os sintomas da malária é constituído por 7 indivíduos, 8 no grupo dos que apresentaram entre 1 e 10 vezes os sintomas, 8 no grupo dos que apresentaram mais de 10 vezes os sintomas, 9 no grupo dos assintomáticos, 7 no grupo dos que não residem na região endêmica, e 8 no grupo dos sintomáticos. Nota-se que o intervalo em que se encontram os expoentes do grupo dos que não residem na região endêmica é diferente dos demais grupos.

O intervalo no qual encontramos os expoentes correspondentes aos indivíduos que nunca foram expostos ao parasita da malária é diferente do intervalo no qual encontramos os expoentes dos demais grupos, sendo que, em todos eles, os indivíduos já

foram expostos ao parasita. Esta diferença no expoente implica em uma diferença no comportamento do perfil de reatividade devido à diferentes intensidades das reações na canaleta. A exposição ao parasita, de alguma forma, modifica as reatividades do sistema imunológico em relação às proteínas presentes no extrato.

Assim, o repertório de imunoglobulinas é modificado de forma global quando o organismo é apresentado ao protozoário da malária, e não há somente uma alteração na reatividade das imunoglobulinas que interagem diretamente com o protozoário. Isto sugere a existência de uma rede de interações entre os componentes do sistema imune.

Motivados por Jerne [63], Coutinho [65] e Cohen [66] que propuseram teoricamente uma rede de interação, por modelos em rede para o sistema imune [71, 72] e pelos resultados do experimento anterior, propomos um modelo para o sistema imune considerando uma rede de interações, com interações excitatórias e supressoras entre linfócitos e desses linfócitos com ligantes. Esse modelo é apresentado no capítulo seguinte.

Capítulo 7

Modelo

Em nosso modelo [75], simulamos a dinâmica da população dos clones de células B e ligantes a partir de interações efetivas entre esses componentes. Um ligante é tudo que possa se ligar aos receptores das células B e porventura ativá-las, exceto outras células B pois essas são tratadas explicitamente. Cada clone ou população de ligante é representado como um sítio distinto de uma rede e associado com a variável inteira B_i (se o sítio i corresponde a um clone B) ou L_i (se o sítio i corresponde a um tipo de ligante) que é o tamanho da sua população. As interações entre pares de clones de células B, e entre células B e ligantes, são representadas por ligações na rede. Como sugerido por Coutinho [65], devem existir tanto clones que interajam com poucos clones, como também clones que interajam com uma grande quantidade de outros, o que leva a uma larga distribuição de conectividade. Para ser consistente com essa propriedade da conectividade, distribuímos as ligações entre os sítios da rede, utilizando o algoritmo para gerar uma rede sem escala. Para fazer comparações, estudamos também a mesma dinâmica numa rede Erdős-Renyi, cuja distribuição de conectividade $p(k)$ decai exponencialmente para altos valores da conectividade k .

As interações entre pares de clones de células B podem ser excitatórias ou inibitórias, expandindo ou reduzindo o tamanho do clone, respectivamente. A interação entre células B e ligantes é tal que a presença do ligante estimula a expansão da população de células B, enquanto o clone B tende a reduzir a quantidade de ligantes que o estimularam.

Na figura 7.1 temos uma representação pictórica das interações e dos componentes do

modelo. Os círculos expressam os sítios da rede que são diferenciados em B quando representam um clone de linfócitos B e L quando representa um tipo de ligantes. As linhas que ligam os sítios representam a existência de interação e também o seu tipo, podendo ser interações excitatórias (linha contínua) ou interações supressoras (linha pontilhada).

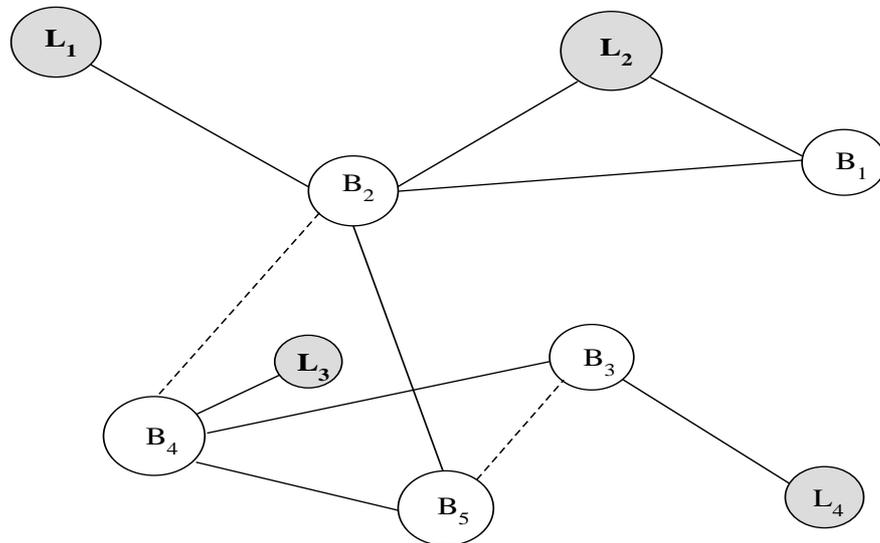


Figura 7.1: Representação pictórica das interações e dos componentes do modelo. As linhas contínuas expressam interações excitatórias entre os clones e as pontilhadas interações supressoras.

No modelo, as populações dos clones e ligantes são modificadas da seguinte forma:

(i) Novas células B entram continuamente no sistema à uma taxa de β_B células por unidade de tempo, devido a sua produção na medula óssea. O número de

células produzidas por unidade de tempo é fixa, independente da população B_i e L_i . Ligantes também entram no sistema a uma taxa fixa de β_L moléculas por unidade de tempo.

(ii) Células B continuamente morrem devido ao seu limitado tempo de vida. Células B são removidas à uma taxa fixa por célula λ . Assim, o número de células removidas em cada unidade de tempo para o clone i é proporcional à população B_i

(iii) As populações de células B crescem quando interagem com ligantes ou outras células B. A taxa de crescimento devido à interação com um ligante (por exemplo, localizado no sítio j) é dada pela função $\alpha(L_j)$ discutida posteriormente. Da mesma forma, quando um clone de células B interage com um outro através de uma interação estimulatória, a taxa de crescimento é dada por $\alpha(B_k)$

(iv) Células B são eliminadas quando interagem de forma supressora com outro clone de células B.

(v) A população de ligantes é reduzida devido a interação com clones de células B.

A dinâmica acima é estudada em duas diferentes redes de interações entre os sítios. Uma rede é a de Erdős-Renyi, que é construída ligando, independentemente, cada par de m sítios (nesse estudo $m = 9000$ sítios) com uma probabilidade $p = 0.01$. A outra rede estudada é a sem escala, gerada seguindo a prescrição de Barabasi-Albert [76, 77]. Iniciando com $m_0 = 10$ sítios, todos conectados entre si, adicionamos novos sítios ligando-os a $\kappa = 10$ sítios já existentes. A probabilidade de ligar um novo sítio à um dado sítio j é proporcional ao número de sítios já conectados a ele. Esse processo segue até a rede ter $m = 9000$ sítios. Depois de construídas as redes (tanto a Erdős-Renyi e a sem escala) N_L sítios são aleatoriamente escolhidos para representar os ligantes e os demais $N_B = m - N_L$ sítios escolhidos para representar os clones de células B.

A cada passo da evolução do modelo realizamos as seguintes ações:

- 1. Um sítio é escolhido aleatoriamente. Se o sítio representar um clone B, adicionamos β_B células a ele. Se o sítio representar um tipo de ligante, adicionamos β_L moléculas à sua população.
- 2. Um outro sítio da rede é escolhido aleatoriamente. Se ele representar um

clone de células B, sua população é reduzida de λB_i . Caso o sítio escolhido seja um ligante, sua população não é alterada.

- 3. Um par de sítio vizinhos é escolhido aleatoriamente

Se os dois sítios são ligantes não é feita nenhuma alteração em suas populações.

No caso de um sítio ser do tipo B (por exemplo B_i) e o outro ser um ligante (por exemplo L_j), à população B_i são adicionadas $\alpha(L_j)B_i$ novas células. E a população de ligantes L_j é reduzida, sendo eliminadas $\gamma_L B_i$ moléculas. Assim, γ_L é a taxa com que ligantes são eliminados através de mecanismos de supressão.

Caso os dois sítios sejam clones B (por exemplo B_i e B_j) e a interação entre eles seja excitatória, a população do clones i aumenta $\alpha(B_j)B_i$ células, e o clone j aumenta sua população em $\alpha(B_i)B_j$.

Caso os dois sítios escolhidos sejam do tipo B e a interação entre eles supressora, a população de cada um dos clones se reduz em $\gamma_b B$ células. Assim, γ_B é a taxa com que células B são eliminados através de mecanismos de supressão.

Se, durante a dinâmica, uma interação supressora levar a uma população negativa, a mesma é substituída por zero. Os passos acima são repetidos em seqüência m vezes para se definir um passo de tempo no modelo. Para as simulações na rede sem escala usamos $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/50$, $\lambda = 1/100$ e $\beta_L = \beta_B = 10$ e para a rede Erdős-Renyi usamos $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/10$, $\lambda = 1/50$ e $\beta_L = \beta_B = 10$.

A função α utilizada foi

$$\alpha(x) = 0.3 \times \exp\{-[\ln(x/1000)]^2/2\} \quad (7.1)$$

ver figura 7.2. Essa função reflete o fato de que a ativação das células B é máxima para concentrações intermediárias de ligantes e pequena tanto para baixas, como para altas concentrações de ligantes. Esse tipo de resposta se deve ao *cross-linking* dos receptores nas células B [75].

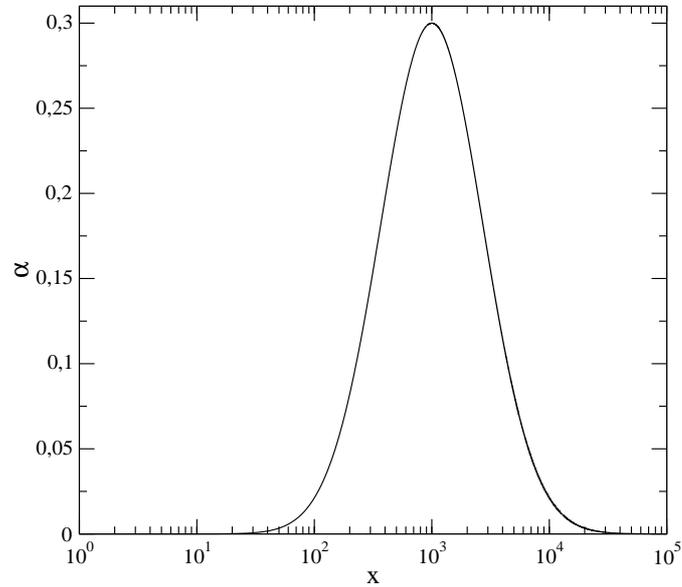


Figura 7.2: Função $\alpha(x)$ utilizada nas simulações.

7.1 Resultados

Para implementar as simulações, geramos uma rede sem escala com 9000 sítios, conforme descrito na seção anterior. Gerada a rede, escolhemos aleatoriamente se cada sítio representará um clone de células B ou um tipo de ligante. Da mesma forma, escolhemos se cada ligação representará uma interação supressora ou excitatória e iniciamos as simulações com todas as populações iguais, $L_i = B_i = 1000, \forall i$. O primeiro comportamento observado é o crescimento, devido ao estímulo provocado pelos ligantes, da população dos clones B. Essa proliferação de clones B leva à uma maior eliminação de ligantes, que faz com que essa população, por sua vez, seja reduzida. Devido à queda da população de ligantes, há um menor estímulo para o crescimento dos clones de células B, que começam a diminuir devido ao seu limitado tempo de vida. Essa queda ocorre até que um estado estacionário seja alcançado, no qual há um equilíbrio entre a taxa de proliferação das populações (devido à entrada de novas células e interações excitatórias) e a taxa de eliminação (devido ao limitado

tempo de vida das células B e às interações supressoras).

Depois que o estado estacionário é alcançado, aumentamos a população de um pequeno número (10) de ligantes escolhidos aleatoriamente, provocando assim uma perturbação no sistema. Após essa perturbação, há um aumento na população dos clones B que se ligavam diretamente aos ligantes perturbados, que são suprimidos pelos demais clones da rede, e o sistema encontra novamente um estado estacionário. Dessa maneira, perturbamos o sistema várias vezes, sempre esperando o sistema atingir um estado estacionário antes da próxima perturbação e sempre alterando a população dos mesmos ligantes. Durante essa dinâmica de perturbação/supressão, medimos três quantidades que caracterizam a resposta do sistema: (i) a área I abaixo da curva da população média dos clones B durante o estado transiente entre uma perturbação e o estado estacionário novamente alcançado; (ii) o tempo τ necessário para que a população média dos ligantes decaia à $1/5$ do seu valor no momento da perturbação; e, (iii) a distância de Hamming por clone definida como

$$H = \sum_i^N |B_i^{(n)} - B_i^{(0)}|/N \quad (7.2)$$

onde $B_i^{(n)}$ é a população média do clone B_i durante o estado estacionário alcançado após a n -ésima perturbação, $B_i^{(0)}$ a população média antes que a primeira perturbação seja feita e o somatório é feito sobre o conjunto de clones para o qual se deseja calcular a distância de Hamming, sendo N o número de clones desse conjunto.

A distância de Hamming foi proposta pelo matemático Richard Hamming inicialmente para se medir a diferença entre cadeias binárias [74], mas essa medida teve grande aplicação na física para se medir a distância entre diferentes estados de um sistema. A distância de Hamming média entre os clones diretamente conectados aos ligantes perturbados representa a resposta imediata à perturbação, enquanto a distância de Hamming média da rede reflete uma reorganização global do sistema.

Na figura 7.3 temos a distância de Hamming por clone calculada para três diferentes conjuntos de sítios, em função do número de perturbações n para a rede sem escala. Os círculos vazios representam a distância de Hamming dos dez clones mais

conectados da rede, os dez primeiros *hubs*¹. Os quadrados vazios representam a distância de Hamming para os clones diretamente ligados aos ligantes perturbados e os círculos cheios representam a distância de Hamming média sobre todos os clones B da rede. Há um crescimento da distância de Hamming à medida que as perturbações são implementadas até que, por volta da oitava perturbação, há uma tendência de saturação.

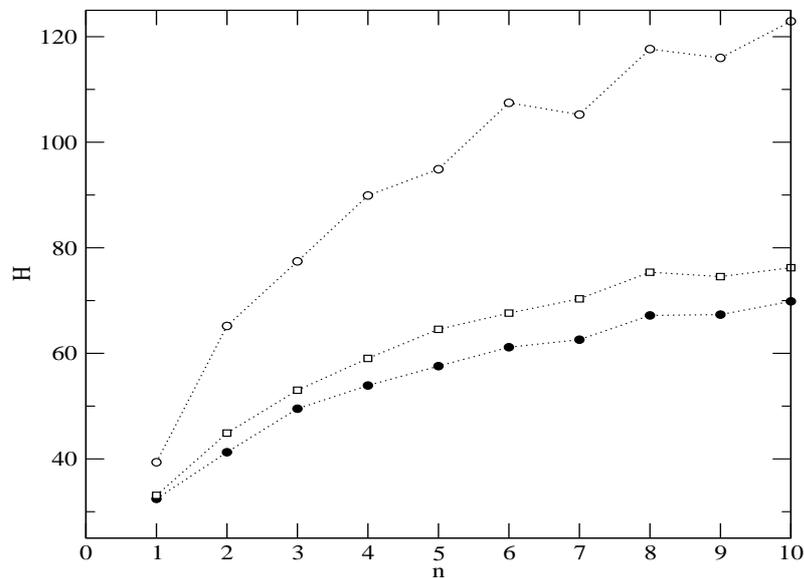


Figura 7.3: Distância de Hamming por clone em função do número de perturbações na rede sem escala, para os dez clones mais conectados (círculos vazios), para os clones diretamente conectados aos ligantes perturbados (círculos cheios), média sobre todos os clones de células B do sistema (quadrados vazios).

Na figura 7.4 podemos comparar o comportamento da distância de Hamming (círculos vazios) e da variação da população (círculos cheios) dos clones diretamente conectados aos ligantes perturbados. Essa variação da população é usada em expe-

¹Os *hubs* são os sítios mais conectados da rede sem escala

rimentos imunológicos como uma medida da resposta imune específica. Como observamos na figura, a distância de Hamming e a variação da população seguem a mesma tendência, suportando nossa interpretação da distância de Hamming como uma mediada da resposta imune específica. Isso reforça também usar a distância de Hamming para medir a resposta de outros conjuntos de clones B descritos acima.

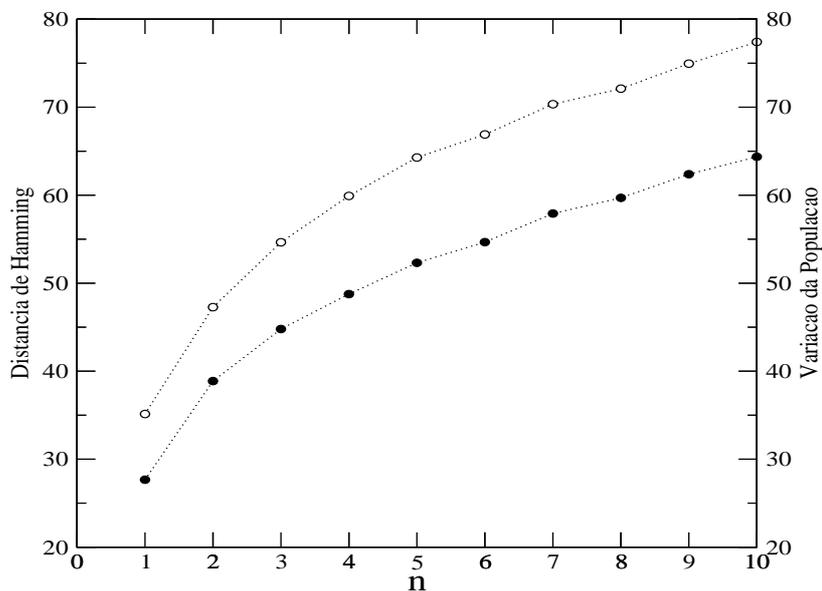


Figura 7.4: Distância de Hamming (círculos vazios) e a variação da população (círculos cheios) dos clones diretamente conectados aos ligantes perturbados.

Como pode ser observado na figura 7.3, a distância de Hamming para os dez primeiros *hubs* é maior que a distância para os clones diretamente conectados aos ligantes perturbados e para a média sobre todos os clones B. Isso sugere que a perturbação, inicialmente, altera a população dos clones diretamente conectados aos ligantes perturbados e se propaga através da rede até ser suprimida pelos *hubs*. Para confirmar essa idéia, fizemos algumas simulações (seguindo os mesmos procedimentos descritos acima) em que após o sistema atingir o estado estacionário

depois da primeira perturbação, removemos os dez sítios mais conectados da rede (esse protocolo é muito usado para se medir a robustez das redes sem escala contra ataques e falhas aleatórias [77, 87, 88, 89]). O resultado está apresentado na figura 7.5, onde a população média sobre todos os clones B cresce em torno de 800%, mostrando que os *hubs* têm um importante papel na regulação do sistema, suprimindo a propagação da perturbação.

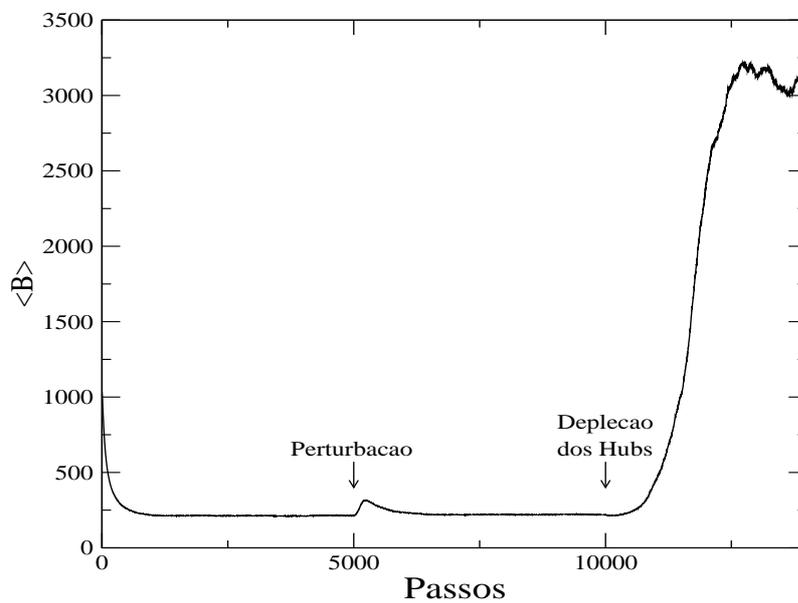


Figura 7.5: Evolução da população média dos clones de células B. No instante $t = 5000$ o sistema é perturbado e em $t = 10000$ os dez sítios mais conectados são removidos da rede.

A figura 7.6 apresenta o tempo τ necessário para a perturbação ser eliminada em função do número de perturbações. Duas diferentes situações foram estudadas. Na representada pelos círculos vazios, somente o sítio mais conectado da rede era um clone B, enquanto os demais, até o décimo mais conectado, eram ligantes. No caso representado pelos círculos cheios, os dez sítios mais conectados eram todos clones B. Após cada perturbação, o tempo necessário para eliminá-la tende a ser menor,

mostrando a memória do sistema.

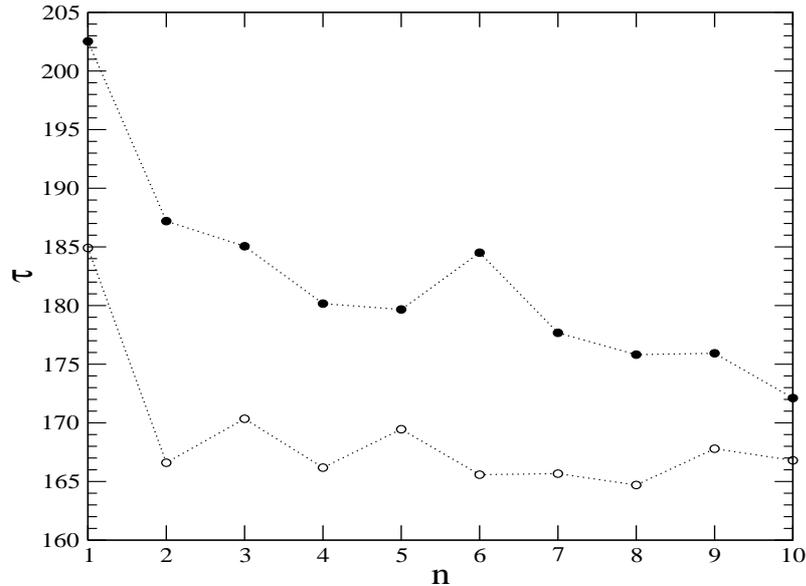


Figura 7.6: Tempo τ necessário para se eliminar a perturbação implementada no sistema em função do número de perturbações, na rede sem escala.

Quando os dez sítios mais conectados são clones de células B, o tempo gasto para se eliminar a perturbação é menor que no caso de somente o primeiro *hub* ser um clone B, sugerindo que a memória do sistema está associada com o processo de regulação. Outra evidência de memória é o aumento da área I (apresentada na figura 7.7) sob a curva da população média dos clones de células B durante o estado transiente. Assim, após cada perturbação há um aumento na intensidade da resposta até se observar uma tendência de saturação, saturação essa que também é observada experimentalmente [90].

Os mesmos procedimentos e simulações feitas para a rede sem escala foram também implementadas para a rede Erdős-Renyi. A figura 7.8 apresenta a distância de

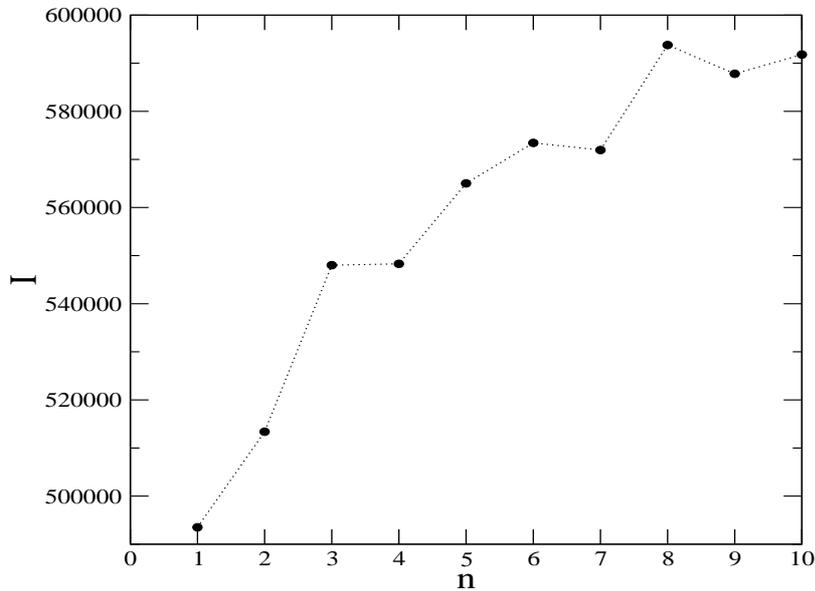


Figura 7.7: Área I sob a curva da população média dos clones de células B, durante o estado transiente, em função do número de perturbações, na rede sem escala.

Hamming por clone, em função do número de perturbações, para os três grupos de clones B estudados na rede sem escala. Os círculos vazios representam a distância de Hamming dos dez sítios mais conectados, os quadrados vazios a distância de Hamming dos clones diretamente conectados aos ligantes perturbados, e os círculos cheios a distância de Hamming média sobre todos os clones B. A variação da distância de Hamming neste caso é em torno de 7%, enquanto que para a rede sem escala é em torno de 20%, mostrando que a resposta na rede aleatória é mais fraca que na rede sem escala. A variação de τ , apresentada na figura 7.9, em função do número de perturbações, segue a mesma tendência observada na rede sem escala. A variação da distância de Hamming dos dez sítios mais conectados é menor que a dos clones diretamente conectados aos ligantes perturbados. Eliminando esse clones mais conectados não observamos um aumento na população média dos clones B, sugerindo que esse sítios não são essenciais para a regulação da rede aleatória, como o eram na rede sem escala.

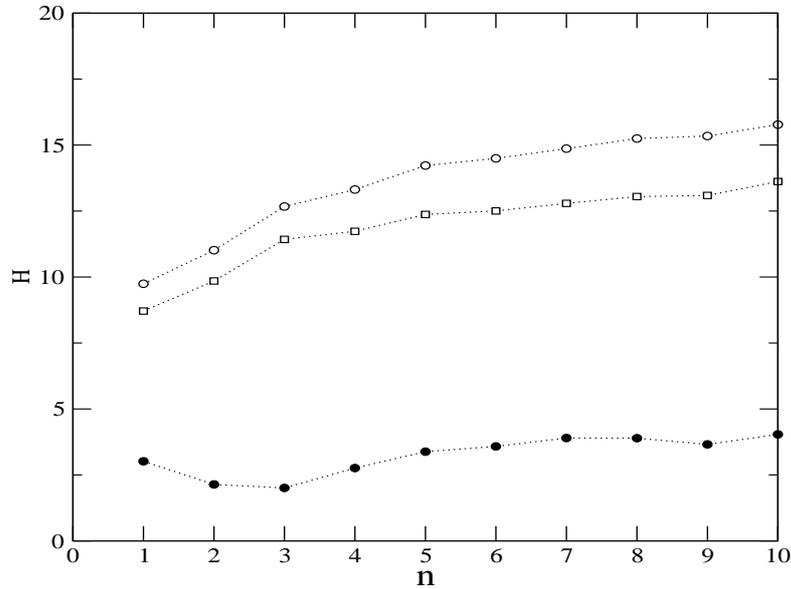


Figura 7.8: Distância de Hamming por clone em função do número de perturbações na rede Erdős-Renyi, para os dez clones mais conectados (círculos vazios), para os clones diretamente conectados aos ligantes perturbados (círculos cheios), média sobre todos os clones de células B do sistema (quadrados vazios).

Para caracterizarmos o tipo de estabilidade do sistema, implementamos pequenas perturbações e analisamos a variação por elas provocada na distância de Hamming média dos linfócitos B. A perturbação é feita escolhendo-se aleatoriamente apenas um ligante pouco conectado, dentre os 4000 existentes na rede, e modificando a sua população para o valor l . Como a população dos ligantes é suprimida durante a dinâmica do sistema, ou seja, apresenta em geral população nula, a não ser pela pequena flutuação provocada pela entrada constante de novas populações, o valor de l é uma medida da amplitude da perturbação imposta ao sistema. Dessa forma, alterando-se o valor de l estamos alterando a amplitude da perturbação.

Iniciando a simulação com as populações iguais a 1000, esperamos até que o sistema atinja um estado estacionário. Implementamos então a perturbação descrita anteriormente e esperamos até que um estado estacionário seja novamente alcançado.

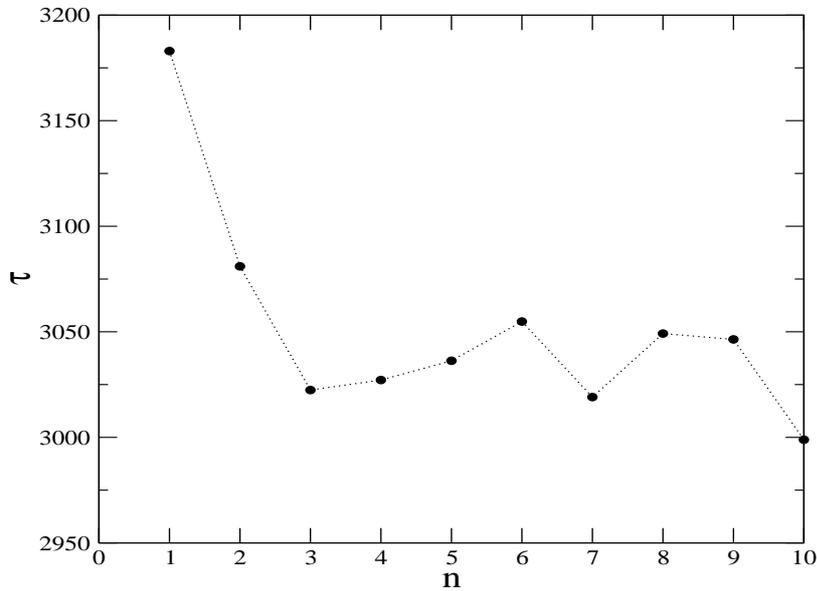


Figura 7.9: Tempo τ necessário para se eliminar a perturbação implementada no sistema em função do número de perturbações, na rede Erdős-Renyi.

Calculamos a distância de Hamming H por clone entre a população média de linfócitos B, num intervalo de 2000 passos de tempo nesse estado, e a do estado estacionário antes da primeira perturbação. Calculamos também a distância de Hamming H_0 por clone para o mesmo sistema, e nos mesmos intervalos de tempo, mas sem que nenhuma perturbação seja feita. O gráfico da figura 7.10 mostra o comportamento da diferença $H - H_0$ dessas distâncias de Hamming medidas no estado estacionário alcançado após a perturbação em função da amplitude da perturbação l para a rede sem escala (círculos cheios) e para a rede aleatória (círculos vazios). Para pequenas perturbações a configuração do sistema independe de l , ele se encontra numa bacia de atração e a amplitude da perturbação não é suficiente para retirá-lo dela. Para perturbações maiores, o sistema deixa a bacia de atração inicial e visita uma série de novas configurações (durante o pico é observado a evolução temporal da população média do linfócitos B após cada perturbação) até atingir uma nova bacia de atração. Assim podemos caracterizar o sistema como apresentando

uma estabilidade local.

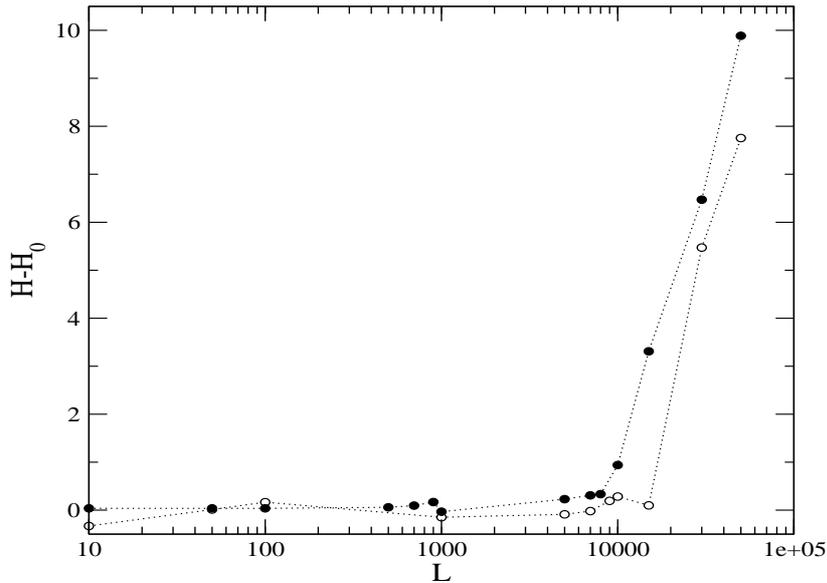


Figura 7.10: Diferença da distância de Hamming por clone $H - H_0$ para duas cópias do sistema, uma onde é feita a perturbação e outra que não é feita nenhuma perturbação, em função da amplitude da perturbação l para a rede sem escala (círculos vazios) e para a rede aleatória (círculos cheios)

As redes aleatória e sem escala utilizadas nas simulações foram geradas com o mesmo número de sítios ($m=9000$) e também com o mesmo número de ligações entre os sítios (média de 10 ligações por sítio). Assim, o que diferencia as duas redes é apenas a forma com que as conexões são distribuídas entre os sítios. Neste caso, o sistema se estabiliza na duas redes usando o mesmo conjunto de parâmetros (γ_a , γ_b e λ) e podemos comparar diretamente o comportamento do sistema nas duas redes.

Podemos observar na figura 7.10 que a distância de Hamming é maior e cresce mais rapidamente com o aumento da amplitude da perturbação na rede sem escala. Ou seja, uma mesma perturbação imposta ao sistema provoca uma maior alteração da

configuração das populações na rede sem escala, mostrando que o sistema, nessa rede, apresenta uma maior sensibilidade a perturbações, que as bacias de atração são mais distantes.

Na figura 7.11 apresentamos o comportamento de τ , número de passos de tempo que a população do ligante perturbado demora até atingir o seu valor antes da perturbação, em função da amplitude l da perturbação. A curva correspondente à rede sem escala (círculos cheios) se apresenta sempre abaixo da curva correspondente à rede aleatória (círculos vazios). Assim a maior variação nas populações observadas na rede sem escala leva o sistema a eliminar mais rapidamente a perturbação.

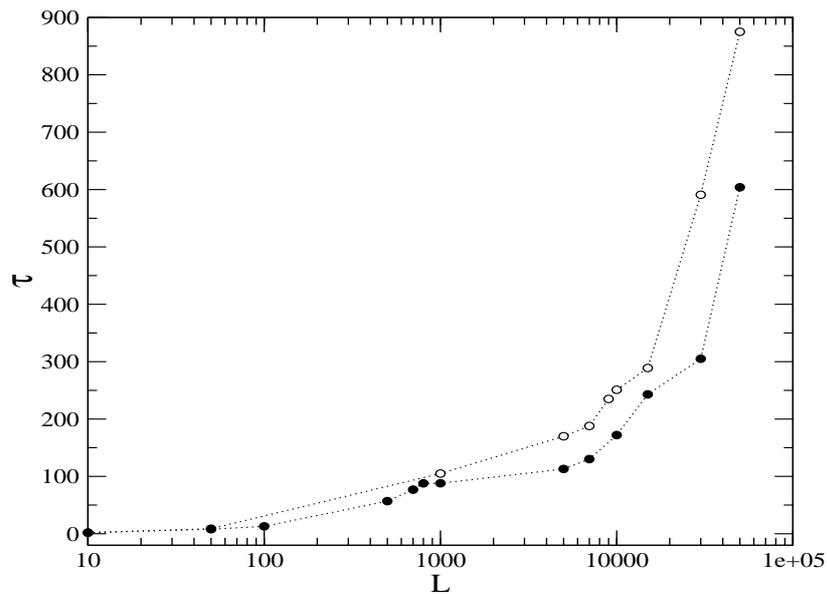


Figura 7.11: Tempo τ que a população do ligante perturbado demora até atingir o seu valor antes da perturbação, em função da amplitude l da perturbação para a rede sem escala (círculo vazios) e para a rede aleatória (círculos cheios)

Da comparação entre o comportamento do sistema nos dois tipos de rede podemos dizer que o sistema na rede sem escala é mais sensível (apresenta uma maior distância

de Hamming) a perturbações e, em função disso, elimina mais rapidamente as perturbações impostas à ele. Dessa forma, à medida em que sítios muito conectados se formam na rede, o sistema se torna mais sensível a perturbações e o tempo gasto para eliminá-las se reduz.

7.2 Expoente de Hurst

Com o intuito de comparar o comportamento do modelo com os resultados da variação do expoente de Hurst descritos na introdução, geramos perfis de reatividade artificiais a partir das populações de clones B do modelo, e calculamos seu expoente de Hurst.

Para entender como são gerados esses perfis artificiais, voltemos um pouco ao *Panama Blot*. No experimento de obtenção das canaletas é medida a reatividade das imunoglobulinas que se ligaram ao extrato protéico. Esse extrato é obtido da masseração de fígado ou cérebro humanos, gerando uma complexa mistura de proteínas decorrelacionadas entre si, que podemos considerar uma mistura aleatória de proteínas. Assim, podemos considerar também que as imunoglobulinas que reagem com o extrato são uma escolha aleatória dentro do repertório de imunoglobulinas presentes no soro humano. Essas imunoglobulinas que reagem com o extrato são produzidas por linfócitos B que se encontram ativados, de modo que, quanto maior o número de linfócitos B ativos, maior será a quantidade de imunoglobulinas produzidas por eles e maior a reatividade medida no experimento.

Partindo dessas duas considerações, geramos os perfis escolhendo aleatoriamente alguns clones de células B da rede e associando a eles um pico de reatividade proporcional à sua população. Dado que nos perfis reais os picos mais altos são também mais largos, cada pico de reatividade no perfil simulado é uma função Gaussiana cuja amplitude e variância são proporcionais, com constante de proporcionalidade θ , à população do clone que a gerou, e a posição média da Gaussiana no eixo x é escolhida aleatoriamente. A posição da proteína nesse eixo está relacionada com a sua mobilidade no gel durante o processo de eletroforese. Assim, como escolhemos aleatoriamente a posição do pico de reatividade, estamos relacionando à proteína que reage com as imunoglobulinas produzidas pelo clone B uma mobilidade escolhida

aleatoriamente. Mas essa escolha é permitida uma vez que a posição dos picos de reatividade nos perfis não altera o seu valor do expoente de Hurst [70]. Além dos picos associados com os clones B, são adicionados ao perfil alguns picos com alturas escolhidas aleatoriamente, que representam os picos gerados pela coloração do protogold (que cora todas as proteínas do extrato presentes na membrana), e também é adicionado um ruído aleatório ao perfil.

Seguindo os mesmos procedimentos descritos na seção anterior, implementamos as simulações e, durante o estado estacionário entre as perturbações, calculamos a população média dos clones de células B e geramos os perfis de reatividade como descrito acima. Uma vez escolhidos os clones e a posição média dos picos para gerar os perfis, esses valores são mantidos até que a última perturbação seja feita. A figura 7.12 mostra um perfil gerado a partir de uma simulação na rede aleatória, com $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/50$ and $\lambda = 1/100$, antes que alguma perturbação fosse feita ao sistema.

O perfil gerado pelas simulações é então suavizado e seu expoente de Hurst calculado, seguindo o mesmo procedimento dos perfis obtidos no experimento (veja seção anterior). A figura 7.13 apresenta o expoente de Hurst em função do número de perturbações n feitas no sistema. Observamos seu crescimento inicial seguindo de uma tendência de saturação (comportamento semelhante à distância de Hamming). Esse comportamento também é observado no expoente de Hurst dos perfis obtidos pelo *Panama Blot*. Na figura 7.14 ordenamos os grupos em relação ao quadro clínico da malária. Observamos que a intersecção do grupo de indivíduos que nunca foram expostos ao parasita com o grupo dos que foram expostos ao parasita, mas nunca apresentaram os sintomas, é muito pequena. Mas à medida que se aumenta o número de infecções a intersecção com o grupo anterior se torna cada vez maior, mostrando a tendência de saturação do expoente de Hurst.

Foi gerado também o perfil, e calculado seu expoente de Hurst, do perfil de simulações na rede aleatória com $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/10$, $\lambda = 1/50$. A figura 7.15 apresenta esse expoente em função do número de perturbações. O mesmo padrão de crescimento seguido da tendência de saturação é observado, mas com uma menor variação entre o expoente antes da primeira perturbação e após a décima.

Para estudar qual o impacto dos parâmetros γ_L , γ_b e λ nesse comportamento do

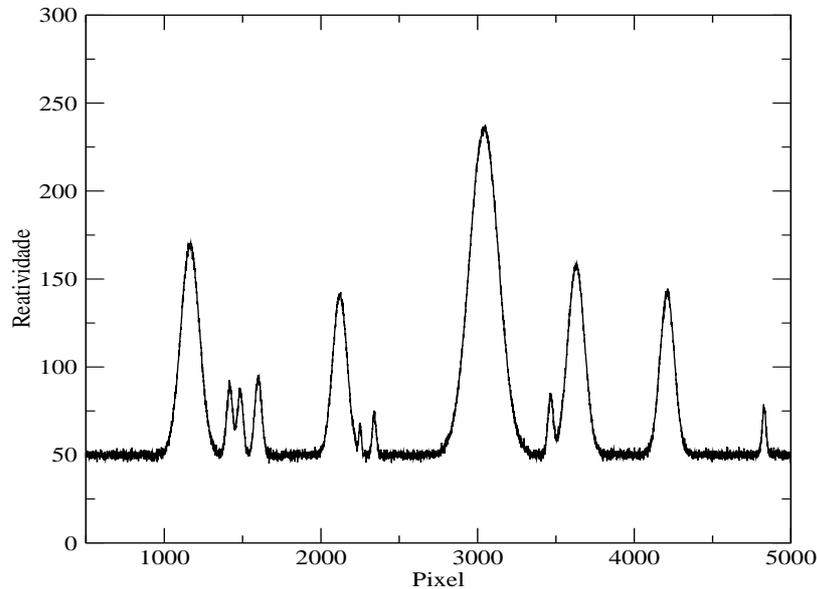


Figura 7.12: Perfil artificial gerado a partir das simulações na rede sem escala contendo 10 picos de reatividade e 10 picos devido a coloração do protogold. A constante de proporcionalidade $\theta = 1/30$ entre o população do clone e a altura do pico foi ajustada para se obter um perfil mais próximo possível do perfil experimental

expoente de Hurst, foram feitas simulações na rede sem escala, combinando vários valores desses parâmetros. Iniciamos com $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/50$ e $\lambda = 1/100$ e variamos separadamente cada um deles. A figura 7.16 mostra os resultados obtidos dessas simulações (média sobre 50 amostras). Apenas a variação de λ (dentro dos limites analisados nas simulações) alterou o comportamento de crescimento seguido da saturação do expoente de Hurst, mostrando que, no modelo, esse comportamento é mais sensível ao tempo de vida dos clones B, que aos parâmetros de acoplamento das interações.

A mesma análise foi feita para a rede aleatória, onde iniciamos com $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/10$ e $\lambda = 1/50$ e variamos separadamente cada um desses valores. Novamente observamos uma maior sensibilidade do comportamento do expoente de Hurst em relação ao tempo de vida dos clones B.

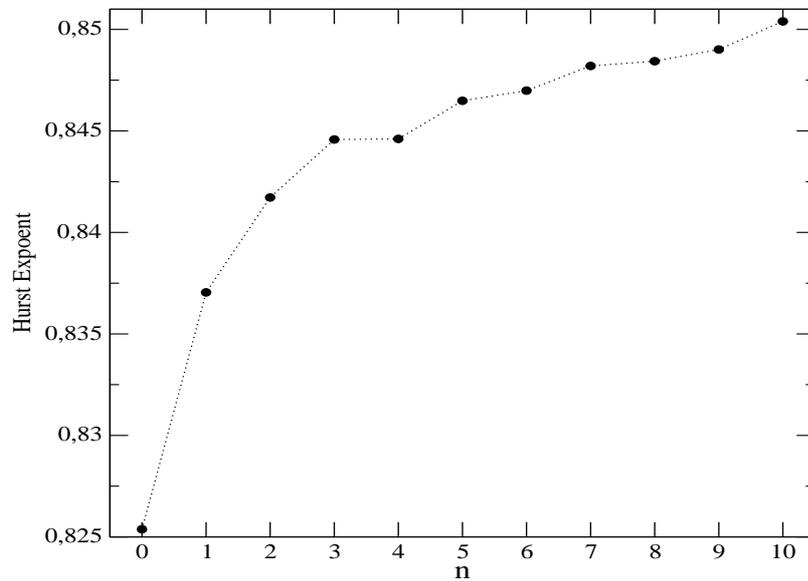


Figura 7.13: Expoente de Hurst obtidos a partir dos perfis artificiais gerados pelas simulações na rede sem escala em função do número de perturbações

7.3 Análise da Entropia

Além do expoente de Hurst calculamos e analisamos a entropia de Shannon [91] para os perfis gerados pelas simulações, definida como $S = -\sum_i p_i \log(p_i)$. Para cada tom de cinza do perfil, calculamos a sua probabilidade p_i de ocorrência e somando $-p_i \log(p_i)$ para i entre 0 e 255 (tons de cinza possíveis) obtemos a entropia do perfil. Esse procedimento foi feito para os perfis gerados pelas simulações e a entropia em função do número de perturbações para a rede sem escala está apresentado na figura 7.18. Notamos novamente um crescimento inicial da entropia, seguido de uma tendência de saturação, mesmo comportamento observado para o expoente de Hurst. O crescimento inicial da entropia se deve ao crescimento dos picos de reatividade, conseqüência do crescimento da população dos clones de células B.

Na figura 7.19 temos a entropia dos perfis gerados pelas simulações na rede aleatória em função do número de perturbações.

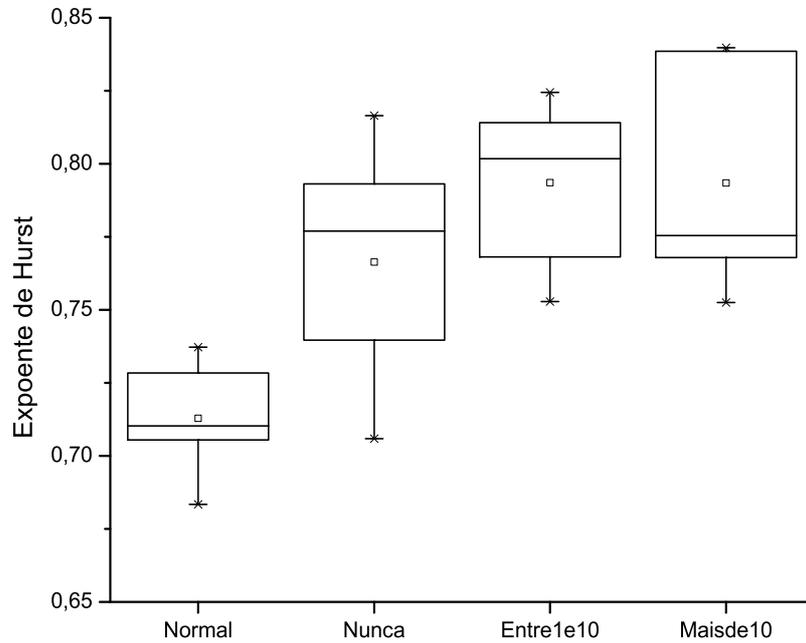


Figura 7.14: Expoente de Hurst do grupo normal composto pelos indivíduos que nunca foram expostos ao parasita, do grupo formado pelos indivíduos que foram expostos ao parasita mas nunca apresentaram os sintomas da Malária, do grupo 1 entre 10 que apresentaram os sintomas entre 1 e 10 vezes e o do grupo formado pelos que apresentaram os sintomas mais de 10 vezes.

Para comparar com o comportamento observado nos perfis gerados pelas simulações, calculamos a entropia dos perfis experimentais. Devido à limitação do número de canaletas para se incubar o soro em uma membrana, foram feitos três experimentos para que se incubasse o soro coletado de todos os indivíduos. Assim, três membranas foram geradas, cada uma contendo o perfil de reatividade de cerca de 15 indivíduos. A figura 7.20 mostra a entropia de cada um dos perfis agrupados pela membrana em que cada um se encontra, sendo que os círculos vazios representam os perfis da membrana “m04”, os quadrados vazios a membrana “m05” e os círculos cheios a membrana “m06”. Observa-se uma diferença na entropia média e na sua dispersão para os três grupos analisados. Essas diferenças ocorrem porque o tom de cinza médio de cada membrana é diferente, ou seja, algumas membranas são mais claras ou mais escuras que as outras, devido, talvez, à diferentes condições térmicas em cada

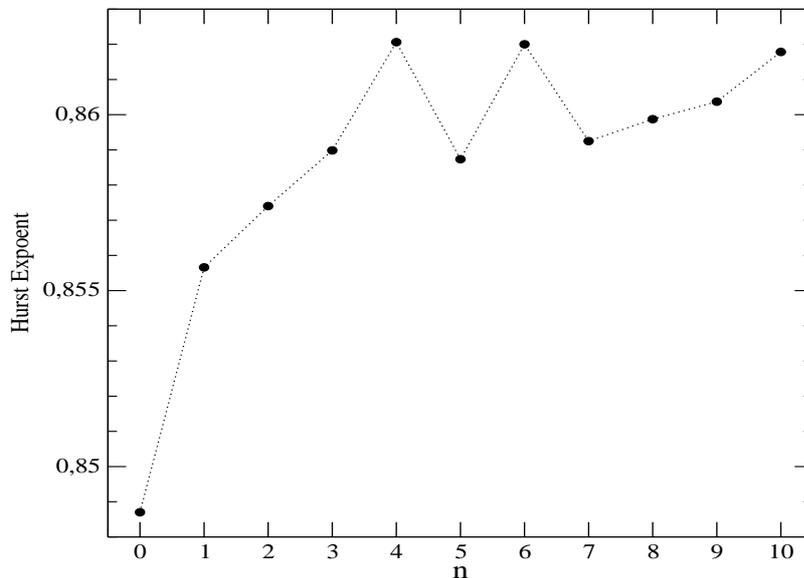


Figura 7.15: Expoente de Hurst obtidos a partir dos perfis artificiais gerados pelas simulações na rede aleatória em função do número de perturbações

experimento ou diferenças no tempo de incubação. Há também uma diferença entre o contraste dos tons mais claros e os mais escuros nas diferentes membranas, talvez introduzida pelo tratamento feito na imagem pelo próprio scanner. Assim, não é possível comparar o valor da entropia de perfis pertencentes à diferentes membranas, sem que haja uma normalização desses perfis, de modo que as diferenças de tons de cinza médio e contraste das membranas seja eliminada.

Essa análise reforça o uso do expoente de Hurst para caracterizar os perfis pois, em se tratando de um expoente, é invariante às diferenças existentes entre as membranas, podendo ter seu valor comparado mesmo entre perfis de diferentes membranas sem que seja feita nenhuma normalização desses perfis.

Apesar de não podermos comparar a entropia de perfis pertencentes a membranas diferentes, é possível comparar os perfis de uma mesma membrana. A tabela 7.3 mostra essa comparação. Podemos observar que os perfis de indivíduos sintomáticos

tendem a apresentar os menores valores da entropia. Na membrana M04 o terceiro e quarto menores valores são sintomáticos, na membrana M05 o primeiro, terceiro e quarto, e na membrana M06 o primeiro e segundo. Calculando a probabilidade dessa configuração ocorrer distribuindo aleatoriamente os valores da entropia, temos que a probabilidade, calculada a partir de uma distribuição hipergeométrica, para a membrana M04 é 0,008, para M05 é 0,014 e para a M06 é 0,007. Como essa probabilidade de ocorrência é baixa ($p \sim 0.01$), podemos identificar a tendência dos perfis correspondentes a indivíduos sintomáticos apresentarem os menores valores da entropia, dentre os demais perfis. Assim, alguma característica do perfil sintomático se diferencia dos demais perfis, de modo que sua entropia tende a ser menor que a entropia dos demais perfis. Na análise do expoente de Hurst, os valores referentes a perfis de indivíduos que nunca foram expostos ao protozoário se diferenciam dos demais perfis, sendo os menores valores. As características dos perfis dos indivíduos nunca expostos à malária, que os diferencia dos demais, influencia o expoente de Hurst de tal modo que faz com que ele apresenta os menores valores para esse grupo.

Membrana M04			Membrana M05		
Ordenação	Quadro	Entropia	Ordenação	Quadro	Entropia
1	Normal	4.13	1	Sintomático	3.22
2	Assintomático	4.13	2	Nunca	3.25
3	Sintomático	4.23	3	Sintomático	3.38
4	Sintomático	4.28	4	Sintomático	3.53
5	Entre 0 e Mais de 10	4.28	5	Nunca	3.62
6	Normal	4.30	6	Normal	3.62
7	Mais de 10	4.30	7	Entre 0 e Mais de 10	3.79
8	Nunca	4.33	8	Assintomático	3.81
9	Nunca	4.33	9	Assintomático	3.99
10	Assintomático	4.34	10	Mais de 10	4.02
11	Nunca	4.38	11	Mais de 10	4.07
12	Entre 0 e Mais de 10	4.39	12	Assintomático	4.23
13	Mais de 10	4.43	13	Entre 0 e Mais de 10	4.33
14	Normal	4.46			
15	Mais de 10	4.55			
16	Assintomático	4.59			
17	Entre 0 e Mais de 10	4.67			

Membrana M06		
Ordenação	Quadro	Entropia
1	Sintomático	3.92
2	Sintomático	4.01
3	Entre 0 e Mais de 10	4.09
4	Normal	4.09
5	Entre 0 e Mais de 10	4.15
6	Nunca	4.18
7	Normal	4.23
8	Nunca	4.27
9	Normal	4.31
10	Assintomático	4.33
11	Mais de 10	4.49
12	Mais de 10	4.50
13	Assintomático	4.53
14	Assintomático	4.53
15	Mais de 10	4.57
16	Entre 0 e Mais de 10	4.58

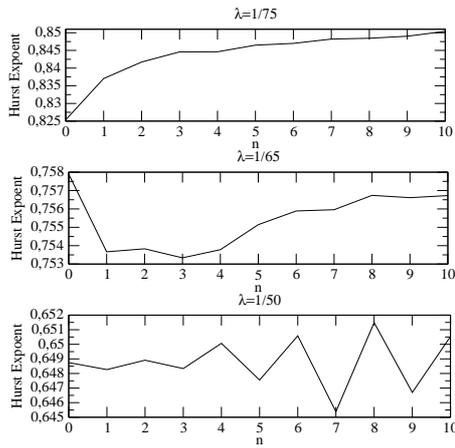


fig.7.16a

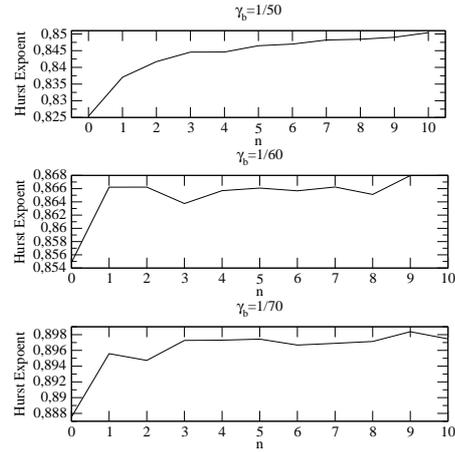


fig.7.16b

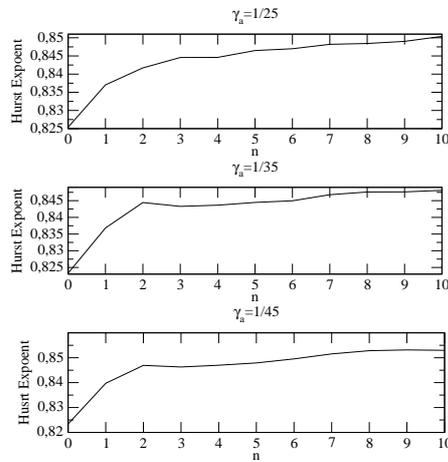


fig.7.16c

Figura 7.16: Exponente de Hurst em função do número de perturbações, na rede sem escala, para vários valores do parâmetros do modelo. $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/50$ e $\lambda = 1/100$, a menos que o valor seja explicitamente mostrado no gráfico

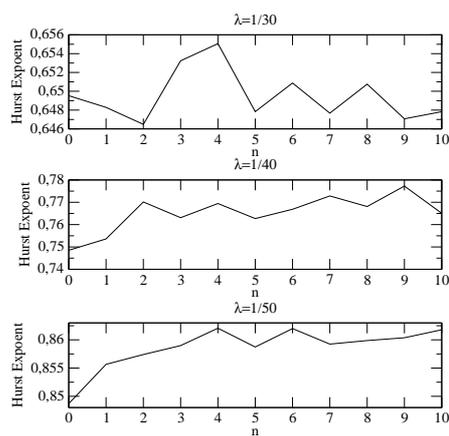


fig.7.17a

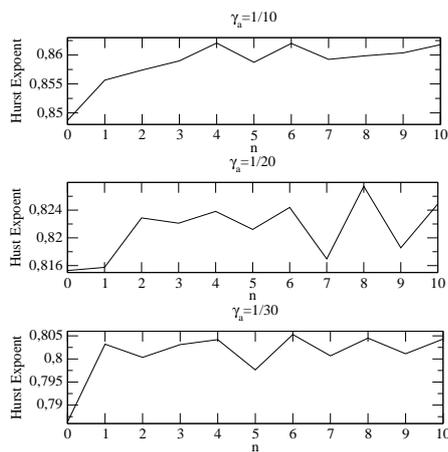


fig.7.17b

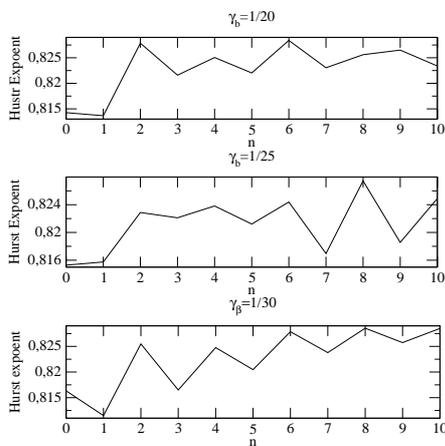


fig.7.17c

Figura 7.17: Expoente de Hurst em função do número de perturbações, na rede aleatória, para vários valores do parâmetros do modelo. $\gamma_L = 1/25$, $\gamma_b = 1/10$ e $\lambda = 1/50$, a menos que o valor seja explicitamente mostrado no gráfico

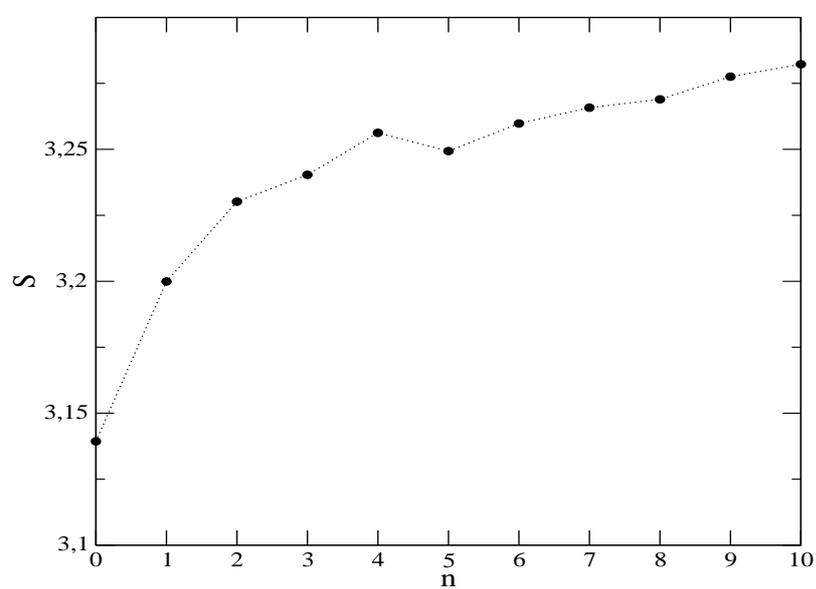


Figura 7.18: Entropia dos perfis gerados pelas simulações em uma rede sem escala em função do número de perturbações.

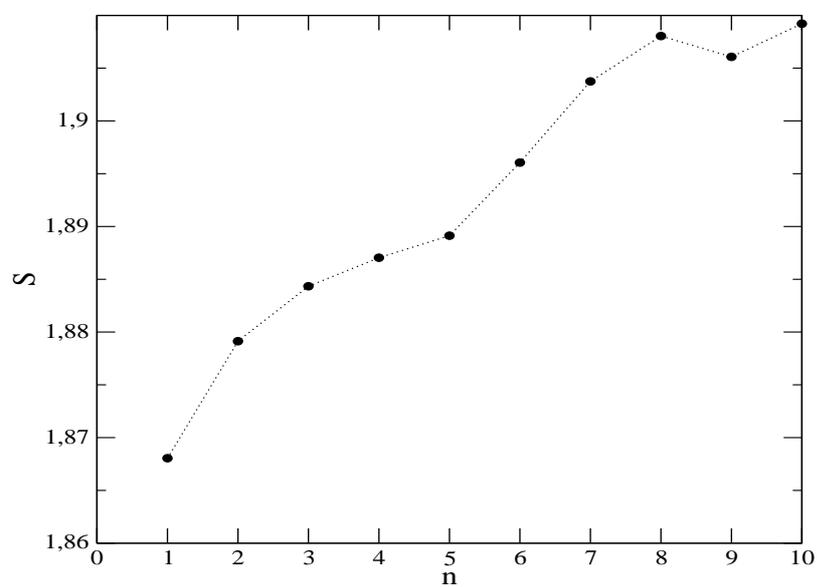


Figura 7.19: Entropia dos perfis gerados pelas simulações em uma rede aleatória em função do número de perturbações.

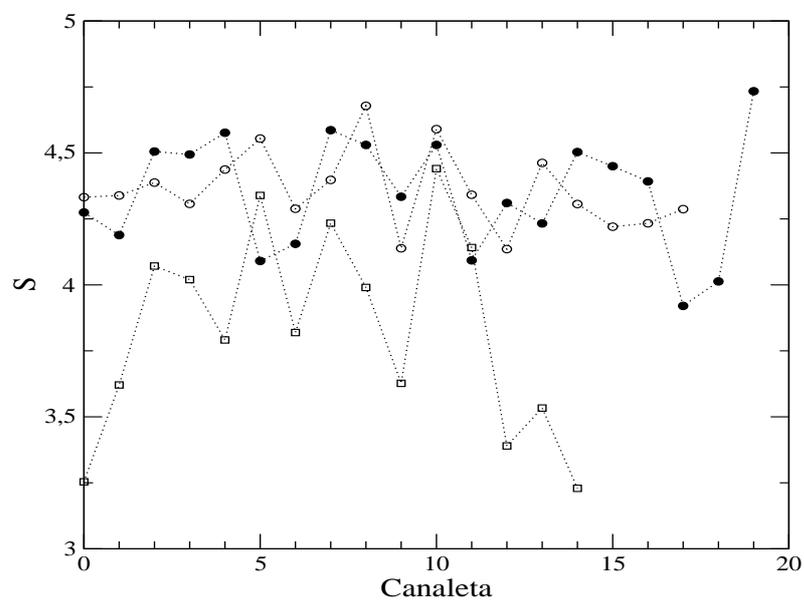


Figura 7.20: Entropia de cada um dos perfis agrupados pela membrana em que se encontram. Os círculos vazios representam os perfis da membrana “m04”, os quadrados vazios a membrana “m05” e os círculos cheios a membrana “m06”.

Capítulo 8

Conclusão

Propomos um modelo para a dinâmica de população dos clones de células B e ligantes. Os clones e tipos de ligantes são representados pelos sítios de uma rede e as interações (excitatórias ou supressoras) entre eles as conexões entre os sítios. Tanto redes sem escalas e aleatórias foram investigadas. As simulações mostram que o modelo alcança um estado estacionário após um certo transiente inicial. Depois que o estado estacionário é atingido, perturbamos o sistema aumentando a população de um pequeno número de ligantes escolhidos aleatoriamente. O sistema passa novamente por um transiente e novamente atinge um estado estacionário, que pode ser diferente do inicial. O processo de perturbação/relaxação é repetido várias vezes. Caracterizamos a resposta do sistema à perturbação pela integral da curva da população média dos clones B durante o estado transiente, o tempo de relaxação da população de ligantes e a distância de Hamming entre o estado estacionário antes e após cada perturbação.

A distância de Hamming satura após algumas perturbações, o que lembra a saturação da resposta do sistema imune (formação de anticorpos específicos) observado experimentalmente após várias infecções. Observamos que na rede sem escala a distância de Hamming média sobre os *hubs* é maior que a dos sítios vizinhos aos perturbados e que a distância de Hamming média sobre todos os clones B. Quando os *hubs* são removidos, observamos um grande aumento na população média de células B, mostrando que os *hubs* regulam a rede suprimindo a propagação da perturbação. Além da saturação da resposta após repetidas perturbações, o modelo apresenta

outra propriedade observada no sistema imune. Após cada perturbação há uma redução sistemática no tempo necessário para se eliminar a perturbação, característica da memória imunológica. Duas configurações foram utilizadas para estudar essa propriedade: uma com somente o *hub* mais conectado representando um clone B, e outra com os 10 sítios mais conectados representando clones B. O retorno mais rápido ao estado estacionário no segundo caso, sugere que a memória imunológica está associada com o processo de regulação. Comportamento similar é observado na rede aleatória. Nossos resultados sugerem que, na rede aleatória, os sítios mais conectados não são essenciais para a regulação, como o são na rede sem escala. Nossos resultados também mostram que o sistema na rede sem escala tem uma maior sensibilidade à perturbações e uma resposta mais rápida do que na rede aleatória.

Nós geramos também perfis de reatividade a partir da distribuição de populações do modelo. Para isso, escolhemos aleatoriamente alguns clones B da rede e associamos a cada um uma Gaussiana com média sorteada aleatoriamente no intervalo em que o perfil está definido e como variância e amplitudes proporcionais à população do clone. O expoente de Hurst desses perfis apresenta um crescimento inicial em função do número de perturbações seguido de uma tendência de saturação. O mesmo comportamento é observado no expoente de Hurst dos perfis experimentais quando se ordena os grupos em relação ao quadro clínico da malária.

Calculamos a entropia de Shannon para os perfis gerados pelo modelo e para os experimentais. No primeiro caso, observamos um comportamento semelhante ao do expoente de Hurst. No segundo caso, conseguimos estatisticamente diferenciar a entropia de Shannon dos perfis de indivíduos sintomáticos dos demais grupos, de modo que os perfis sintomáticos apresentam sempre os menores valores de entropia de Shannon.

Em suma, nosso modelo de dinâmica de populações em uma rede sem escala reproduz várias propriedades importantes da dinâmica do sistema imune: regulação, saturação da resposta, e respostas mais rápidas para repetidas perturbações com os mesmos agentes. Isso sugere que, como em outros sistemas biológicos, uma rede funcional de interações caracterizada por uma rede sem escala pode ser responsável pela regulação e dinâmica do sistema imune.

Apêndices

Apêndice 1

Agrupamento Super-paramagnético

Essa técnica foi proposta por Domany et al. e está baseada numa série de generalizações do modelo de Ising¹. O modelo de Ising consiste de N sítios dispostos em uma rede. Cada sítio é caracterizado pelo seu estado, $+1$ ou -1 , que representa o valor esperado da projeção do seu momento magnético de spin no eixo z (neste momento arbitrário). Os sítios interagem com seus primeiros vizinhos (os quatro sítios mais próximos a ele, no caso de uma rede quadrada) de forma que se dois vizinhos estão no mesmo estado, uma quantidade J é subtraída da energia do sistema; se dois vizinhos estão em estados diferentes, a mesma quantidade J é adicionado à energia. Assim, escrevemos o Hamiltoniano de cada sítio como

$$H_i = -J \sum_{\langle i,j \rangle} s_i s_j \quad (1.1)$$

onde a soma é feita sobre os primeiro vizinhos do sítio i , e J é uma constante positiva. Esta forma de interação proporciona ao sistema propriedades peculiares. Para estudá-las, definimos a magnetização

$$m = \frac{\sum_{i=1}^N s_i}{N} \quad (1.2)$$

que é a fração da quantidade de sítios que um estado tem a mais que o outro. Se a magnetização é nula, o número de sítios em cada estado é o mesmo; se a

¹O texto dessa seção está baseado nas referências [92, 93, 94]

magnetização é unitária, todos os sítios estão no mesmo estado. Podemos estudar este modelo tanto analiticamente, através da mecânica estatística, quanto simulando-o computacionalmente.

Devido à natureza do sistema, temos que estudar as suas propriedades médias, tais como magnetização média, energia média, etc. Por definição, o valor médio de uma variável aleatória A é

$$\langle A \rangle = \sum_i p_i A_i \quad (1.3)$$

onde p_i é a probabilidade da variável apresentar o valor A_i . Por exemplo, podemos calcular a magnetização média, neste caso A_i corresponde à magnetização para cada configuração de spins dos sítios. Para sistemas como o modelo de Ising, utilizando a mecânica estatística, podemos calcular a probabilidade de cada configuração [95] que é

$$p_i = \frac{e^{\frac{-E_i}{k_b T}}}{Z} \quad (1.4)$$

onde E_i é a energia do sistema naquela configuração de spins, k_b a constante de Boltzmann, T a sua temperatura e Z a função de partição. Portanto, para calcularmos a magnetização média basta encontrarmos todas as configurações possíveis, assim como a energia de cada uma.

Para sistemas com pequeno número de sítios, isso não representa nenhum grande problema, e pode ser facilmente calculado. Mas o número de configurações no modelo de Ising é 2^N , que cresce vertiginosamente com o número de sítios, tornando inviável, devido ao tempo necessário para se encontrar todas as configurações, o cálculo das médias para sistemas grandes. Temos, então, que encontrar uma outra forma de obter os valores médios.

Esta outra forma está baseada no fato de que se simplesmente somarmos os valores A_i , de modo que a frequência relativa com que o termo A_i aparece nessa soma seja a mesma que a probabilidade p_i , encontraremos também o valor médio dessa variável. Temos que criar uma seqüência de configurações de forma que as que apresentam energia E_i se repitam, relativamente, p_i vezes na seqüência. Uma forma de obtermos essa seqüência é definirmos uma caminhada no espaço de configurações (espaço no qual cada ponto representa uma configuração de spins da rede) cuja distribuição de probabilidades de equilíbrio seja dada por p_i . Esse método introduzido muitos

anos atrás por Metropolis et al [96] consiste em definir um processo estocástico que apresenta esta propriedade. Iniciando com uma configuração qualquer de spins e, a cada passo de tempo, escolhendo um sítio e calculando a sua energia com seu estado original e com seu estado invertido de valor. Essa troca de estado é aceita com probabilidade

$$P(\Delta E) = \frac{1}{1 + e^{\frac{E_f - E_i}{k_b T}}} \quad (1.5)$$

onde E_i e E_f são, respectivamente, as energias antes e depois da inversão.

No entanto, dois problemas são inerentes a esta forma de se calcular as médias. Após gerada a configuração inicial, devemos proceder um número tal de passos que duas diferentes configurações convirjam para o mesmo comportamento. Em certos casos, o número de passos necessários pode ser grande, demandando bastante tempo computacional. Segundo, duas configurações consecutivas podem ser correlacionadas. Por isso, devemos ter um número de passos entre as configurações de tal forma que a grandeza a ser somada no cálculo da média, tenha seus valores decorrelacionados. Novamente, este número de passos pode se tornar muito grande, principalmente para temperaturas próximas da crítica, demandando bastante tempo computacional. Como, na análise que iremos aplicar, estaremos sempre trabalhando próximos da temperatura crítica, esta não é uma técnica muito eficiente (Figura A1.1).

Existe um outro processo estocástico, introduzido por Swendsen e Wang [97], com a mesma distribuição de equilíbrio, mas que em vez de invertermos somente um spin a cada passo, invertemos um conjunto deles, fazendo com que o tempo necessário para decorrelacionar as configurações, seja consideravelmente menor (Figura A1.2). Nesta nova caminhada no espaço de configurações, iniciamos com uma configuração qualquer de spins, ligamos os sítios vizinhos que estão no mesmo estado com probabilidade

$$P = e^{\frac{-2J}{k_b T}} \quad (1.6)$$

e nunca ligamos sítios com estados diferentes. Após identificar todos os aglomerados, usando, aqui, o algoritmo de Kopelman [98], invertemos o spin de todos os conjuntos de sítios que foram ligados no processo anterior.

Através desta última técnica, simulamos o modelo de Ising numa rede quadrada,

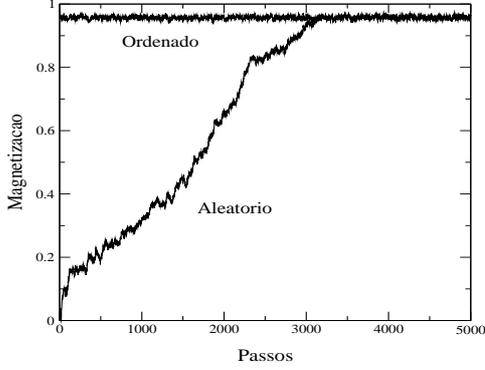


fig.A1.1a

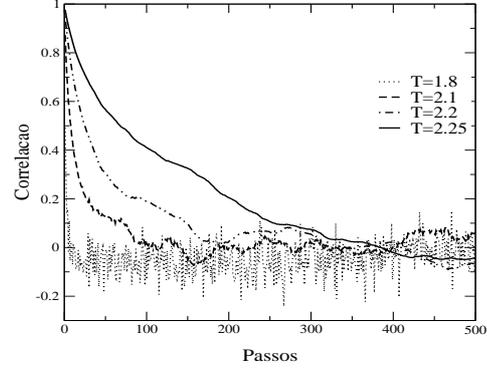


fig.A1.1b

Figura 1.1: Gráficos obtidos por simulação do modelo de Ising mudando os spins um a um, para uma rede quadrada com 100x100 pontos. A parte (a) mostra o processo de termalização, em que duas configurações iniciais, uma com todos sítios no mesmo estado e outra aleatória, convergem para o mesmo comportamento. Na parte (b) o processo de decorrelação entre configurações subseqüentes.

encontrando as suas propriedades, que são iguais às deduzidas analiticamente (Figura A1.3).

Em uma generalização do modelo de Ising, conhecida como modelo de Potts, o estado de cada sítio é caracterizado por um valor inteiro entre 0 e $q - 1$. Este se reduz ao modelo de Ising quando $q = 2$. Temos que adaptar a definição da magnetização para este novo modelo, mas mantendo o mesmo conceito que o do modelo de Ising,

$$m = \frac{qN_{max} - N}{(q - 1)N}, \quad (1.7)$$

com

$$N_{max} = \max\{N_0, N_1, \dots, N_{q-1}\}, \quad (1.8)$$

onde N_β é o número de sítios que estão no estado β . Este modelo apresenta, basicamente, propriedades semelhantes às do modelo de Ising. No entanto, podemos utilizar uma generalização dele, proposta recentemente por Domany [92] e obtermos novas propriedades.

A generalização consiste em permitir que os sítios sejam distribuídos num espaço contínuo, ao invés de fixá-los numa rede regular. Com isso, temos que definir como

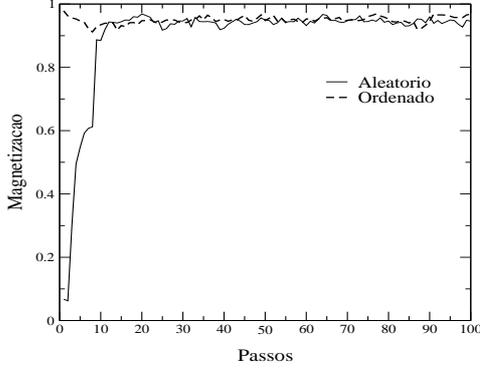


fig.A1.2a

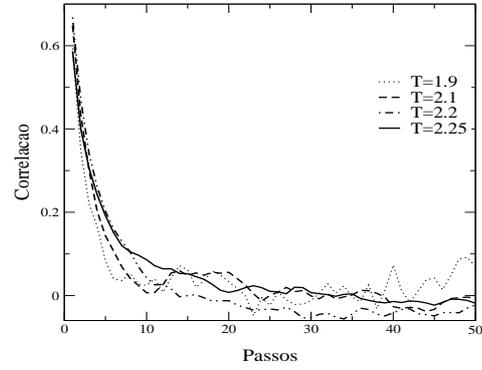


fig.A1.2b

Figura 1.2: Gráficos obtidos por simulação do modelo de Ising mudando blocos de spins, para uma rede quadrada com 100x100 pontos. A parte (a) mostra o processo de termalização, em que duas configurações iniciais, uma com todos sítios no mesmo estado e outra aleatória, convergem para o mesmo comportamento. Na parte (b) o processo de decorrelação entre configurações sub-sequente.

encontrar os vizinhos de cada sítio, operação que é simples numa rede regular. O conceito utilizado aqui é o de vizinhança mútua. O sítio i é vizinho do j se j está entre os K sítios mais próximos de i ; e, também, i está entre os K sítios mais próximos de j . Assim, o número máximo de vizinhos que um sítio tem é K .

Uma segunda generalização é que a interação J entre os sítios vizinhos não é mais uma constante, e sim, uma função da distância entre os sítios. O comportamento exigido para essa função é que, para distâncias menores que a distância média a entre todos sítios, haja uma forte interação e, para distâncias maiores que esta, a interação seja fraca. A função utilizada aqui, que atende a esses requisitos, é

$$J_{ij} = \frac{1}{\bar{k}} \exp\left(-\frac{d_{ij}^2}{2a^2}\right) \quad (1.9)$$

onde d_{ij} é a distância entre os sítios e \bar{k} o número médio de vizinhos. Esta interação define um escala local de interação: sítios próximos, com distância menor que a , interagem fortemente; sítios afastados, com distância maior que a , interagem fracamente. Isso faz com que, numa distribuição não-homogênea em que há algumas regiões de alta densidade de pontos e outras regiões de baixa densidade, haja uma forte interação dentro das regiões de alta densidade e interação fraca dentro das de

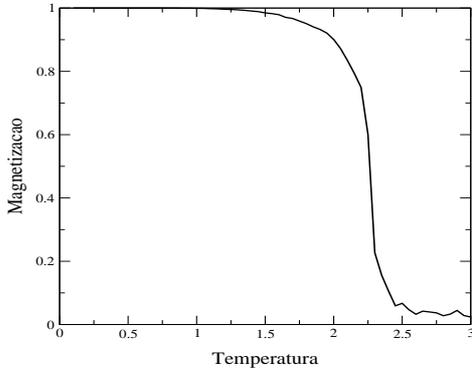


fig.A1.3a

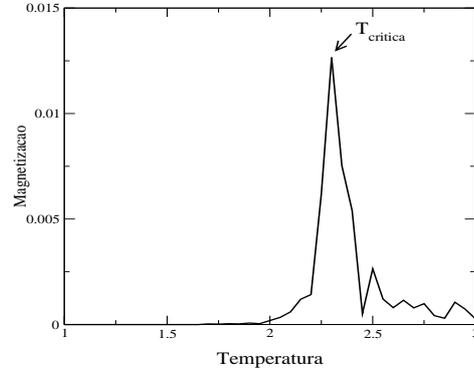


fig.A1.3b

Figura 1.3: Gráficos obtidos por simulação do modelo de Ising mudando blocos de spins, para uma rede quadrada com 500x500 pontos. Na parte (a) a magnetização e na (b) a suscetibilidade, a partir das quais caracterizamos as duas fases e sua transição do modelo de Ising.

baixa densidade.

Dada uma distribuição de sítios, podemos estudar este modelo através das mesmas técnicas descritas para o modelo de Ising. Para temperaturas baixas, o sistema apresenta magnetização unitária, estando todos os sítios no mesmo estado, seja no modelo de Ising ou de Potts em rede. Para temperaturas altas, a magnetização é nula, os estados estão igualmente distribuídos entre os sítios. No entanto, para o modelo de Potts no espaço contínuo, surge uma nova fase entre estas duas, chamada super-paramagnética, em que os spins de sítios pertencentes a um mesmo aglomerado estão fortemente correlacionados, enquanto spins de sítios de aglomerados diferentes estão fracamente correlacionados. Isso faz com que haja um patamar no gráfico da suscetibilidade devido às flutuações causadas pela mudança de estado dos aglomerados.

Podemos também identificar quais sítios pertencem a um mesmo aglomerado através da correlação que apresentam entre si na fase super-paramagnética. Nesta fase, aglomerados distintos estão fracamente correlacionados e se comportam como estivessem na fase paramagnética. A correlação entre spins pertencentes a diferentes

aglomerados é dada por [94]

$$G_{ij} \equiv \langle \delta_{\sigma_i \sigma_j} \rangle = \frac{1}{q}, \quad (1.10)$$

onde $\delta_{\sigma_i \sigma_j} = 1$ se $\sigma_i = \sigma_j$ e $\delta_{\sigma_i \sigma_j} = 0$, caso contrário; σ_i é o estado do i -ésimo sítio.

Os spins pertencentes a um mesmo aglomerado estão fortemente correlacionados, sendo esta correlação estimada por [94]

$$G_{ij} = 1 - \frac{2}{q} \quad (1.11)$$

Portanto, calculando a correlação entre os spins, podemos identificar se os sítios, associados com esses spins, pertencem a um mesmo aglomerado ou não.

Para tornar mais claro estas propriedades, iremos exemplificá-las com uma distribuição uniforme da componente angular dos pontos e três Gaussianas na distribuição radial, centradas nos raios 1.5, 3.0 e 4.5, com variância 0,87. Foram distribuídos 6000 pontos desta forma, sendo metade deles para a Gaussiana com $R=4.5$, um terço para $R=3.0$ e um sexto para $R=1.5$ (figura A1.4).

Aplicando essa técnica para a distribuição de pontos, na qual $a = 1.16$, $\bar{k} = 16$, sendo o número máximo de vizinhos de um sítio igual a 20, e o número de estados igual a 50, obtemos os gráficos da magnetização e suscetibilidade dados na figura A1.5.

Na fase super-paramagnética calculamos as correlações entre os sítios e, através dela, identificamos os pontos pertencente a cada aglomerado. Classificamos 2778 pontos pertencentes ao anel externo, 1851 pertencente ao anel central, 916 pertencentes ao anel interno e 538 pertencentes a uma série de pequenos grupos (menores que 9 sítios), o que pode ser observado na figura A1.4.

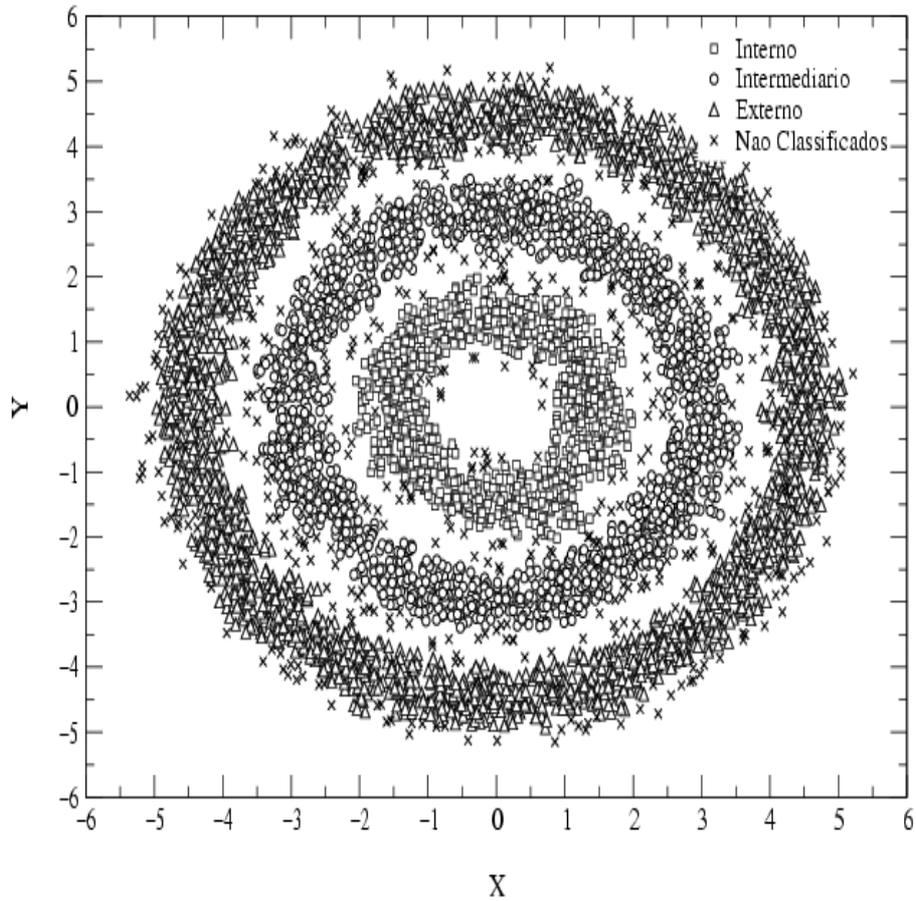


Figura 1.4: Distribuição de pontos utilizada para exemplificar a técnica de agrupamento super-paramagnética. Os pontos têm uma distribuição angular uniforme e, uma distribuição radial Gaussiana, sendo 1000 pontos distribuídos em torno de $R = 1.5$, 2000 em torno de $R = 3.0$ e 3000 em torno de $R = 4.5$. Os símbolos indicam a classificação dos grupos na fase super-paramagnética, sendo classificados 2778 pontos como pertencentes ao anel externo, 1851 pertencente ao anel central, 916 pertencentes ao anel interno e 538 pertencentes a uma série de pequenos grupos (menores que 9 sítios).

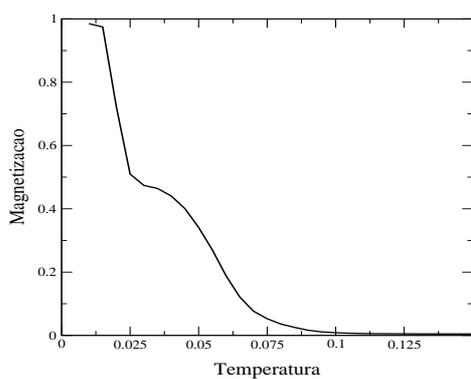


fig.A1.5a

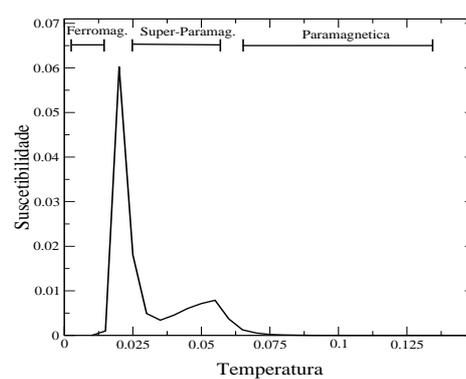


fig.A1.5b

Figura 1.5: Gráficos da magnetização e suscetibilidade que identificam as três fases do sistema. A fase super-paramagnética é caracterizada por um patamar na suscetibilidade.

Apêndice 2

Dados de Patentes, Artigos e PIB em 2003

Os dados de população e PIB foram obtidos no World Development Indicators on-line data-base.

A produção científica (artigos) foi obtida através de pesquisa no site do ISI.

A produção tecnológica (patentes) foi obtida na base on-line do USPTO

Países	População	PIB per capita	Patentes	Artigos
Albania	3.169.064	1.800,20	0	35
Algeria	31.832.610	2.136,76	0	589
Angola	13.522.110	1.022,40	0	5
Antigua and Barbuda	78.580	9.662,24	0	1
Argentina	37.869.730	3.422,15	63	4697
Armenia	3.055.630	917,91	2	391
Australia	19.881.000	26.275,21	900	21599
Austria	8.090.000	31.288,76	592	8044
Azerbaijan	8.233.000	866,94	1	229
Bahamas. The	317.413	16.571,47	9	7
Bahrain	711.662	13.498,88	0	69

Países	População	PIB per capita	Patentes	Artigos
Bangladesh	138.066.400	376,01	1	471
Barbados	270.584	9.708,00	2	52
Belarus	9.880.963	1.783,39	5	981
Belgium	10.376.000	29.095,62	622	10874
Belize	273.700	3.739,04	1	9
Benin	6.720.250	529,31	0	66
Bhutan	873.663	681,73	0	5
Bolivia	8.814.158	917,78	0	113
Bosnia and Herzegovina	3.832.000	1.819,62	0	47
Botswana	1.722.468	4.371,73	0	109
Brazil	176.596.300	2.863,86	130	13613
Brunei*	356.447	0,00	0	34
Bulgaria	7.823.000	2.548,76	9	1609
Burkina Faso	12.109.230	345,35	0	117
Burundi	7.205.982	82,64	0	9
Cambodia	13.403.640	308,39	0	25
Cameroon	16.087.470	776,43	0	269
Canada	31.630.000	27.079,44	3426	33483
Cape Verde	469.681	1.697,56	0	2
Central African Republic	3.880.847	309,99	0	14
Chad	8.581.741	303,92	0	13
Chile	15.774.000	4.590,61	11	2552
China	1.288.400.000	1.099,50	297	46533
Hong Kong. China	6.816.000	22.758,64	276	0
Colombia	44.584.000	1.793,42	10	697
Comoros	600.142	531,48	0	2
Congo. Dem, Rep,	53.153.360	106,69	0	41
Congo. Rep,	3.757.263	948,66	0	41
Costa Rica	4.004.680	4.366,26	6	227
Cote d'Ivoire	16.835.420	829,46	0	152
Croatia	4.444.653	6.481,94	13	1389
Cuba*	11.326.000	0,00	7	695
Cyprus	769.954	17.107,45	0	212
Czech Republic	10.202.000	8.863,30	40	5100
Denmark	5.387.200	39.331,73	529	8172
Djibouti	705.480	885,88	0	0
Dominica	71.213	3.625,53	0	3
Dominican Republic	8.738.639	1.892,84	0	16
Ecuador	13.007.940	2.091,10	3	150
Egypt. Arab Rep,	67.559.040	1.220,08	6	2918
El Salvador	6.533.215	2.286,82	1	6

Países	População	PIB per capita	Patentes	Artigos
Equatorial Guinea	494.000	5.900,12	0	4
Eritrea	4.389.500	171,00	0	19
Estonia	1.353.000	6.712,54	3	599
Ethiopia	68.613.470	96,94	0	286
Fiji	835.000	2.685,74	3	40
Finland	5.212.000	31.058,30	865	7711
France	59.762.000	29.410,21	3869	49435
Gabon	1.344.433	0,00	0	59
Gambia. The	1.420.895	257,89	0	65
Georgia	4.568.000	874,83	1	237
Germany	82.541.000	29.114,75	11444	67325
Ghana	20.669.260	368,87	0	170
Greece	11.033.000	15.608,01	22	6276
Grenada	104.600	4.181,64	0	6
Guatemala	12.307.090	2.009,40	3	44
Guinea	7.908.905	459,03	0	77
Guinea-Bissau	1.489.209	160,25	0	18
Guyana	768.888	964,29	0	5
Haiti	8.439.799	345,89	0	12
Honduras	6.968.512	985,58	0	25
Hungary	10.128.000	8.173,45	72	4467
Iceland	289.000	36.377,04	14	379
India	1.064.399.000	564,30	341	20798
Indonesia	214.674.200	1.111,10	9	489
Iran. Islamic Rep,	66.392.020	2.065,67	0	2886
Ireland	3.994.000	38.487,45	166	4258
Israel	6.688.000	16.481,28	1193	9771
Italy	57.646.270	25.471,10	1722	35872
Jamaica	2.642.628	2.843,49	1	141
Japan	127.573.000	33.712,92	35517	77999
Jordan	5.307.895	1.873,84	1	595
Kazakhstan	14.878.100	2.072,42	1	245
Kenya	31.915.850	450,43	5	583
Kiribati	96.377	605,95	0	0
Korea. Rep,	47.911.730	12.692,60	3944	20525
Kuwait	2.396.417	17.421,14	7	497
Kyrgyz Republic	5.052.000	379,85	0	28
Lao PDR	5.659.834	368,83	0	0
Latvia	2.321.000	4.770,64	4	317
Lebanon	4.497.669	4.423,30	5	362
Lesotho	1.792.744	600,48	0	3

Países	População	PIB per capita	Patentes	Artigos
Liberia	3.373.542	131,08	0	3
Libya	5.559.289	4.220,88	0	63
Lithuania	3.454.000	5.315,51	1	641
Luxembourg	448.000	59.143,22	35	124
Macedonia. FYR	2.049.000	2.277,44	1	100
Madagascar	16.893.900	324,03	0	98
Malawi	10.962.010	155,19	0	112
Malaysia	24.774.250	4.187,28	50	1167
Maldives	293.080	2.356,97	0	2
Mali	11.651.500	373,00	0	64
Malta	399.000	11.951,17	3	56
Marshall Islands	57.000	1.839,56	0	0
Mauritania	2.847.869	415,19	0	18
Mauritius	1.222.188	4.288,58	0	33
Mexico	102.291.000	6.247,62	84	5799
Moldova	4.237.600	467,44	1	194
Mongolia	2.479.568	513,99	0	58
Morocco	30.112.640	1.452,10	1	1056
Mozambique	18.791.420	229,92	0	30
Myanmar	49.362.500	0,00	0	22
Namibia	2.014.546	2.120,01	0	38
Nepal	24.659.960	237,26	0	135
Netherlands	16.221.800	31.531,77	1325	19329
New Zealand	4.009.200	19.856,57	135	4117
Nicaragua	5.480.000	754,60	1	24
Niger	11.762.250	232,22	2	50
Nigeria	136.461.000	422,26	4	728
Norway	4.562.000	48.411,62	262	5026
Oman	2.598.832	8.349,25	0	276
Pakistan	148.438.800	554,77	0	762
Palau	19.700	6.289,34	0	3
Panama	2.984.022	4.310,29	2	148
Papua New Guinea	5.501.871	622,47	0	62
Paraguay	5.643.097	1.068,53	0	27
Peru	27.148.000	2.231,36	4	283
Philippines	81.502.620	973,34	22	436
Poland	38.196.000	5.486,20	17	12430
Portugal	10.444.000	14.161,15	12	4483
Puerto Rico*	3.898.443	0,00	27	0
Qatar	623.703	32.749,72	0	74
Romania	21.744.000	2.619,16	7	2362

Países	População	PIB per capita	Patentes	Artigos
Russian Federation	143.425.000	2.998,89	202	25112
Rwanda	8.395.000	200,57	0	4
Samoa	178.000	1.784,80	0	3
Sao Tome and Principe	157.400	378,71	0	0
Saudi Arabia	22.528.300	9.436,19	19	1458
Senegal	10.239.850	633,27	0	198
Serbia and Montenegro	8.136.000	2.539,99	0	0
Seychelles	83.639	8.403,83	0	14
Sierra Leone	5.336.568	185,50	2	5
Singapore	4.250.000	21.733,92	427	4845
Slovak Republic	5.390.000	6.065,49	6	0
Slovenia	1.995.000	13.909,20	18	1775
Solomon Islands	456.645	516,99	0	8
Somalia*	9.625.918	0,00	0	0
South Africa	45.828.700	3.609,84	112	3536
Spain	41.101.430	20.404,46	309	25287
Sri Lanka	19.231.760	948,76	1	264
St, Lucia	160.588	4.319,75	0	4
St, Vincent and the Grenadines	109.164	3.447,07	0	1
Sudan	33.545.730	530,37	0	101
Suriname	438.104	2.329,44	0	0
Swaziland	1.105.525	1.721,93	0	15
Sweden	8.956.000	33.676,38	1521	15286
Switzerland	7.350.000	43.553,50	1308	14438
Syrian Arab Republic	17.384.490	1.235,02	0	134
Taiwan*	21,780,000	14032	5298	12674
Tajikistan	6.360.000	244,16	0	38
Tanzania	35.888.960	286,91	1	268
Thailand	62.014.220	2.305,17	25	2047
Timor-Leste	877.000	382,78	0	0
Togo	4.861.493	361,81	0	34
Tonga	101.524	1.659,91	0	6
Trinidad and Tobago	1.312.664	8.007,44	2	120
Tunisia	9.895.201	2.530,25	0	890
Turkey	70.712.000	3.399,36	27	10356
Turkmenistan	4.863.500	1.200,25	3	10
Uganda	25.280.000	249,07	0	184
Ukraine	48.355.700	1.036,75	14	3884
United Arab Emirates*	4.031.000	0,00	2	433
United Kingdom	59.329.000	30.252,97	3627	58065
United States	290.810.000	37.648,45	87901	255010

Países	População	PIB per capita	Patentes	Artigos
Uruguay	3.380.177	3.310,71	2	360
Uzbekistan	25.590.000	395,78	0	322
Vanuatu	210.164	1.313,41	0	8
Venezuela. RB	25.674.000	3.249,82	19	1141
Vietnam	81.314.240	481,63	0	486
Yemen. Rep,	19.173.160	573,82	0	31
Zambia	10.402.960	416,73	0	81
Zimbabwe*	13.101.750	0,00	1	219

* GDP não publicado * Taiwan - PIB per capita e população de 2004, extraídas do Almanaque Abril, 2006

Bibliografia

- [1] Abramovitz, M. Thinking About Growth. Cambridge: Cambridge University (1989).
- [2] Freeman, C. The economics of technical change: critical survey. Cambridge Journal of Economics, v. 18 (1994).
- [3] Dosi, G. Opportunities, incentives and collective patterns of technological change. The Economic Journal, v. 107 (1997).
- [4] Nelson, R. National innovation systems: a comparative analysis. New York, Oxford: Oxford University (1993).
- [5] Lundvall, B-A. National systems of innovation: towards a theory of innovation and interactive learning. London: Pinter (1992).
- [6] Nelson, R.; Rosenberg, N. Technical Innovation And National Systems. In: Nelson, R. Ed.). National Innovation Systems: A Comparative Analysis. New York, Oxford: Oxford University, Pp. 3-21 (1993).
- [7] Rosenberg, N. Inside The Black Box: Technology And Economics. Cambridge: Cambridge University (1982).
- [8] Klevorick, A.; Levin, R.; Nelson, R.; Winter, S . On The Sources And Significance Of Inter-Industry Differences In Technological Opportunities. Research Policy, V. 24, P. 185-205 (1995).
- [9] Rosenberg, N. . Why Do Firms Do Basic Research With Their Money? Research Policy, V.19: Pp.165-174 (1991).

- [10] Cohen, W.; Levinthal, D. Innovation And Learning: The Two Faces Of R&D. *The Economic Journal*, V. 99, N. 397, P. 569-596 (1989).
- [11] Narin, F.; Hamilton, K. S.; Olivastro, D. The Increasing Linkage Between U.S. Technology And Public Science. *Research Policy*, V. 26, N. 3, Pp. 317-330 (1997).
- [12] Oecd Benchmarking Industry-Science Relationships. Paris: Oecd (2002).
- [13] Schumpeter, J. A Teoria Do Desenvolvimento Econômico. São Paulo: Nova Cultural, 1985 (1911).
- [14] Rosenberg, N. Perspectives On Technology. Cambridge: Cambridge University (1976).
- [15] Freeman, C. The "National System Of Innovation" In Historical Perspective. *Cambridge Journal Of Economics*, V. 19, N. 1 (1995).
- [16] Nelson, R. National Innovation Systems: A Comparative Analysis. New York, Oxford: Oxford University. Ed (1993).
- [17] Pavitt, K. . What Makes Basic Research Economically Useful? *Research Policy*, V. 20, N. 2, Pp. 109-119 (1990).
- [18] Silverberg, G. Adoption And Diffusion Of Technology As A Collective Evolutionary Process. Freeman, C.; Soete, L. Eds) *New Explorations In The Economics Of Technological Change*. London: Pinter Publishers, Pp. 177-192 (1990).
- [19] Cimoli, M.; Dosi, G. Technological Paradigms, Patterns Of Learning And Development: An Introductory Roadmap. *Journal Of Evolutionary Economics*, V. 5, Pp. 243-268 (1995).
- [20] Nelson, R. The Role Of Knowledge In R&D Efficiency. *The Quarterly Journal Of Economics*, Cambridge, V. 97, N. 3, P. 453-471, Aug (1982).
- [21] Perez, C.; Soete, L. Catching Up In Technology: Entry Barriers And Windows Of Opportunity. In: Dosi, G.; Freeman, C.; Nelson, R.; Et Al. Eds.). *Technical Change And Economic Theory*. London: Pinter, P. 458-479 (1988).

- [22] Undp Making New Technologies Work For Human Development: Human Development Report 2001. New York: Oxford University Captured At Www.Undp.Org) (2001).
- [23] Dosi, G.; Freeman, C.; Fabiani, S. The Process Of Economic Development: Introducing Some Stylised Facts And Theories On Technologies, Firms And Institutions. *Industrial And Corporate Change*, V. 3, N. 1 (1994).
- [24] Freeman, C. The Greening Of Technology And Models Of Innovation. *Technological Forecast And Social Change*, V. 53, Pp. 27-39 (1996).
- [25] Rapini, M. S. Uma Investigação Sobre A Relação De Granger-Causalidade Entre Ciência E Tecnologia Para Países Em Catching Up E Para O Brasil. Monografia De Graduação. Belo Horizonte: Face-Ufmg (2000).
- [26] Institute Of Scientific Information Webofscience.Fapesp.Br) (2001).
- [27] Uspto Www.Uspto.Gov (2001).
- [28] D. E. Stokes, O quadrante de Pasteur - A ciência básica e a inovação tecnológica. Campinas: Editora Unicamp (2005)
- [29] Amsden, A. H. Asia'S Next Giant: South Korea And Late Industrialization. New York/Oxford: Oxford University (1989).
- [30] Wade, R. Governing The Market: Economy Theory And The Role Of Government In East Asian Industrialization. Princeton: Princeton University (1990).
- [31] Kim, L. National System Of Industrial Innovation: Dynamics Of Capability Building In Korea. In: Nelson, R. Ed). *National Innovation Systems: A Comparative Analysis*. New York, Oxford: Oxford University, Pp. 357-383 (1993).
- [32] Hou, C; Gu, S. National Systems Supporting Technical Advance In Industry: The Case Of Taiwan. In: Nelson, R. Ed). *National Innovation Systems: A Comparative Analysis*. New York, Oxford: Oxford University, Pp. 76-114 (1993).

- [33] Albuquerque, E. Scientific Infrastructure And Catching Up Process. *Revista Brasileira De Economia*, V. 55, N. 4, Pp. 545-566 (2001).
- [34] Bernardes, A. T., Albuquerque, E. Cross-Over, Thresholds And Interactions Between Science And Technology: Lessons For Less-Developed Countries. *Research Policy*, V. 32, N. 5, P.865-885 (2003).
- [35] Granger, C.W.J. Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross-Spectral Models, *Econometrica* 34, 541-51 (1969).
- [36] Fagerberg, J. Technology And International Differences In Growth Rates. *Journal Of Economic Literature*, V. 32, September (1994).
- [37] Patel, P.; Pavitt, K. Patterns Of Technological Activity: Their Measurement And Interpretation. In: Stoneman, P. Ed.) *Handbook Of The Economics Of Innovation And Technological Change*. Oxford: Blackwell (1995).
- [38] Velho, L. The Author And The Beholder: How Paradigm Commitments Can Influence The Interpretation Of Research Results. *Scientometrics*, V. 11, Ns. 1-2, Pp. 59-70, Jan (1987).
- [39] Griliches, Z. Patent Statistics As Economic Indicators: A Survey. *Journal Of Economic Literature*, V. 28, Dec (1990).
- [40] Ribeiro, L. C. ; Ruiz, R. M. ; Bernardes, A. T. ; Albuquerque, E. SCIENCE IN THE DEVELOPING WORLD: Running Twice as Fast?. *Computing In Science & Engineering*, Los Alamitos, v. 8, p. 86-92, 2006.
- [41] Dosi, G. ; Llerena, P. ; Labini, M. S. The relationships between science, technologies and their industrial exploitation: An illustration through the myths and realities of the so-called European Paradox. *Research Policy*, v. 35, p. 14501464, 2006.
- [42] Nelson, R.; Winter, S. *An Evolutionary Theory Of Economic Change*. Cambridge, Mass; London: The Belknap Press Of Harvard University Press 1982); Dosi, G. And Nelson, R. An Introduction To Evolutionary Theories In *Economics Journal Of Evolutionary Economics* 4, 153-172 (1994).

- [43] Aversi, R., Dosi, G., Fabiani, S., And Meacci, M. .The Dynamics Of International Differentiation: A Multi-Country Evolutionary Model. In: Dosi, G. . Innovation, Organization, And Economic Dynamics - Selected Essays. Edward Elgar, Cheltenham, Uk And Northampton, Ma, Usa (2000).
- [44] Ribeiro, L. C., Ruiz, R. M., Albuquerque, E., Bernardes, A.T. .National Systems of Innovation and Technological Differentiation: a multi-country model. *International Journal of Modern Physics C*, v. 17, p. 247-257, 2006.
- [45] Bernardes, A. T., Albuquerque, E., Ruiz, R. M., Ribeiro, L. C. .Modelling the role of National System of Innovation in economical differentiation. In: 8th Granada Seminar on Computational and Statistical Physics (Modeling Cooperative Behavior in the Social Sciences), 2005, Granada. *Proceedings Eighth Granada Lectures (Modeling Cooperative Behavior in the Social Sciences)*. Melville : American Institute of Physics, 2005. v. 779. p. 162-165.
- [46] Silverberg, G., Dosi, G. And Orsenigo, L. Innovation, Diversity And Diffusion: A Self-Organisation Model, *The Economic Journal*, 98 1032-1054 1988) (1998).
- [47] Winter, S.G., Kaniovski, Y.M., Dosi, G. Modeling Industrial Dynamics With Innovative Entrants, *Structural Change And Economic Dynamics* 11, 255-293 (2000).
- [48] Epstein, J.M. And Axtell, R. *Growing Artificial Societies - Social Science From The Bottom Up*. Washington: Brookings Institution Press And The Mit Press (1996).
- [49] Albin, P.S., And Foley, D.K. *Barriers And Bounds To Rationality: Essays On Economic Complexity And Dynamics In Interactive Systems*. Princeton Studies In Complexity.
- [50] World Bank, Statistical Information, www.worldbank.org (2000).
- [51] World Bank, Statistical Information, www.worldbank.org (2002).
- [52] Nelson, R. Capitalism As An Engine Of Economic Growth. *Research Policy*, V. 19, N. 1 (1990).

- [53] B. Stockinger, G. Kassiotis, and C. Bourgeois, *Immunology* **16**, 775-779 (2004).
- [54] S. Sakaguchi, *Nature Immunology* **6**, 345-352 (2005).
- [55] A. M. C. Faria and H. L. Weiner, *Immunol Rev* **206**, 232-259 (2005).
- [56] R. Duchman, E. Schimit, P. Knolle, K. Meyer Zum, H. Buschenfelde and M. M. Neurath, *Eur J Immunol.* **26**, 934-938 (1996).
- [57] S. Danese, S. Semeraro, A. Papa, I. Roberto, F. Scaldaferri, G. Fedeli, G. Gasbarrini, and A. Gasbarrini, *World J Gastroenterol.* **11**, 7227-7236 (2005).
- [58] J. J. Powell, P. Ashwood R. S. J. Harvey¹, R. Wolstencroft, M. E. Gershwin and R. P. H. Thompson, *J. Autoimmunity* **14**, 99-105 (2000).
- [59] A. Coutinho, *Int J Dev Biol* **49**, 131-136 (2005).
- [60] F.M. Burnet, *The Clonal selection theory of acquired immunity* (University Press, Cambridge, 1959).
- [61] A. Coutinho, M. D. Kazatchkine and S. Avrameas, *Immunol* **7**, 812-818 (1995).
- [62] D. Stahl, S. Lacroix-Desmazes, L. Mouthon, S. V. Kaveri, and M. D. Kazatchkine, *J Immunol Methods* **240**, 1-14 (2000).
- [63] N. K. Jerne, *Ann. D. Immunol.* **125C**, 373-392 (1974).
- [64] B. Stransky, *Tese de Doutorado* Instituto de Microbiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (2003).
- [65] F.J. Varela and A. Coutinho, *Immunology Today* **12** **5**, 159-166 (1991)
- [66] I.R. Cohen, *Immunology Today* **13** **12**, 490-494 (1992)
- [67] C. Brissac, A. Nobrega, J. Carneiro and J. Stewart, *International Immunology* **11**, 1501-1507 (1999).
- [68] A. Nobrega, M. Haury, A. Gradien, E. Malanchere, A. Sundblad, A. Coutinho, *European Journal of Immunology* **23**, 2851 (1993).

- [69] M. Haury, A. Gradien, A. Sundblad, A. Coutinho, A. Nobrega, *Scandinavian Journal of Immunology* **39**, 79 (1994).
- [70] L. C. Ribeiro, Dissertação de Mestrado, Departamento de Física, Instituto de Ciências Exatas, UFMG, Belo Horizonte (2002).
- [71] R.M.Z. dos Santos, A.T. Bernardes, *Physical Review Letters* **18**, 3034-3037 (1998).
- [72] M.C. Lagreca; R.M.C. de Almeida; R.M.Z. dos Santos, *Physica A* **289**, 191-207 (2001).
- [73] B. Kyewski and L. Klein, *Annual Review of Immunology* **24**, 571-606 (2006).
- [74] R. W. Hamming, *Bell System Technical Journal* **29**, 147-160 (1950).
- [75] L. C. Ribeiro, R. Dickman, A. T. Bernardes and N. M. Vaz, *Physical Review E* **75** (3), Art. No. 203191, 2007
- [76] A. L. Barabasi, and R. Albert. *Science* **286**, 509-512 (1999).
- [77] R. Albert, H. Jeong, and Albert-Laszlo Barabasi. *Nature* **406**, 378-382 (2000).
- [78] A. S. Perelson and G. Weisbuch, *Rev. Mod. Phys.* **69**, 1219 (1997).
- [79] R. Vasconcellos, A. Nobrega, M. Haury, A. C. Viale and A. Coutinho, *Eur. J. Immunol.* **28**, 1104-1115 (1998).
- [80] H. Lemke, A., Coutinho and H. Lange, *Immunology* **25**, 180-186 (2004).
- [81] P. Matzinger and J. Bevan, *Cellular Immunology* **29**, 1-5 (1977).
- [82] Z. A. Nagy, P. V. Lehmann, F. Falcioni, S. Muller, and L. Adorini, *Immunol Today* **10**, 132-138 (1989).
- [83] N. M. Vaz, and A. M. C. Faria, *Ciência e Cultura* **42**, 430-444 (1990).
- [84] R.H. Schwartz, in *Fundamental Immunology*, edited by W.E. Paul (New York, 1984) p. 379.

- [85] P. J. Bjorkman, M. A. Saper, B. Samraoui, W. S. Bennett, J. L. Strominger and D. C. Wiley, *Nature* **329**, 512 (1987).
- [86] S. Buus, Sette and H. M. Grey, *Science* **235**, 1353-1357 (1987).
- [87] R. Coehn, K. Erez, D. ben-Avrahan and S. Halin, *Phys. Rev. Letters* **86**, 3682 (2001).
- [88] R. Coehn, K. Erez, D. ben-Avrahan and S. Halin, *Phys. Rev. Letters* **85**, 4626 (2000).
- [89] S.N. Dorogovtsev and J.F.F Mendes, *Phys. Rev. Letters* **87**, 219801 (2001).
- [90] B. Verdolin, M.Sc. thesis, Departamento de Bioquímica e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte (1997).
- [91] C.E. Shannon, *Bell System Technical Journal* **27**, 379-423 (1948).
- [92] M. Blatt, S. Wiseman, E. Domany, *Neural Computation* **9**, 1805 (1997).
- [93] M. Blatt, S. Wiseman, E. Domany, *Physical Review Letters* **76**, 3251 (1996).
- [94] M. Blatt, S. Wiseman, E. Domany, *Physical Review E* **57**, 3767 (1998).
- [95] S. R. A. Salinas, *Introdução à Física Estatística* (Edusp, Universidade De SÃO Paulo, 1997).
- [96] N. Metropolis, S. Ulam, *Journal Of The American Statistical Association* **44**, 335 (1949).
- [97] R. H. Swendsen, S. Wang, A. M. Ferrenberg, *The Monte Carlo Method In Condensed Matter Physics* (Springer-Verlag, Berlin, 1992).
- [98] J. Hoshen, R. Kopelman, *Physical Review B* **14**, 3438 (1976).