Universidade de São Paulo
Instituto de Física de São Carlos
Departamento de Física e Informática

Dinâmica de replicação na rede: aplicações em modelos de evolução pré-biótica e de formação de úlceras.

Claudia Pio Ferreira

USP/IFSC/SBI
8-2-001431

Tese apresentada ao Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências: Física Básica.

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Fontanari
Co-orientadora: Prof. Dr. Rita Maria Zorzenon dos Santos

São Carlos
2001

IFSC-USP SERVIÇO DE BIBLIOTECA INFORMAÇÃO

Ferreira, Claudia Pio

"Dinâmica de replicação na rede: aplicações em modelos de evolução pré-biótica e de formação de úlceras"/ Claudia Pio Ferreira – São Carlos, 2001

Tese (Doutorado) – Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2001 – páginas: 118
Área: Física Básica
Prof. Dr. José Fernando Fontanari

1. Sistemas fora do equilíbrio, 2. Autômato celular, 3. Transição de fase

I. Título

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Instituto de Física de São Carlos

Caixa Postal 369
13560-970 São Carlos, SP
Av. Trabalhador São-carlense, 400,
13566-590 São Carlos, SP

Fone/Fax 16 273 9777
www.if.sc.usp.br
wladerez@if.sc.usp.br

MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA TESE DE DOUTORADO DE CLÁUDIA PIO FEREIRA, APRESENTADA AO INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, EM 21-11-2001.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. JOSÉ FERNANDO FONTANARI (Orientador e Presidente) – IFSC / USP

Prof. Dr. ROBERTO NICOLAU ONODY – IFSC / USP

Prof. Dr. AMÉRICO TRISTÃO BERNARDES – IFOP

Suzana Moss de Oliveira

Profa. Dra. SUZANA MOSS DE OLIVEIRA – UFF

Prof. Dr. ANTONIO CALIRI – FCFRP / USP

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à todas as pessoas que de uma forma ou de outra colaboraram para que este trabalho fosse realizado com sucesso e com prazer.

Aos Professores: Dr. José Fernando Fontanari e Rita Maria Zorzenon do Santos pelo apoio e orientação;
À secretária Cristina e às bibliotecárias;
Aos amigos de grupo: Paulo, Viviane, Domingos, Alexandre, Leo, Colato, Dani, Milton e Fernandinho. Em especial ao Alexandre pela correção da tese (dúvidas e sugestões), e ao Colato (que não é Alexandre) por manter o micro (e a rede) sempre funcionando;
Aos amigos da graduação e pós que sempre estiveram por perto: Nilva, Zé, Trovão, Jabáh, Fernando, Marletta, Maria, Cris, Ligia, Cíntia e Gabi.

À minha família que há 10 anos deixei em Brasília e que torce por mim: pai, mãe e irmãos; e à que encontrei aqui em São Carlos: Bruno e Alexandre.

Obrigada pela ajuda profissional e por tornarem São Carlos um lugar agradável.

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Resumo

Duas questões fundamentais no estudo da evolução pré-biótica (origem da vida) referem-se à estabilidade dos primeiros organismos ou replicadores e à possibilidade do surgimento de organismos complexos através de mutações de organismos mais simples. Esses problemas têm sido tratados quase que exclusivamente no contexto determinístico da cinética química de meios perfeitamente homogêneos, que é equivalente à formulação de campo médio da física estatística. Nesta tese, abordamos essas questões utilizando modelos de autômatos celulares de replicadores na rede que evoluem no tempo de forma síncrona (autômato celular), dando ênfase ao caso limite em que os replicadores são mantidos fixos nos sítios da rede (processo de contato). Encontramos dois regimes estacionários bem definidos: o regime absorvente ou vácuo e o regime ativo caracterizados, respectivamente, pela ausência e presença de replicadores na rede. Esses regimes são separados por transições de fase cuja natureza depende do mecanismo de reprodução dos replicadores. Essas transições são investigadas de maneira sistemática utilizando-se a técnica de espalhamento de Grassberger e de La Torre em que a evolução temporal de uma pequena colônia de replicadores colocada no centro de uma rede infinita vazia é acompanhada. Em particular, através do cálculo de expoentes críticos dinâmicos mostramos que, as transições contínuas observadas, pertencem à classe de universalidade da percolação direcionada. Complementamos esse estudo investigando a probabilidade de que uma pequena colônia de replicadores invada uma população de replicadores residentes de outra espécie. Ao contrário dos resultados de campo médio, mostramos que no caso de processos de contato, replicadores mais complexos (por exemplo, sexuados) podem invadir uma população estabelecida de replicadores mais simples (por exemplo, assexuados). Em concordância com os resultados de campo médio, encontramos que nunca ocorre coexistência entre replicadores distintos no equilíbrio. Finalmente, utilizando a técnica de espalhamento mencionada, investigamos as transições de fases de um modelo para a formação de úlceras reultantes da infecção do vírus da herpes (HSV-I) no tecido epitelial da córnea. O modelo considerado tenta explicar as diferentes formas de úlceras – dentríticas e amebóides – resultantes desta infecção como um resultado natural do espalhamento do vírus num tecido epitelial formado por células com diferentes graus de susceptibilidade à infecção. Em particular, mostramos que a transição de fase separando os regimes caracterizados pelas diferentes morfologias pertence à classe de universalidade da percolação ordinária.

Abstract

Two fundamental questions in the study of prebiotic evolution (origin of life) are concerned to the requisites for the persistence of small colonies of self-replicating molecules (replicators) and to the possibility that complex organisms evolve from simpler organisms as a result of mutations. These issues have been studied mainly in the chemical kinetics formulation of well-mixed medium, which is similar to the mean-field limit of statistical physics. In this work, we address these issues using a cellular automaton formulation, in which the replicators are kept fix in the lattice sites (contact process). In the stationary regime, we find that the system can be characterized by the presence (active phase) and the absence (empty phase) of replicators in the lattice. The detailed study of the phase transitions separating those two phases is carried out using the spreading analysis of Grassberger and de La Torre, in which one concentrates on the spreading behavior of a few active cells in the center of an otherwise empty infinite lattice. The nature of the phase transition, whether continuous or discontinuous, depends on the mechanisms of replication. In particular, in the case that the phase transition is continuous, we find that it is in the universality class of the directed percolation. Complementing this study, we investigate the possibility that a small colony of replicators invade a settled population of replicators of another species. Contrary to the results of the mean-field limit, we show that in the contact process limit, complex replicators (such as sexual reproducing ones) have a nonvanishing probability to invade a settled population of simpler replicators (such as asexual reproducing ones). In agrement with the mean-field results, we find that two diferent species of replicators can never coexist in an equilibrium situation. Finally, using the spreading analysis mentioned before we study the critical properties of a cellular automaton model proposed to describe the spreading of infection of the Herpes Simplex Virus (HSV-I) in the corneal tissue. The model takes into account different cell susceptibilities to the viral infection, as suggested by experimental findings, in order to explain the different shapes of the ulcers – dentritic and amoeboid – that result from the infection. We show that the phase transition separating the regimes where one of the shapes dominates is in the universality class of the ordinary percolation.

Conteúdo

1 Introdução **1**

2 Autômatos Celulares **7**

2.1 Definição 8

2.2 Classificação de Wolfram 12

2.3 Difusão 14

2.4 Hiperciclos 16

2.5 Autômatos celulares × Equações diferenciais 22

3 Reações Auto-Catalíticas Simples **23**

3.1 Reações Auto-Catalíticas em Superfícies (2D) 24

3.1.1 Aproximação de Campo Médio 26

3.1.2 Processo de Contato 31

3.1.3 Caracterização da Transição via Análise de Espalhamento 34

3.2 Reações Auto-Catalíticas em Cadeias (1D) 45

3.2.1 Caracterização da Transição via Análise de Espalhamento 45

3.3 Discussão 52

4 Competição entre Replicadores **54**

4.1 Campo Médio 55

4.1.1 Replicador Maltusiano 56

4.1.2 Replicador Hipercíclico 56

4.1.3 Replicador Maltusiano *vs* Replicador Maltusiano 57

4.1.4 Replicador Maltusiano *vs* Replicador Hipercíclico 58

4.1.5 Replicador Hipercíclico *vs* Replicador Hipercíclico 59

4.2 Replicadores na Rede 60

5 Modelo de Formação de Úlceras **65**

5.1 Modelo de Landini, Misson & Murray 66

5.1.1 Evidências de Transições 68

5.1.2 Aproximação de Campo Médio 72

5.1.3 Determinação da Transição 77

5.1.4 Análise de Espalhamento de Grassberger e La Torre 81

5.2 O Modelo de Camelo-Neto & Coutinho 88

5.2.1 Aproximação de Campo Médio 92

5.3 Discussão 98

6 Conclusão **99**

A Análise de Espalhamento **104**

B Observações sobre as condições de contorno **111**

C Análise de estabilidade no equilíbrio **113**

Lista de Figuras

1.1 Hiperciclo de n espécies com e sem parasita. 3

2.1 Tipos de se vizinhança em 2D: von Neumann e Moore. 8

2.2 Evolução temporal para um modelo de autômatos de 2 estados em 1D. . . . 9

2.3 Regras de transição para um sistema de 2 estados 10

2.4 Exemplos de condições de contorno em 1D. 11

2.5 Evolução temporal para um modelo de autômatos de 2 estados em 1D. . . . 12

2.6 Exemplo de padrões que oscilam no tempo 13

2.7 Exemplo de padrões que "viajam" na rede. 14

2.8 Vizinhança de Margolus 15

2.9 Difusão de uma gás na rede 16

2.10 Transições possíveis no modelo de hiperciclos. 18

2.11 Hiperciclo de tamanho 5: evolução temporal. 19

2.12 Hiperciclo de tamanho 3: padrão formado. 20

2.13 Hiperciclo de tamanho 9: padrão formado. 21

2.14 Hiperciclo de tamanho 5: padrão formado. 21

3.1 Reações auto-catalíticas em 2D: transições possíveis. 25

3.2 Diagrama de fases obtido via campo médio. 29

3.3 Densidade de sítios ativos obtida por campo médio como função de $\tilde{s}$. 29

3.4 Densidade de replicados obtida no limite de processo de contato 32

3.5 Logaritmo da densidade de replicadores como função de $(\tilde{s} - \tilde{s}_c)$ 32

3.6 Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{c} = 0$. 35

3.7 Gráfico log-log de $p(t)$ como função de t para $\tilde{c} = 0$. 36

3.8 Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 0$. 37

3.9 Gráfico log-log de $p(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 0$. 38

3.10 Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 0.2$. 39
3.11 Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 0.6$. 40
3.12 Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 1$. 40
3.13 Gráfico log-log de $n(t)$, na região de t pequeno, para diferentes valores de $\tilde{s}$. 41
3.14 Evolução da colônia de replicadores. 42
3.15 Diagrama de fase para o processo de contato. 44
3.16 Reações auto-catalíticas em 1D: transições possíveis. 46
3.17 Gráfico de $\delta(t)$ versus $1/t$ para $\tilde{c} = 0$. 47
3.18 Gráfico de $\eta(t)$ versus $1/t$ para $\tilde{c} = 0$. 48
3.19 Gráfico de $z(t)$ versus $1/t$ para $\tilde{c} = 0$. 48
3.20 Gráfico de $\delta(t)$ versus $1/t$ para $\tilde{s} = 0$. 49
3.21 O mesmo da figura 3.20 para $\eta(t)$. 50
3.22 Gráfico de $z(t)$ versus $1/t$ para $\tilde{s} = 0$. 50
3.23 Diagramas de fase. Aproximação de campo médio e simulação. 51

4.1 Competição: *maltusiano vs maltusiano*. 62
4.2 Competição: *hipercíclico vs hipercíclico*. 63
4.3 Competição: *hipercíclico vs maltusiano*. 64
4.4 Competição: *maltusiano vs hipercíclico*. 64

5.1 Exemplo de úlceras obtidas pelo modelo de Landini e colaboradores. 68
5.2 Obtenção da dimensão fractal de um objeto. 69
5.3 Método de contagem de caixas. 70
5.4 Dimensão fractal da superfície da úlcera para $R = 5$. 71
5.5 Tamanho da úlcera e tempo de geração para R = 5. 71
5.6 Evolução temporal da solução de *campo médio* para $R = 2$. 74
5.7 Evolução temporal da solução de *campo médio* para $R = 5$. 74
5.8 Solução de *campo médio* no estado estacionário. 76
5.9 Solução de estado estacionário obtida por simulação. 76
5.10 Probabilidade de percolação para $R = 5$ e diferentes tamanhos de rede. . . . 78
5.11 Probabilidade de percolação para diferentes valores de R e $L = 1001$. 78
5.12 Dimensão fractal da úlcera para $R = 3, 4$ e 6. 80
5.13 Gráfico log-log de $p(t)$ como função de t para $R = 5$. 82

5.14 Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $R = 5$. 83
5.15 Gráfico log-log de $r^2(t)$ como função de t para $R = 5$. 83
5.16 Gráfico semi-log de $i(t)$ contra t para $R = 5$. 85
5.17 Gráfico log-log de λ contra $q_c - q$ para $R = 5$. 85
5.18 Tamanho da úlcera no modelo de Landini e colaboradores modificado. 87
5.19 Úlceras dendríticas. 87
5.20 Úlceras amebóides. 88
5.21 Solução de estado estacionário obtida por simulação. 91
5.22 Solução de estado estacionário na aproximação de campo médio. 94
5.23 Solução de estado estacionário, obtido por simulação, para $f = 0$. 94
5.24 Função $g(\rho_i)$ para $p = 0.6$, $R = 3$. 95
5.25 Diagrama de fase obtido pela aproximação de campo médio. 96
5.26 Evolução temporal, dada pela aproximação de campo médio. 97
5.27 Evolução temporal obtida por simulação. 97

B.1 Densidades de sítios ocuados para diferentes condições de contorno. 112

Lista de Tabelas

3.1 Ponto crítico e expoente crítico obtidos por simulação em rede finita. 33

3.2 Expoentes críticos obtidos via análise de espalhamento. 41

6.1 Variação do ponto crítico com a difusão. 103

Capítulo 1

Introdução

O evento mais fundamental na história da vida foi provavelmente o aparecimento (criação espontânea) de uma molécula capaz de se auto-replicar através de um mecanismo de molde [1]. Acredita-se que essa molécula primordial tenha sido muito semelhante ao RNA atual, que é capaz tanto de armazenar informação quanto de exercer algumas atividades enzimáticas [2, 3]. A esse cenário de 'replicadores primordiais', conhecido como 'mundo de RNA', contrapõe-se a alternativa de que as proteínas (enzimas) tenham surgido primeiro, dando origem a um metabolismo rudimentar [4, 5]. Nos trabalhos apresentados ao longo desta tese vamos considerar apenas o primeiro cenário – replicadores primordiais – que é o mais aceito e investigado nas últimas décadas.

Dado um possível mecanismo de replicação, a evolução de moléculas auto-replicadoras, ou simplesmente *replicadores*, tem sido extensivamente investigada através do formalismo de cinética química proposto por Manfred Eigen e colaboradores na década de 70 [6, 7, 8]. Um dos modelos mais simples de evolução molecular, o modelo de quase-espécies [6, 8], evidencia as limitações do cenário bastante difundido (veja, por exemplo, a referência [9]) em que o surgimento de um organismo complexo seria resultado quase que direto da evolução de replicadores competindo em um ambiente de recursos limitados sob a ação da seleção natural e replicação imperfeita (mutações). Neste modelo as moléculas são descritas por seqüências de M sítios, cada qual podendo assumir κ estados diferentes ($\kappa = 2$ para seqüências binárias, $\kappa = 4$ para os ácidos nucleicos DNA e RNA e $\kappa = 20$ para proteínas). Dizemos que a informação genética é mantida (ou existe) na população se algumas seqüências aparecerem com probabilidades significativamente maiores que $1/\kappa^M$. Em princípio isso pode ser conseguido permitindo-se que algumas seqüências repliquem-se mais rapidamente que outras. Nessas

condições, dada a fidelidade de replicação por sítio, pode-se mostrar que existe um tamanho máximo de molécula para a qual a informação pode ser mantida: além desse tamanho todas as κ^M possíveis seqüências tornam-se equiprováveis e a informação genética é perdida [6, 8]. Essa limitação, conhecida como catástrofe de erro, é fundamental pois mostra que moléculas arbitrariamente longas, capazes de armazenar informação suficiente para codificar a construção de proteínas por exemplo, são instáveis. Atualmente há moléculas extremamente longas justamente porque existem proteínas (enzimas) que corrigem os erros de replicação. Outro resultado surpreendente é a impossibilidade de coexistência entre seqüências muito distintas: o replicador mais eficiente sobrevive, coexistindo apenas com seqüências estruturalmente muito semelhantes à dele (em termos da distância de Hamming), originárias em grande parte de erros na sua replicação [10]. Torna-se então difícil imaginar a evolução de um organismo complexo, formado por diferentes estruturas com funções distintas, a partir do cenário tradicional de replicadores em competição.

A fim de evitar as limitações discutidas anteriormente, Eigen & Schuster propuseram o modelo dos hiperciclos [7], que consistem em sistemas cooperativos onde a eficiência de replicação de uma dada molécula (elemento do hiperciclo) depende da presença de uma segunda molécula, cuja replicação depende da presença de uma terceira molécula, cuja replicação depende, por sua vez, da presença da primeira molécula, fechando assim um ciclo catalítico, neste caso de tamanho três. É natural que, com a imposição de tal mecanismo de cooperação (catálise) entre as moléculas, diferentes espécies moleculares passem a coexistir. Outro aspecto importante é que, apesar de cada molécula continuar tendo um tamanho máximo definido pela catástrofe de erro, elas podem, em princípio, combinar seus conteúdos de informação armazenando assim uma quantidade arbitrariamente grande de informação. Neste sentido, o hiperciclo assemelha-se à organização do genoma em cromossomos.

Um problema grave que aparece na formulação dos hiperciclos está relacionado à estabilidade desses sistemas na presença de parasitas, ou seja, moléculas que embora recebam suporte catalítico de uma determinada molécula para se replicarem, não catalisam a replicação de nenhuma outra molécula. A figura 1.1 ilustra exemplos de um hiperciclo puro e de um hiperciclo com um parasita. As setas indicam a direção da atividade de catálise, por exemplo I_1 catalisa a replicação de I_2 e assim por diante. No caso (b) da figura, a molécula I_2 dá suporte catalítico tanto ao parasita quanto à molécula I_3. Se o suporte que o parasita recebe de I_2 for maior que o recebido pela molécula I_3 então o hiperciclo é destruído de

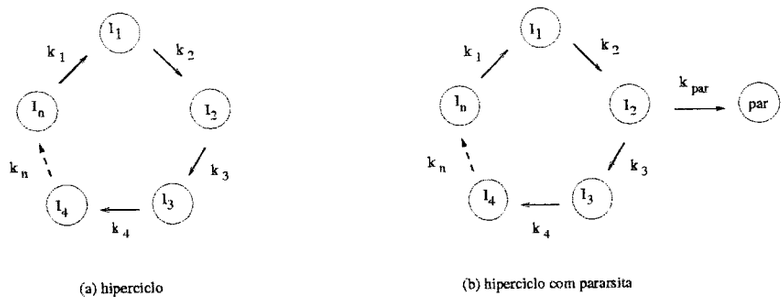


Figura 1.1: Esquema do hiperciclo com n espécies, (a) e do hiperciclo na presença de um parasita, (b).

modo que esse tipo de parasita é fatal para o hiperciclo. Uma objeção ainda maior ao modelo de hiperciclos foi colocada por Maynard-Smith ao observar que o fato de uma molécula auxiliar a replicação de outra pode ser interpretado como um comportamento altruístico e, portanto, de difícil evolução e manutenção na natureza [11]. Mais recentemente, algumas teorias clássicas para a evolução e estabilização do altruísmo como a de seleção de grupo [12, 13] foram aplicadas ao problema da evolução pré-biótica, especificamente no sentido de estabilizar ciclos catalíticos [14, 15].

Outra abordagem ao problema da estabilização dos hiperciclos, que foi uma das maiores motivações desta tese, baseia-se em sistemas de reação-difusão onde os processos de replicação (a reação) e difusão ocorrem sobre superfícies [16, 17]. Nesse caso, surgem estruturas espaciais tipo espirais que aumentam enormemente a estabilidade dos hiperciclos frente a ação dos parasitas. Em particular, a estrutura espiral mencionada só é destruída se for atacada em seu vértice. Formulações diferentes do esquema de replicação podem levar à formação de outras estruturas espaciais, como aglomerados compactos, que também aumentam a estabilidade dos sistemas cooperativos frente aos parasitas [18]. Esses resultados ilustram a importância de considerarmos explicitamente a distribuição espacial dos replicadores e, portanto, a necessidade de irmos além do formalismo tradicional de cinética química, que considera sistemas perfeitamente homogêneos (misturas perfeitas ou difusão infinita). O objetivo principal do nosso trabalho é formular uma teoria de replicadores na rede de forma que a distribuição espacial dos replicadores, isto é, interação apenas entre vizinhos próximos, seja explicitamente levada em conta. Motivados pelos trabalhos de reação-difusão

mencionados acima, vamos utilizar modelos de autômatos celulares [19, 20] para modelar a dinâmica da população de replicadores, onde cada célula pode ou não estar ocupada por um replicador. No capítulo 2 apresentamos uma breve descrição da teoria de autômatos celulares bem como algumas aplicações em evolução pré-biótica.

Em um contexto evolucionário, o interesse na dinâmica de replicadores em um meio de recursos limitados concentrou-se principalmente no estudo da competição entre diferentes tipos de replicadores [6, 14]. O tipo mais simples de replicador, denominado maltusiano, obedece à reação

$$A + E \xrightarrow{s} 2A \tag{1.1}$$

onde A representa o replicador, E representa o material básico necessário para o surgimento de um novo replicador (por exemplo, as bases A, C, G e T) e s é a taxa da reação. A abordadgem determinística da cinética química mostra que a concentração de A cresce exponencialmente no tempo se mantivermos E constante, daí o nome maltusiano dado a esse tipo de replicador. A fim de evitar esse crescimento explosivo, um vínculo é usualmente introduzido no problema, como por exemplo um fluxo de diluição que mantém a concentração de A constante [6]. Uma solução alternativa, que vamos considerar nesta tese, é supor que os replicadores possam se degradar (de fato, a degradação por hidrólise é um processo bastante comum) em seus componentes elementares de acordo com a equação

$$A \xrightarrow{\gamma} E. \tag{1.2}$$

onde γ é a taxa de degradação do replicador A. Segundo a reação (1.1) é necessário apenas um replicador para gerar uma nova cópia, de modo que esse tipo de reação modela uma forma de reprodução assexuada.

Uma alternativa natural e importante do ponto de vista pré-biótico é a possibilidade de auto-catálise, ou seja, o replicador necessita da presença de outro replicador da mesma espécie para gerar uma nova cópia. Neste caso a reação é descrita por

$$2A + E \xrightarrow{c} 3A \tag{1.3}$$

onde c é a taxa de replicação de A via o processo de catálise. Naturalmente, essa situação corresponde à reprodução sexuada. Se a concentração de E for mantida fixa, a análise determinística da reação (1.3) leva a um crescimento hiperbólico da concentração do replicador A, que diverge em um tempo finito [7]. Um replicador capaz de replicar-se através dos processos descritos pelas equações (1.1) e (1.3) é denominado replicador hipercíclico.

Uma primeira abordagem ao estudo da dinâmica de populações de replicadores deve determinar quais os requisitos necessários para a persistência de pequenas colônias de replicadores que se replicam de acordo com as reações (1.1) e (1.3). Esse estudo, desenvolvido no capítulo 3, restringe-se à análise de dois limites, a saber, (*i*) o limite de campo médio (equivalente ao formalismo de cinética química) em que a população é infinita e as correlações espaciais são desprezadas (difusão infinita); e (*ii*) o limite de posição fixa ou processo de contato, em que os replicadores não se movem podendo interagir apenas com seus vizinhos mais próximos (difusão nula). No estado estacionário encontramos dois regimes ou fases bem definidos ao variarmos os parâmetros de controle do modelo c, s e γ: o regime absorvente caracterizado pelo anulamento da densidade de replicadores $\rho = 0$ e o regime ativo no qual o estado estacionário é caracterizado pela presença de replicadores no sistema, $\rho > 0$. Na aproximação de campo médio, calculamos analiticamente as linhas de transição separando essas fases e mostramos que à medida que c aumenta a transição passa de contínua (ou seja, ρ vai a zero continuamente à medida que nos aproximamos da transição) para descontínua (ou seja, há uma descontinuidade em ρ sobre a transição). Essas linhas de transição unem-se de forma suave em um ponto tricrítico. Já a obtenção do diagrama de fases no limite de posição fixa revelou-se uma tarefa muito mais complexa devido à necessidade de se distingüir entre transições contínuas e descontínuas em simulações de sistemas finitos. Abordamos esse problema utilizando principalmente a técnica de espalhamento introduzida por Grassberger e de La Torre [21] que baseia-se na caracterização da dependência temporal de grandezas associadas ao crescimento de uma pequena colônia de replicadores assentada inicialmente no centro de uma rede efetivamente infinita. No apêndice A apresentamos os fundamentos teóricos e práticos desse método. Como apresentamos também resultados de simulações no estado estacionário em redes com condições periódicas de contorno, no apêndice B mostramos a conveniência de utilizar essas condições de contorno para caracterizar o estado estacionário de redes de tamanho finito.

Uma vez determinadas as condições necessárias para garantir a existência estável de uma população de replicadores passamos então a investigar o resultado da competição entre replicadores de mesma espécie (por exemplo, maltusiano $\times$ maltusiano ou hipercíclico $\times$ hipercíclico) mas com taxas de replicação distintas, ou de espécies distintas (por exemplo, maltusiano $\times$ hipercíclico). Essa análise é apresentada no capítulo 4. Em particular, determinamos a probabilidade de que uma população de replicadores no equilíbrio seja invadida

por outro tipo de replicador que surge como um mutante em um dado instante. Nossos resultados, obtidos no limite de posição fixa para redes com condições periódicas de contorno, diferem de forma significativa dos resultados clássicos de campo médio [6, 14]. Em particular, mostramos que em qualquer caso há sempre uma probabilidade não nula de que a população em equilíbrio seja invadida e que nunca ocorre coexistência entre diferentes replicadores.

Utilizando, ainda, o formalismo de autômatos celulares e a técnica de espalhamento de Grassberg, no capítulo 5, analisamos de forma sistemática um outro modelo, bastante interessante, mas distinto dos abordados nos capítulos anteriores. Este modelo, proposto por Landini e colaboradores [23], para estudar a dinâmica de formação de úlceras devido à infecção do vírus da herpes (Herpes Simplex I) no tecido epitelial da córnea, é inspirado em observações experimentais, e tenta explicar as diferentes formas de úlceras (dentríticas e amebóides) resultantes daquela infecção. Em particular, são considerados dois tipos de células, permissivas e resistentes, com diferentes grau de susceptibilidade à infecção, de modo que: uma célula permissiva torna-se infectada ao entrar em contato com pelo menos uma célula infectada; já uma célula resistente necessita entrar em contato com pelo menos $R > 1$ células infectadas para infectar-se. Variando-se a concentração inicial de células permissivas e o grau de resistência das células resistentes pode-se observar um fenômeno de limiar (transição de fase) separando um regime no qual as úlceras são sempre limitadas, de outro em que há uma probabilidade de que as úlceras cresçam sem limite. Em particular, mostramos que, para $R \geq 5$, esse fenômeno trata-se realmente de uma transição de fase cujos expoentes críticos dinâmicos e estáticos coincidem com os da percolação ordinária [24, 25]. Ainda no capítulo 5, discutimos a aproximação de campo médio de uma generalização do modelo de Landini e colaboradores em que se leva em conta a possibilidade de recorrência no aparecimento do vírus, bem como a regeneração das células mortas [26].

Finalmente, no capítulo 6, apresentamos nossas conclusões e discutimos alguns resultados preliminares onde consideramos o efeito de difusão local no modelo de replicadores. Apresentamos também as perspectivas de extensão dos modelos estudados visando torná-los biologicamente mais realísticos.

Capítulo 2

Autômatos Celulares

Os autômatos celulares foram introduzidos nos anos 50 pelo matemático John von Neumann, levando em conta sugestões de Stanislaw Ulam, numa tentativa de modelar processos naturais de auto-reprodução.

Um dos modelos de autômatos celulares mais populares é o *jogo da vida*, proposto pelo matemático John Conway em 1960. Neste modelo, autômatos descritos por variáveis binárias representam organismos que podem estar vivos ou mortos. As regras de transição dos estados dos autômatos são inspiradas nas interações entre bactérias numa colônia e, dependendo da vizinhança local dos elementos, descrevem ora a morte rápida dos organismos, devido à competição por alimentos, ora o crescimento dos mesmos devido à reprodução. A oposição destes dois mecanismos ao longo do tempo leva à emergência de estruturas auto-organizadas e de complexidade.

Por ser um sistema dinâmico discreto, que evolui a partir de interações pré-determinadas, os autômatos celulares são uma ferramenta poderosa no estudo de sistemas que apresentam fenômenos coletivos bem caracterizados, como ordenamento de fases, caos, quebra de simetria e turbulência. Os autômatos celulares apresentam formação de padrões espaciais e temporais, como pode ser visto na figura 2.5, e têm sido usados com sucesso na simulação de sistemas biológicos [27] (processos de reprodução), fenômenos físicos (difusão), sistemas sociais [30] (formação de comunidades) e problemas de adaptação e otimização em geral.

A seguir, vamos apresentar alguns conceitos básicos, bem como exemplos de aplicações do formalismo dos autômatos celulares.

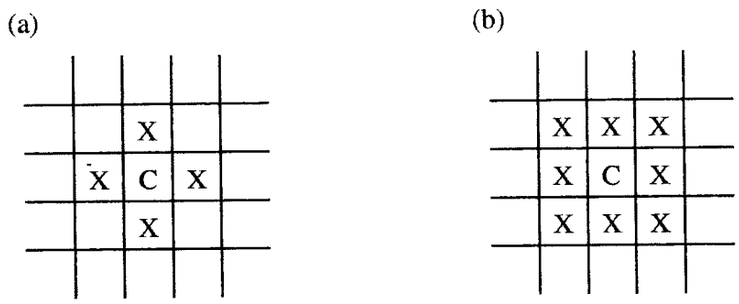


Figura 2.1: Exemplo de tipos de vizinhança para uma rede quadrada. A letra C está representando o sítio escolhido e X a sua vizinhança. Em (a) temos a vizinhança de von Neumann em (b) a de Moore. As duas são ditas ser de raio 1.

2.1 Definição

Os autômatos celulares são modelos matemáticos simples compostos por um grande número de elementos idênticos que interagem entre si através de regras bem determinadas. Estes componentes são arranjados num espaço discreto (redes regulares ou não), associando-se a cada sítio um autômato que é representado por uma variável discreta, que pode assumir um conjunto finito de valores.

O conjunto de regras de transição, que determinam a evolução do estado de um dado autômato num dado instante de tempo, depende do número de autômatos de uma vizinhança pré-estabelecida (e dos estados dos mesmos) no instante precedente. Esta vizinhança pode ser local ou não, bem como incluir ou não o autômato a ser atualizado. A figura 2.1 mostra dois exemplos de vizinhança bastante utilizados para redes bidimensionais.

Nestes modelos, os passos de tempo que descrevem a evolução do sistema também são discretos e definidos com base na atualização dos estados dos autômatos. Se esta for feita em paralelo, um passo de tempo corresponderá à atualização dos estados de todos os autômatos da rede. No entanto, se a atualização for sequencial, em geral, cada passo de tempo corresponderá à atualização de um autômato da rede escolhido aleatoriamente. Este segundo tipo de atualização é usado quando queremos descrever, por exemplo, processos associados a dinâmica lenta ou processos de difusão onde o número de partículas deve ser conservado.

Uma abordagem matemática utilizando autômatos celulares, considera, então, espaço,

s	n	s^n	s^{s^n}
2	2	4	16
2	4	16	$6.5\ 10^4$
5	2	25	$2.9\ 10^{17}$

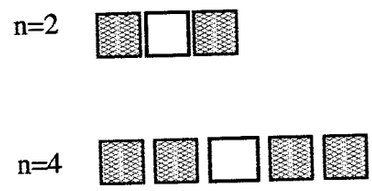


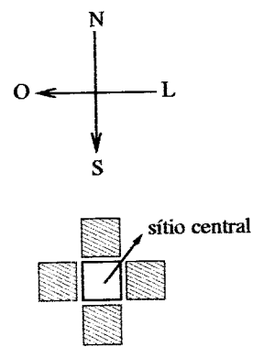
Figura 2.2: Número de regras possíveis, s^{s^n}, dado o número de estados que uma determinada célula pode assumir (s) e o número de vizinhos (n).

tempo e variáveis discretas. A aplicação recursiva das regras de transição que definem um dado modelo geram os padrões espaço-temporais característicos destes modelos.

Dado o número de estados s e o número de vizinhos n, o número de regras de atualização possíveis cresce com s^{s^n}, como mostrado na figura 2.2, onde apresentamos exemplos para o caso de modelos unidimensionais. Se compararmos apenas os dois casos de autômatos binários ($s = 2$) que consideram dois tipos de vizinhança ($n = 3$ e 5), vemos que aumentando mínimamente a vizinhança, o número de regras de atualização possíveis cresce enormemente. A figura 2.3 mostra as regras de transição para uma das muitas regras de atualização possíveis para o caso $s = 2$ e $n = 5$. Uma propriedade importante dos modelos de autômatos celulares é que uma pequena variação nas regras de transição tem conseqüências drásticas em sua evolução temporal. Além disto, estas regras podem ser *determinísticas*, se dependem apenas da configuração de uma dada vizinhança bem definida, e *probabilísticas*, se a regra de transição não é uma função que tem exatamente um resultado para cada configuração da vizinhança, mas permite vários resultados com uma probabilidade associada. A utilização de regras probabilísticas é muito importante para o estudo de diversos problemas, visto que a maioria dos sistemas reais apresentam algum tipo de ruído.

Como o número de células (sítios) em uma rede é finito, as condições de contorno adotadas se tornam importantes para a definição da vizinhança das células que estão na borda da rede. Dependendo do tamanho da rede considerada, o número de células pertencentes à borda pode ser bastante significativo. Por exemplo, para uma rede quadrada de 10×10 , a borda envolve 40% do total de células da rede, enquanto que para uma rede de 100×100, as células da

LOSNC	C_{t+1}	LOSNC	C_{t+1}	LOSNC	C_{t+1}	LOSNC	C_{t+1}
00000	0	01000	1	10000	1	11000	0
00001	1	01001	0	10001	0	11001	1
00010	1	01010	0	10010	0	11010	1
00011	0	01011	1	10011	1	11011	0
00100	1	01100	0	10100	0	11100	1
00101	0	01101	1	10101	1	11101	0
00110	0	01110	1	10110	1	11110	0
00111	1	01111	0	10111	0	11111	1



vizinhança de von Neumann

Figura 2.3: Tabela de atualização para um modelo bidimensional de autômatos binários (0 ou 1) com vizinhança $n = 4$. O autômato a ser atualizado (C), irá seguir a paridade de seus vizinhos (N, S, L, O), isto é, se $N + S + L + O = 2m$, onde $m = 0, 1, 2..$ temos que: $C_{t+1} = C_t$. Mas se $N + S + L + O = (2m + 1)$ temos que: se $C_t = 0 \rightarrow C_{t+1} = 1$ e se $C_t = 1 \rightarrow C_{t+1} = 0$.

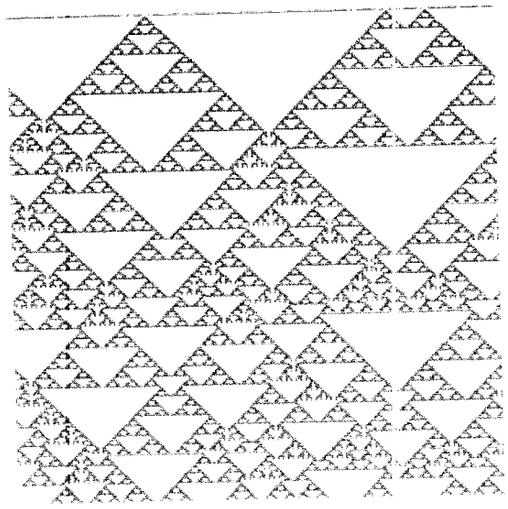
Figura 2.4: Exemplos de condições de contorno para modelos unidimensionais. Em (a) temos as circulares, em (b) as reflexivas e em (c) as fixas.

borda representam apenas 4% do total de células. Como exemplos de condições de contorno podemos citar as periódicas, as reflexivas e as fixas, que são esquematizadas na figura 2.4, para redes unidimensionais. As condições de contorno periódicas são as mais usadas por refletirem menos os efeitos de finitude da rede. Dependendo da dimensão espacial do modelo de autômatos, essas condições de contorno são denominadas circulares (1D) ou toroidais (2D).

As condições iniciais correpondem à configuração inicial de estados dos autômatos celulares na rede, a partir da qual aplicaremos recursivamente as regras do modelo ao longo de sua evolução temporal. Tais condições iniciais podem ser aleatórias ou fixas, dependendo do modelo considerado.

Na figura 2.5, mostramos o padrão formado devido a aplicação recursiva da regra 90 de

$t-1$	t
111	0
110	1
101	0
100	1
011	1
010	0
001	1
000	0



número da regra $\rightarrow (01011010)_2 = (90)_{10}$

Figura 2.5: Regras de transição e evolução temporal para um modelo de autômatos celulares de 2 estados em uma dimensão (regra 90 de Wolfram), considerando condições de contorno circulares. A condição inicial foi gerada aleatoriamente na proporção de 80% de sítios ocupados.

Wolfram [1] [19], para um modelo de autômatos celulares de dois estados definidos numa cadeia de 200 sítios, com vizinhança $n = 3$ (neste caso, estamos considerando na contagem o sítio central). A esquerda da figura, apresentamos as 8 regras de transição, indicando a configuração da vizinhança no tempo $t-1$ e o estado para o qual o autômato central evoluirá no instante t. Estas regras são aplicadas simultaneamente para cada sítio, que pode estar ocupado (1) ou vazio (0). Os sítios ocupados estão mostrados em azul e os vazios em branco.

2.2 Classificação de Wolfram

Em 1984, Stephen Wolfram separou os modelos de autômatos celulares em quatro classes, de acordo com as propriedade dinâmicas que eles apresentavam. São elas:

[1] O número da regra é obtido da seguinte forma: tomamos o número binário gerado na coluna t, mostrada na figura 2.5, e o convertemos para a base decimal.

Classe I. O autômato celular evolui para um estado estacionário único. Fazendo analogias entre a dinâmica desses modelos discretos e a de sistemas dinâmicos contínuos, descritos por um sistema de equações diferenciais, essa primeira classe corresponde a um modelo contínuo cuja solução converge para um ponto fixo estável;

Classe II. O estado estacionário destes modelos corresponde a um ciclo periódico de padrões. Os períodos podem ser de vários tamanhos, mas, em geral, não são muito longos. Na figura 2.6, podemos ver um exemplo de um padrão simples unidimensional que oscila no tempo com período 2 (dois tipos de padrões se alternam no tempo). O análogo de sistemas dinâmicos contínuos corresponderia a modelos cujas trajetórias no espaço de configurações convergem para um ciclo limite;

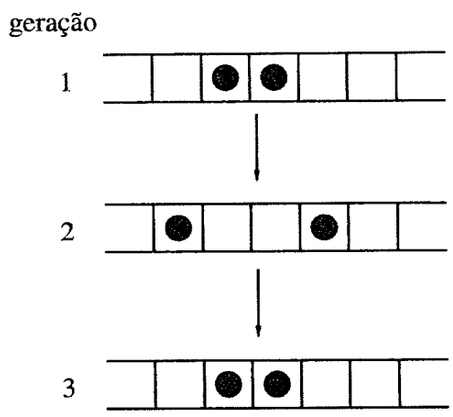


Figura 2.6: Exemplo de um padrões simples que oscilam no tempo com período igual a 2.

Classe III. Estes modelos apresentam comportamento equivalente a uma dinâmica caótica, já que não se observa nenhuma periodicidade, obtendo-se uma sucessão aleatória de padrões, sem que haja uma estrutura interna que persista no tempo. Neste sentido, o comportamento dessa classe de autômatos celulares é análogo ao comportamento caótico observado na solução de sistemas de equações diferenciais não-lineares.

Classe IV. Nesta classe de modelos temos a formação de padrões complexos que não tem uma periodicidade óbvia. Porém observa-se a existência de estruturas persistentes, localizadas ou que viajam (se propagam na rede) que não aparecem na classe III (veja figura 2.7). Apesar de termos algumas equações diferenciais que apresentam estruturas parecidas com as dessa classe, não há nenhuma que gera a riqueza obtida por esses autômatos celulares.

Algumas vezes este comportamento é associado ao comportamento quasi-periódico observado em sistemas não-lineares.

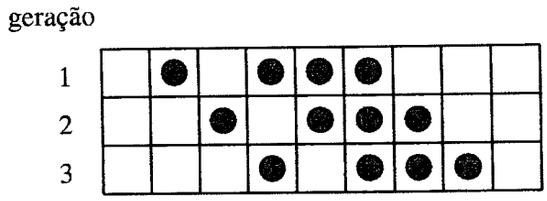


Figura 2.7: Exemplo de estruturas viajantes que aparecem no Jogo da Vida.

Quando pensamos em sistemas biológicos, temos que os autômatos celulares dos tipos I e II são muito simples para serem usados no modelamento desses sistemas, enquanto que os da classe III, apesar de apresentarem uma dinâmica rica, não apresentam nenhum tipo de comportamento emergente, de modo que esse tipo de classe também não é considerado apropriado para a modelagem desses sistemas. Já os da classe IV podem gerar estruturas que persistem, ou seja, levar a emergência de ordem a partir de interações locais, uma característica bastante comum em sistemas biológicos. A diferença principal entre os autômatos da classe II e IV é que as estruturas periódicas que aparecem nos autômatos do tipo II não se movem no espaço, enquanto as que aparecem nos do tipo IV se propagam na rede e, por isso, podem transmitir informação.

A seguir, vamos exemplificar o uso do formalismo de autômatos celulares aplicado no estudo de problemas já bem estabelecidos, a saber, o problema da difusão e o hiperciclo.

2.3 Difusão

A difusão pode ser introduzida no modelo de autômatos celulares como um processo que ocorre entre passos de tempo, e o algoritmo utilizado neste caso é o proposto por Toffoli & Margolus [20], que conserva o número de moléculas de cada espécie, difundindo-as com a mesma velocidade sem nenhuma direção preferencial (item (ii)). Neste algoritmo de difusão, a vizinhança utilizada é a vizinhança de Margolus que se caracteriza por:

(i) o espaço (rede) é dividido em blocos 2×2, disjuntos, de maneira que não haja so-

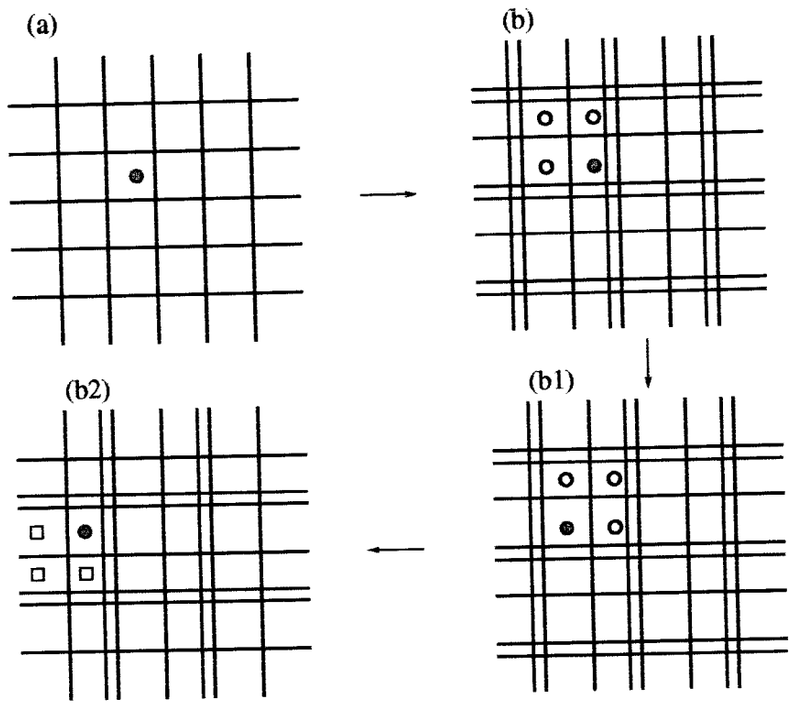


Figura 2.8: Na vizinhança de Margolus, passos consectivos de tempo alternam a vizinhança de um determinado sítio (a), entre duas grades, (b) e ($b2$), deslocadas um sítio na diagonal. Em ($b1$) mostramos o resultado da rotação do bloco mostrado em (b).

breposição entre eles e nenhuma informação seja trocada entre blocos adjacentes num determinado passo de tempo em que ocorre difusão, (na figura 2.8 (b), a grade azul define os blocos e os círculos representam os vizinhos do sítio escolhido (em rosa));

(ii) esses blocos então são rotacionados de 90° no sentido horário ou no anti-horário com mesma probabilidade (na figura 2.8 (b1), mostramos a atualização de um bloco com relação a esta regra);

(iii) no próximo passo de difusão, a partição dos blocos é deslocada um sítio na diagonal, (veja figura 2.8, (b2)), de modo que possamos ter troca de informação entre os blocos definidos pela partição ($b2$) e blocos definidos pela partição ($b1$). Em ($b2$) os quadrados representam a nova vizinhança do sítio escolhido (em rosa) devido a nova partição.

Este tipo de partição, duas redes que se alternam no tempo, e o fato de que as regras são aplicadas ao bloco e não à uma célula, define o que chamamos de vizinhança de Margolus.

Na figura 2.9, podemos ver o resultado obtido, em duas dimensões, no caso da difusão de um gás. A configuração inicial consiste em uma caixa preenchida por partículas livres colocada no centro de uma rede vazia. À medida que o tempo passa, o modelo descreve de maneira apropriada a expansão uniforme do gás ocupando toda a área da rede.

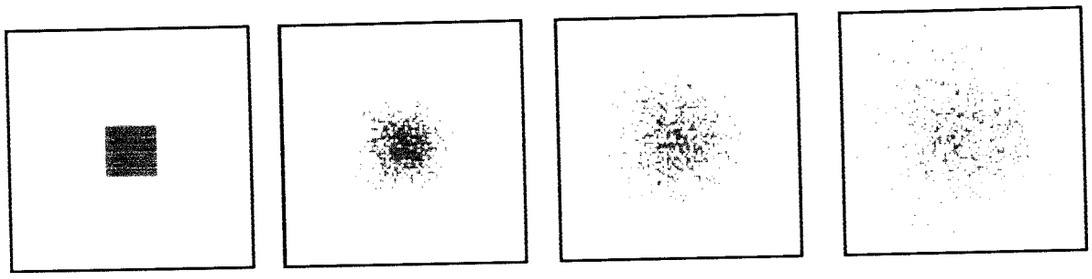


Figura 2.9: Diferentes passos de tempo (da esquerda para a direita, $t = 0, 20, 70$ e 150) mostram a difusão de um gás numa rede bidimensional de tamanho $L = 100$.

Este não é o único modo de introduzirmos a difusão em um problema. Se queremos, por exemplo, que a velocidade de difusão seja proporcional ao número de partículas que se movem, podemos utilizar o algoritimo proposto por Boccara [28] que será apresentado na seção 6.

2.4 Hiperciclos

A formulação do modelo de hiperciclos através de autômatos celulares possibilita a inclusão da difusão das moléculas pelo meio, o que torna o modelo um pouco mais realístico, já que, afinal, não existem meios completamente homogêneos. Além disso, tal formulação mostrou-se uma ferramenta poderosa no estudo de processos espaciais, visto que os autômato celulares descrevem melhor as características locais quando comparados ao formalismo tradicional de cinética química, baseado em equações diferenciais. Nesse formalismo, as concentrações X_i dos elementos de um hiperciclo composto por n moléculas $I_1, I_2, \ldots, I_N$ obedecem ao seguinte sistema de equações diferenciais acopladas

$$\frac{dX_i}{dt} = \sum_{j \neq i}^{n} K_{ij} X_j X_i - q_i X_i + A_i X_i \tag{2.1}$$

e a condição de vínculo sobre a concentração total é dada por $\sum_{i=1}^{n} X_i = 1$ [29]. Na equação acima, o primeiro termo corresponde à replicação com catálise, o segundo ao decaimento e o terceiro à replicação sem catálise. Para $n \geq 5$, as soluções do conjunto de equações (2.1) oscilam no tempo, enquanto que para $n \leq 4$, o sistema converge para um estado estacionário em que as concentrações moleculares tornam-se independentes do tempo (ponto fixo).

A fim de exemplificar o uso do autômato celular no estudo de hiperciclos, vamos reproduzir alguns resultados do artigo de Boerlijst & Hogeweg [16], pioneiro no uso deste formalismo no estudo deste problema. As simulações foram realizadas numa rede quadrada 300×300 com condições de contorno periódicas (toróidais) e vizinhança de von Neumann, ou seja, um dado sítio possui apenas quatro vizinhos conforme ilustrado na figura 2.1. A atualização dos sítios da rede é feita de modo paralelo ou síncrono. No modelo considerado, um dado sítio pode ter $n+1$ estados possíveis, a saber, ocupado por uma das espécies moleculares $I_i, i = 1, 2, \ldots, n$ ou vazio 0, de forma que podemos ter três processos distintos ocorrendo como mostrado na figura 2.10. São eles:

(i) *decaimento* ou *degradação* $I_i \rightarrow 0$: se um determinado sítio estiver ocupado por uma molécula I_i, há uma probabilidade $\gamma \in [0, 1]$ dele decair, independentemente do tipo de molécula. Assim as probabilidades de transição nesse caso são dadas por

$$P(I_i \rightarrow 0) = \gamma \tag{2.2}$$

$$P(I_i \rightarrow I_i) = 1 - \gamma \quad \forall i. \tag{2.3}$$

(ii) *replicação sem catálise* $I_i + 0 \rightarrow 2I_i$: se um determinado sítio estiver vazio, ele pode ser ocupado por um de seus vizinhos que ocupam as posições (N, S, L, O) com probabilidade proporcional ao parâmetro de auto-replicação $s \geq 0$.

(iii) *replicação com catálise* $I_i + I_{i-1} + 0 \rightarrow 2I_i + I_{i-1}$: se um determinado sítio estiver vazio, há uma probabilidade proporcional ao parâmetro de catálise $c(X, Y) \geq 0$, com $X, Y = N, S, L, O$, de ser ocupado por um de seus vizinhos que ocupam as posições (N, S, L, O). Note que $c(X, Y)$ somente será não-nulo caso I_i esteja na posição X e I_{i-1} esteja na posição Y e vice-versa.

(iv) *permanência do sítio vazio* $0 \rightarrow 0$: se um determinado sítio estiver vazio, há uma probabilidade proporcional ao parâmetro de persistência $\kappa > 0$ de que o referido sítio permaneça vazio.

IFSC-USP SERVIÇO DE BIBLIOTECA INFORMAÇÃO

As regras (ii)-(iv) levam às seguintes probabilidades de transição para a probabilidade de que o sítio central vazio seja ocupado pela molécula presente na posição $X = N, S, L, O$,

$$P(0 \to N) = \frac{C[N,L] + C[N,O] + s}{Z} \tag{2.4}$$

$$P(0 \to L) = \frac{C[L,N] + C[L,S] + s}{Z} \tag{2.5}$$

$$P(0 \to S) = \frac{C[S,L] + C[S,O] + s}{Z} \tag{2.6}$$

$$P(0 \to O) = \frac{C[O,N] + C[L,S] + s}{Z} \tag{2.7}$$

$$P(0 \to 0) = \frac{\kappa}{Z} \tag{2.8}$$

onde Z é uma constante de normalização que varia de sítio para sítio num mesmo instante de tempo e também no tempo para um mesmo sítio. Assim, a probabilidade de um sítio continuar vazio como também a probabilidade de catálise não são mais constantes pois dependem explicitamente do valor de Z.

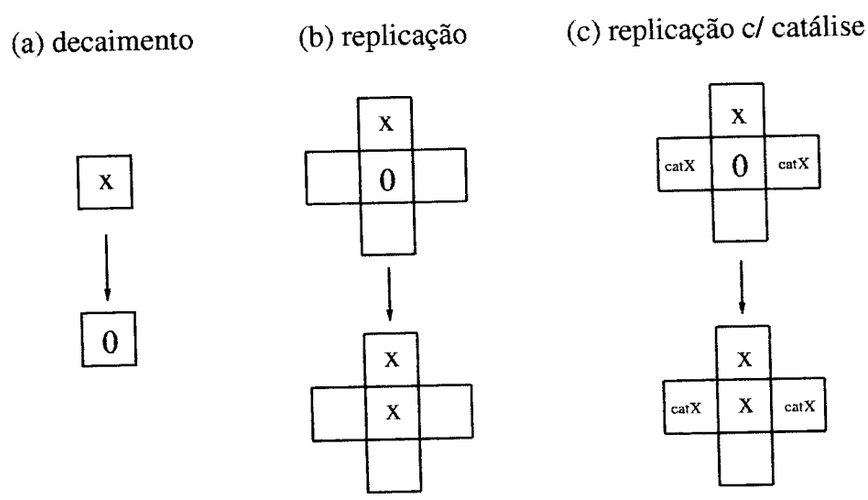


Figura 2.10: Transições possíveis no modelo de hiperciclos. No caso da replicação com catálise, catx, são moléculas que catalisam a replicação de x.

No que segue vamos apresentar resultados de simulações onde, seguindo Boerlijst & Hogeweg [16], tomamos $\gamma = 0.2$, $s = 1$, $\kappa = 5$, e $c(X,Y) = 100$ ou $c(X,Y) = 0$ dependendo se houver ou não um par catalisado/catalisador nas posições X e Y. O procedimento de difusão utilizado é o proposto por Toffoli & Margulus [20] discutido anteriormente. Na figura 2.11 mostramos a evolução temporal das concentrações das espécies para o hiperciclo de

tamanho 5, concentrando-nos na variação das amplitudes de oscilação em função do número de difusões (2 difusões significa que, entre atualizacões consecutivas da rede, o procedimento de difusão é aplicado duas vezes).

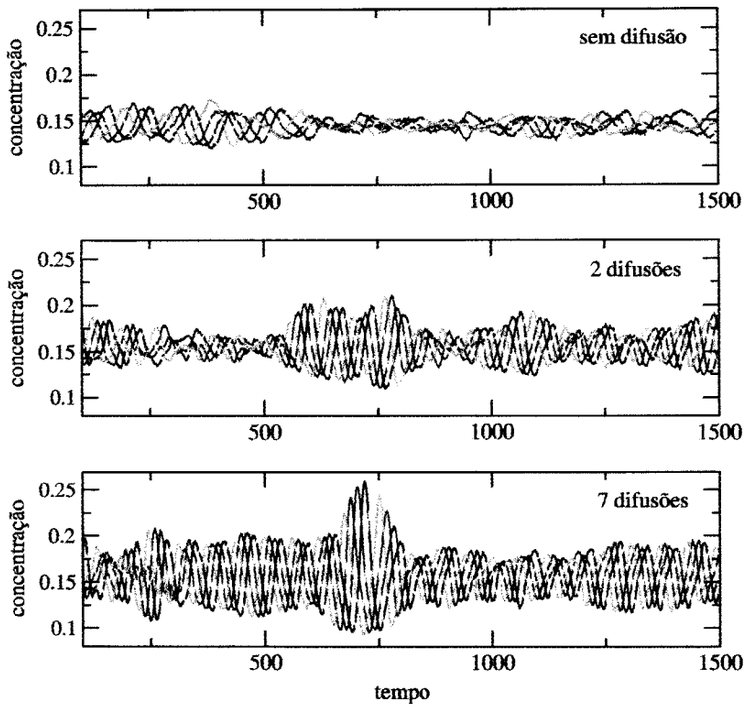


Figura 2.11: Evolução temporal para as concentrações das moléculas num hiperciclo de tamanho 5 para diferentes quantidades de difusão como indicado na figura. As diferentes cores representam difentes tipos de moléculas.

Foram simulados hiperciclos de no máximo nove componentes ($n \leq 9$) e observamos que para $n < 5$ não ocorre a formação de estruturas espaciais complexas, como ilustrado na figura 2.12 para um hiperciclo com três componentes.

Já para $n \geq 5$ observamos o surgimento de espirais que se formam obedecendo uma ordem catalítica, isto é, uma determinada espécie sofre replicação quando próxima à espécie que lhe proporciona suporte catalítico.

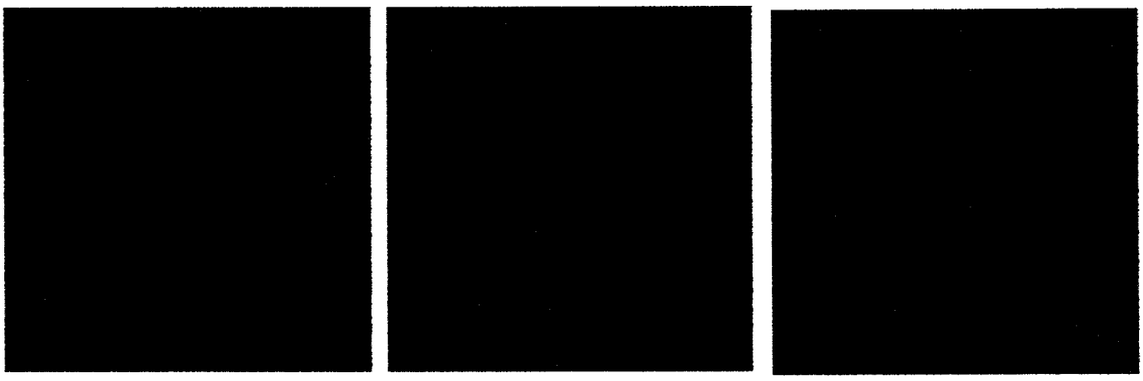


Figura 2.12: Configuração da rede, para um hiperciclo com 3 componentes para diferentes passos de difusão, mostrando que não ocorre formação de estruturas espacias tipo espirais. Da esquerda para a direita temos: nenhuma difusão ($t = 3000$), 2 difusões ($t = 1500$) e 7 difusões ($t = 1500$). Aqui t indica o instante de tempo em que a configuração foi observada. Cada cor representa uma componente do hiperciclo.

Na figura 2.13 mostramos a evolução temporal de um hiperciclo formado por nove elementos. O estado inicial contém 50% de sítios vazios e 50% de sítios ocupados aleatoriamente pelos nove elementos do hiperciclo, em proporções iguais. Podemos ver a formação de estruturas espaciais espiraladas que surgem em ordem catalítica. Essas estruturas parecem evoluir no tempo, mantendo sua forma, mas alternando a composição das moléculas que formam uma determinada estrutura. Após um determinado tempo, observamos uma certa periodicidade dos padrões formados.

Podemos observar o efeito da difusão na figura 2.14 sobre as configurações no regime estacionário de um hiperciclo com 5 elementos, no qual ocorre também a formação de estruturas espaciais. O aumento no número de passos de difusão acarreta um aumento no tamanho das estruturas espiraladas. Segundo Boerlijst & Hogeweg [16], isso torna o hiperciclo com difusão mais eficiente na eliminação de parasitas.

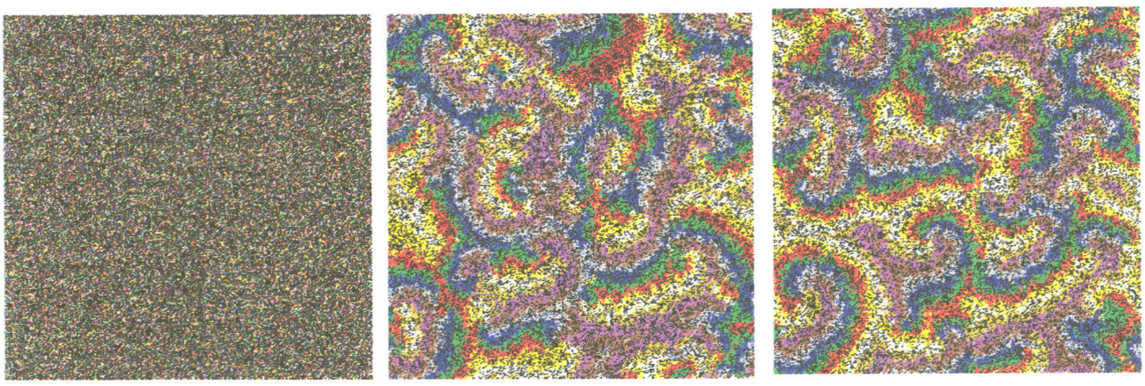


Figura 2.13: Configuração da rede para um hiperciclo com 9 componentes para diversos instantes de tempo. A condição inicial $t = 0$ (a esquerda) é 50% de sítios vazios (preto), e 50% distribuídos aleatoriamente entre as nove moléculas. São mostradas configurações para $t = 0$, $t = 500$ e $t = 1500$, ilustrando a formação das espirais com as moléculas dispostas em ordem catalítica (vermelho $\rightarrow$ verde $\rightarrow$ azul $\rightarrow$ ... $\rightarrow$ amarelo $\rightarrow$ vermelho).

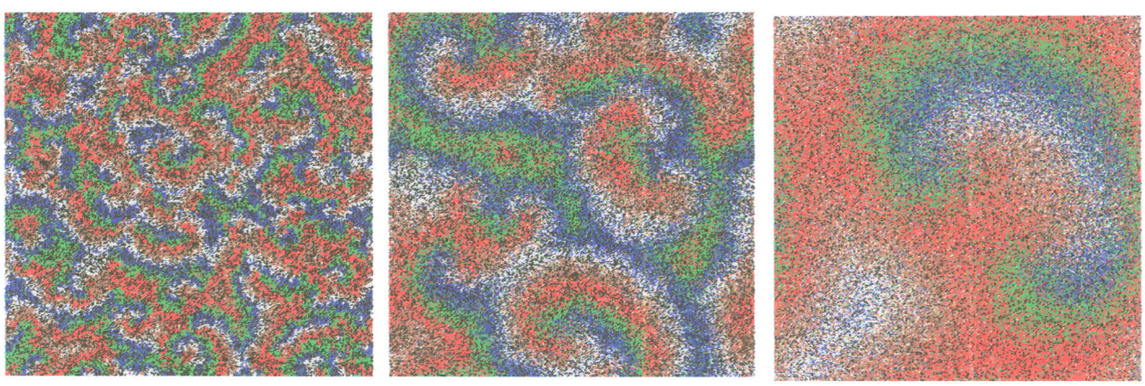


Figura 2.14: Configuração da rede para um hiperciclo com 5 componentes para diferentes passos de difusão. Da esquerda para a direita temos: nenhuma difusão ($t = 1500$), 2 difusões ($t = 1000$) e 7 difusões ($t = 2000$). Aqui t indica o instante de tempo em que a configuração foi observada. Podemos observar o aumento no tamanho das espirais quando variamos o número de passos de difusão.

2.5 Autômatos celulares × Equações diferenciais

O uso de autômatos celulares na modelagem de problemas físicos, biológicos e sociais, tem levado à obtenção de resultados interessantes, já que estes modelos levam em conta a estrutura espacial, tão importante dentro desses sistemas. A partir de uma população inicial de indivíduos distribuídos na rede que interagem através de regras locais bem estabelecidas é possível descrever, por exemplo, a formação de padrões sociais como grupos ou a propagação de epidemias.

Nos modelos de equações diferenciais ordinárias, os indivíduos interagem no tempo e não há espaço físico envolvido (distribuição espacial dos indivíduos). Já nos modelos de equações diferenciais parciais existe uma variável espacial $\mathbf{x}$ que indexa os agentes, mas as variáveis de estado que representam os agentes (como nível de infecção) são contínuas em $\mathbf{x}$.

Se compararmos os dois tipos de aproximação, utilizados no estudo de propagação de infecções, vemos que nos modelos baseados em equações diferenciais ordinárias, a população total é dividida em subpopulações, por exemplo, de indivíviduos susceptíveis e infectados. Estes subgrupos são homogêneos, de maneira que não há distinção entre os componentes de um mesmo subgrupo. Todos os elementos de uma dada subpopulação evoluem de acordo com uma mesma equação, numa aproximação do tipo campo médio, e portanto este tipo de abordagem descreve bem apenas o regime estacionário do modelo. Já nos modelos de autômatos celulares, a distribuição espacial da população é heterogênea, sendo que cada elemento de uma subpopulação interage com uma vizinhança distinta, podendo evoluir de maneira distinta, ou seja, neste tipo de abordagem levamos em conta as flutuações geradas nas interações. Esses modelos permitem uma análise mais detalhada dos fenômenos emergentes ao longo do período transiente durante o qual o sistema não atinge o estado estacionário.

Uma das desvantagens de utilizar o formalismo de autômato celular surge quando precisamos usar um número grande de células e um número grande de estados associados a elas, o que implica na maioria das vêzes num tempo de computação muito longo. Neste caso as equações diferenciais podem ser uma opção melhor, se estivermos interessandos apenas em regimes estacionários.

Capítulo 3

Reações Auto-Catalíticas Simples

Questões relacionadas à origem da vida abordam problemas sobre os quais temos pouca ou nenhuma informação, de forma que, a pergunta a ser feita, não é, por exemplo, se os primeiros replicadores eram do tipo maltusianos (replicação espontânea), mas que argumentos suportam a possibilidade de que a replicação tenha acontecido desta maneira e quais vão contra. Modelos matemáticos baseados em reações químicas têm sido exaustivamente usados no estudo dos primeiros estágios do desenvolvimento dos organismos vivos, já que essas reações devem ter desempenhado um papel importante durante o surgimento (primeiro estágio) e organização da vida (segundo estágio) [31]. Como primeiro estágio, podemos identificar a produção espontânea de moléculas orgânicas e mais tarde macromoléculas, capazes de se auto-replicarem. Questões sobre pré-requisitos e condições favoráveis para a origem da vida são abordadas aqui. Já no segundo estágio, temos que considerar os mecanismo de seleção, por exemplo, o darwiniano, onde o processo de evolução pode ser estudado como um processo de otimização, e os mecanismos de cooperação (reações catalíticas) observados em organismos vivos. As questões que aparecem dentro deste contexto, referem-se à estabilidade e à competição entre diferentes organismos. Sabemos que os organismos vivos são muito estáveis, mas isto é resultado de mecanismos complexos de regulagem (*feedback*) que controlam todas as atividades. Como então os primeiros organismos conseguiram estabilidade?

Neste capítulo, os requisitos necessários para a persistência de pequenas colônias de moléculas capazes de se replicarem são investigados analiticamente via aproximação de campo médio (ou difusão infinita) e através de simulações de Monte Carlo no caso limite de processos de contato (sem difusão). Vamos considerar um modelo simples onde moléculas

ocupando sítios de uma rede podem replicar-se via fissão binária (equação 1.1) com probabilidade s e/ou catálise (equação 1.3) com probabilidade c. A degradação dos replicadores (hidrólise) em seus constituintes mais básicos também será considerada, via equação 1.2, a fim de evitar o crescimento explosivo da densidade de replicadores. A probabilidade associada a este processo é γ.

No regime assintótico, os resultados obtidos via análise de Grassberger e La Torre, mostram que o sistema apresenta duas fases distintas, que se caracterizam pela presença (fase ativa) e/ou ausência (fase absorvente) de replicadores, caracterizando assim a estabilidade do sistema. Nos dois limites de difusão considerados, os resultados dependem apenas das razões entre a taxa de replicação e o decaimento, c/γ e s/γ. Para pequenos valores da razão c/γ as fases são separadas por uma transição de segunda ordem que está dentro da classe de universalidadde da percolação direcionada. No caso em que a razão s/γ assume pequenos valores, por outro lado, a transição de fase é de primeira ordem [32].

3.1 Reações Auto-Catalíticas em Superfícies (2D)

No modelo considerado, moléculas ocupando sítios de uma rede quadrada $L \times L$, com condições de contorno periódicas tipo toróidais, podem replicar-se espontaneamente, ou com a ajuda de outra molécula em sua vizinhança que age como um catalizador, como pode ser visto na figura 3.1. Desta forma, um determinado sítio pode então estar ocupado por um replicador (1) ou vazio (0) e, de acordo com o seu estado, três processos podem ocorrer, a saber,

(A) *decaimento*: um replicador tem probabilidade γ de decair; depois do decaimento o sítio fica vazio. Esta regra é motivada pela reação de hidrólise dada em 1.2;

(B) *replicação espontânea*: cada sítio ocupado, na vizinhança de von Neumann de um sítio vazio, contribui com probabilidade s, para que o mesmo esteja ocupado no próximo passo de tempo. Esta regra é motivada pela reação 1.1;

(C) *replicação catalisada*: sítios ocupados na vizinhança de von Neumann de um sítio vazio contribuem com probabilidade proporcional a c para a ocupação do mesmo. Cada um desses sítios pode ser catalizado por 4 moléculas, como mostrado na figura 3.1. Cada par $c[i,j]$ contribui com c, se as ambas as posições (i,j) estiverem ocupadas. Esta

regra é motivada pela reação 1.3.

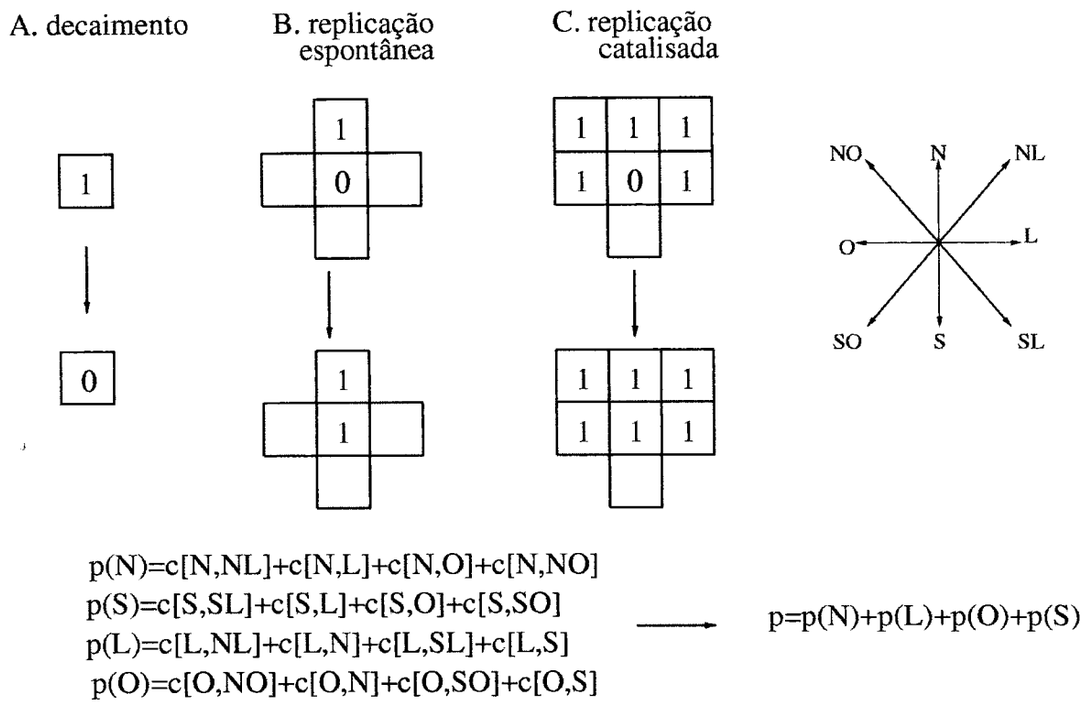


Figura 3.1: Exemplos de transições possíveis de acordo com os processos (A), (B) e (C) descritos no texto. Aqui $p(i)$ é a probabilidade de que a molécula localizada na posição $i = N, S, L, O$ produza uma cópia no sítio central vazio. A notação $c(i,j)$ aplica-se apenas para a replicação com catálise de forma que $c(i,j) = c$ se ambas as posições i e j estiverem ocupadas, e $c(i,j) = 0$ em qualquer outro caso. Similarmente, a notação $s(i)$ aplica-se apenas à replicação espontânea sendo que $s(i) = s$ se a posição i estiver ocupada e $s(i) = 0$ caso contrário. Observe que os parâmetros c e s devem ser escolhidos de forma a satisfazer $4s + 16c \leq 1$, garantindo assim que a probabilidade total $p = \sum_i p(i)$ seja menor que 1.

Assumindo que um célula vazia contém todo o material necessário para que um novo replicador possa surgir nesse sítio, na situação extrema onde um determinado sítio vazio tem seus oito vizinhos mais próximos ocupados por replicadores, a probabilidade de que este sítio seja ocupado é dada por $4s + 16c$, onde os parâmetro c e s são escolhidos de maneira que esta probabilidade de ocupação seja sempre menor que um. Essas regras são aplicadas simultaneamente a todos os sítios da rede de modo que o nosso modelo é visto como um

autômato celular estocástico de 2 estados em duas dimensões. Na verdade o modelo proposto é uma adaptação do modelo estocástico de hiperciclo de varias espécies proposto por Boerlijst e Hogeweg [16], para o hiperciclo de um componente.

A dinâmica definida pelas regras acima se manifesta de maneira irreversível, e, em particular, o estado caracterizado por ter todos os sítios vazios é dito absorvente, de onde o sistema não pode escapar. Como conseqüência, o princípio do balanço detalhado é quebrado e o estado estacionário ativo é meta-estável.

3.1.1 Aproximação de Campo Médio

A aproximação de campo médio considera a vizinhança local dos modelos de autômatos celulares, mas supõe que nenhuma correlação espacial, entre sítios adjacentes, apareça durante a evolução temporal do autômato. Desta forma, ela equivale ao formalismo usual de reações químicas, já que descreve um sistema infinito de moléculas que interagem entre si de modo aleatório.

Na figura 3.1 mostramos algumas das configurações possíveis para a vizinhança de Moore de um sítio central. Ao todo são 2^9 configurações (incluindo a do sítio central) e, para facilitar, vamos escrever separadamente as probabilidades com que os processos de replicação espontânea e replicação catalisada podem ocorrer. O resultado é:

(i) Apenas replicação espontânea ($c = 0$). Neste caso só precisamos considerar a vizinhança de von Neumann:

$$\begin{aligned} P_s[0 \to 1] &= 4s\rho^4 + 12s\rho^3(1-\rho) + 12s\rho^2(1-\rho)^2 + 4s\rho(1-\rho)^3 \\ &= 4s\rho \end{aligned} \tag{3.1}$$

(ii) Apenas replicação catalisada ($s = 0$):

$$\begin{aligned} P_c[0 \to 1] &= \Big\{16\rho^2(1-\rho)^6 + 96\rho^3(1-\rho)^5 + 240\rho^4(1-\rho)^4 + 320\rho^5(1-\rho)^3 \\ &\quad +240\rho^6(1-\rho)^2 + 96\rho^7(1-\rho) + 16\rho^8\Big\}\, c \\ &= 16c\rho^2\left\{\binom{6}{0}\rho^6 + \binom{6}{5}\rho^5(1-\rho) + \binom{6}{4}\rho^4(1-\rho)^2\right. \\ &\quad + \binom{6}{3}\rho^3(1-\rho)^3 + \binom{6}{2}\rho^2(1-\rho)^4 + \binom{6}{1}\rho(1-\rho)^5 \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
& + \left. \begin{pmatrix} 6 \\ 0 \end{pmatrix} (1-\rho)^6 \right\} \\
= \; & 16c\rho^2
\end{aligned} \tag{3.2}
$$

Lembramos que nessas equações ρ denota a densidade (concentração) de moléculas na rede e $P_{c,s}[0 \to 1]$ a probabilidade de que o sítio central vazio passe a ser ocupado, dadas as regras de transição ilustradas na figura 3.1 e supondo que as moléculas estejam distribuídas *aleatoriamente* pela rede com densidade ρ. A probabilidade de transição total é obtida somando-se os resultados acima, já que os dois processos são independentes. Daí

$$P[0 \to 1] = 4\rho s + 16\rho^2 c \tag{3.3}$$

$$P[0 \to 0] = 1 - P[0 \to 1]. \tag{3.4}$$

No caso do sítio central estar ocupado por uma molécula então as probabilidades de transição relevantes são

$$P[1 \to 0] = \gamma \tag{3.5}$$

$$P[1 \to 1] = 1 - \gamma. \tag{3.6}$$

Com essas probabilidades de transição é imediato escrevermos a equação que rege a evolução temporal de ρ na aproximação de campo médio,

$$\rho(t+1) = \rho(t)(1-\gamma) + 4\rho(t)\left[1-\rho(t)\right]\left[s + 4c\rho(t)\right]. \tag{3.7}$$

Estamos interessados na solução estacionária dessa equação $\rho(t+1) = \rho(t) = \hat{\rho}$. A solução estacionária $\hat{\rho} = 0$ existe sempre, ou seja, em todo plano $(\tilde{c}, \tilde{s})$; porém ela não é estável em toda essa região. A condição de estabilidade é dada por (veja apêndice C)

$$\left.\frac{\partial \rho(t+1)}{\partial \rho(t)}\right|_{\rho=0} = 1 - \gamma + 4s < 1 \tag{3.8}$$

que reduz-se a $\tilde{s} < 1$. As outras soluções são dadas pela equação quadrática

$$\tilde{c}\hat{\rho}^2 - \hat{\rho}(\tilde{c} - \tilde{s}) + 1 - \tilde{s} = 0 \tag{3.9}$$

onde introduzimos os parâmetros reduzidos

$$\tilde{c} = \frac{16c}{\gamma} \tag{3.10}$$

e

$$\tilde{s} = \frac{4s}{\gamma}. \tag{3.11}$$

As soluções estacionárias não-nulas existem apenas quando o discriminante da equação (3.9) é real e positivo, ou seja,

$$(\tilde{c} + \tilde{s})^2 \geq 4\tilde{c}. \tag{3.12}$$

Utilizando as relações elementares entre os coeficientes de uma equação quadrática e a soma e o produto de suas raízes concluímos que:

(i) se $\tilde{c} > \tilde{s}$ e $\tilde{s} < 1$ então as duas raízes são positivas

(ii) se $\tilde{c} < \tilde{s}$ e $\tilde{s} < 1$ então as duas raízes são negativas

(iii) se $\tilde{s} > 1$ então uma raiz é positiva e a outra negativa.

Com essas observações podemos obter o diagrama de fases no espaço de parâmetros $(\tilde{s}, \tilde{c})$, na aproximação de campo médio, conforme ilustrado na figura 3.2, onde podemos identificar três fases distintas: a fase absorvente ou vazia (E) associada à solução $\rho = 0$; a fase ativa (A) associada à solução $\rho > 0$ e a fase chamada (AE) onde ambas as soluções são estáveis $(\rho \geq 0)$. Nessa fase o resultado da dinâmica é dado pelos parâmetros de controle $(\tilde{c}, \tilde{s})$ e pela abundância inicial de replicadores como mostrado na figura 3.3.

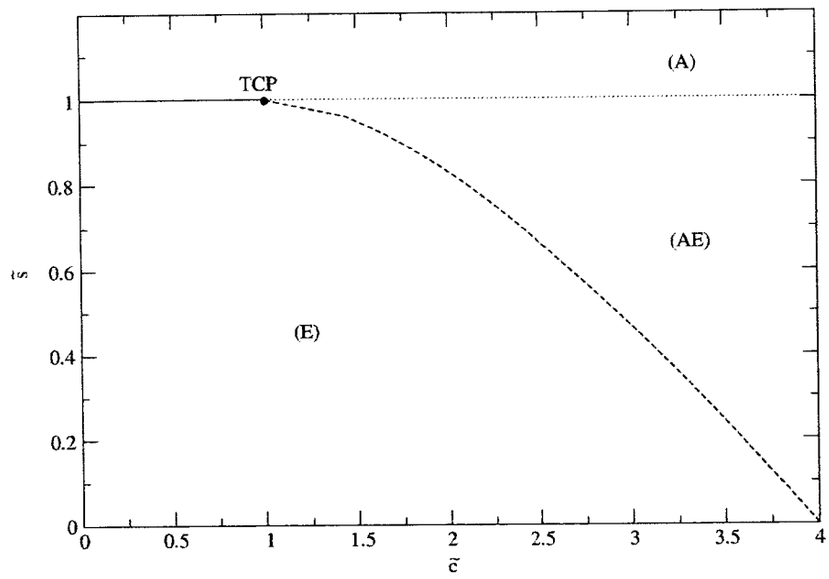


Figura 3.2: Diagrama de fases obtido via campo médio para o conjunto de parâmetros $(\tilde{c}, \tilde{s})$, mostrando as regiões de estabilidade das diferentes soluções de estado estacionário. A transição de fase contínua termina no ponto tricrítico (TCP) e está representado por uma linha contínua. As linhas pontilhadas representam transições descontínuas.

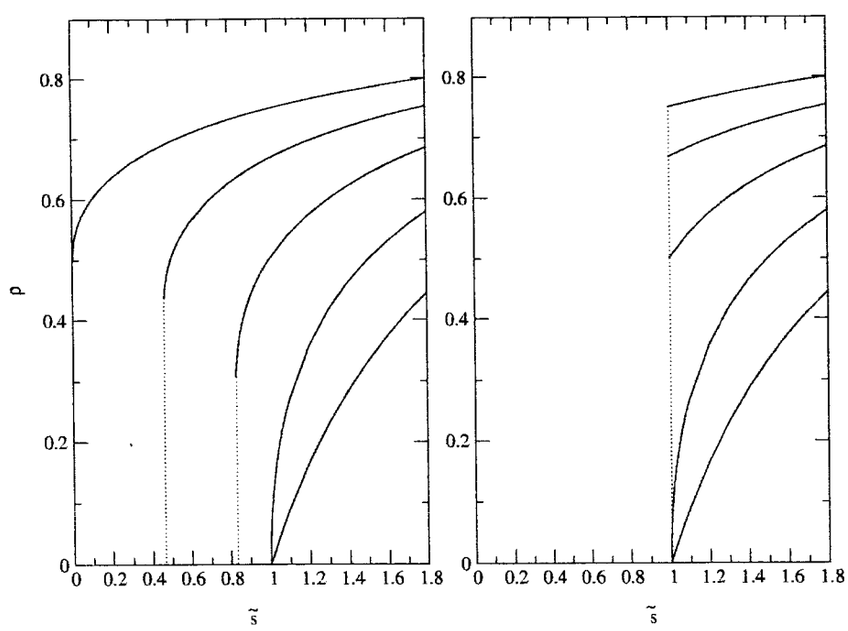


Figura 3.3: Densidade de sítios ativos obtida por campo médio como função de $\tilde{s}$ para (de baixo para cima) $\tilde{c} = 0, 1, 2, 3$ e 4. As concentrações inicias são: à esquerda $\rho_0 = 1$ e à direita $\rho_0 = .001$.

A transição $E \to A$ é dita contínua e ocorre para $\tilde{s} = \tilde{s}_c = 1$ e $\tilde{c} < 1$. Próximo a esta transição, $\rho \approx 0$, de modo que, podemos desprezar o termo quadrático na equação 3.9 e escrever explicitamente a densidade de replicadores como:

$$\rho \sim \frac{\tilde{s} - 1}{1 - \tilde{c}}. \tag{3.13}$$

Essa transição termina no ponto tricrítico $\tilde{s}_t = \tilde{c}_t = 1$, cuja solução $\rho = 0$ é raíz tripla. Para $\tilde{c} > \tilde{c}_t$ a transição $E \to AE$, que acontece sobre a linha crítica definida por $\tilde{s} = 2\sqrt{\tilde{c}} - \tilde{c}$ (equação 3.12), e a transição $AE \to A$, que ocorre em $\tilde{s} = 1$, são ambas discontínuas. Em particular, a diferença na densidade de replicadores nestes dois casos, são:

$$\Delta\rho = 1 - 1/\tilde{c}^{1/2} \quad \tilde{c} > 1 \tag{3.14}$$

para a transição $(E) - (AE)$, e

$$\Delta\rho = 1 - 1/\tilde{c} \quad \tilde{c} > 1 \tag{3.15}$$

para a transição $(AE) - (A)$, obtida quando substituímos, respectivamente, $\tilde{s} = 2\tilde{c}^{1/2} - \tilde{c}$ e $\tilde{s} = 1$ na equação 3.9.

É interessante notar que se fizermos $\tilde{s} = \tilde{c}$, temos para a densidade de replicadores próxima ao ponto tricrítico:

$$\rho \sim (\tilde{s} - 1)^{1/2} \tag{3.16}$$

de modo que o ponto tricrítico não está na mesma classe de universalidade da transição observada na ausência da replicação assistida ($\tilde{c} = 0$), no caso da percolação direcionada.

A interpretação desses resultados dentro do contexto da evolução prébiótica leva à conclusão de que um replicador do tipo catalítico ($\tilde{s} = 0$) não consegue emergir a partir de uma população pequena. Por exemplo, no ponto crítico $\tilde{c} = 4$, a densidade mínima de replicadores necessária é $\rho = 1/2$, e para valores de $\tilde{c}$ grande, essa densidade se anula com $1/\tilde{c}$. Já no caso dos replicadores tipo maltusianos, quando $\tilde{s} > 1$, independentemente do valor de $\tilde{c}$, uma pequena colônia de replicadores pode crescer e se fixar. Porém esses resultados devem ser considerados de maneira cautelosa, visto que no limite determinístico, uma pequena população de replicadores, significa uma população infinita, e esperamos que os primeiros replicadores tenham surgido em números pequenos. Um resultado mais realístico, mostrado a seguir, é conseguido no limite de processo de contato, cujos resultados são obtidos via abordagem estocástica.

3.1.2 Processo de Contato

O objetivo dessa seção é determinar quais características obtidas anteriormente irão persistir no caso onde os replicadores estão fixos na rede. Para isso, medimos a densidade de replicadores, ρ, no estado estacionário, para diferentes valores dos parâmetros $(\tilde{c}, \tilde{s})$. Os resultados obtidos para $L = 100$ e 200, onde L é a dimensão linear da rede, estão mostrados na figura 3.4. Esse resultado é a média aritmética dos valores obtidos para ρ numa única simulação, durante a qual o sistema evolui por 10^5 gerações (vale lembrar que uma geração corresponde à atualização simultânea de todos os sítios da rede). Os valores obtidos para ρ nas primeiras 10^4 gerações foram descartados e a média foi feita sobre os valores obtidos nas gerações seguintes para intervalos de t igual a 200. Foram feitos testes [1], de modo a garantir que os valores obtidos para cada $\rho(t)$ estavam descorrelacionados.

Como escolhemos o conjunto de parâmetros $(\tilde{c}, \tilde{s})$ sempre acima do ponto crítico (calculado via análise de Grassberger e mostrado na próxima seção), a população nunca se extingue, de modo que os resultados mostrados não dependem da configuração inicial escolhida. Em particular, fizemos simulações onde a configuração inicial era tal que toda a rede estava ocupada e simulações onde a configuração inicial era dada por um aglomerado de sementes cuja configuração era próxima à extinção. Similar ao resultado de campo médio, pudemos observar que os resultados obtidos dependem somente da razão $\tilde{c}/\gamma$ e $\tilde{s}/\gamma$, de maneira que fixamos $\gamma = 0.05$.

Na figura 3.4, podemos observar a existência de uma transição de fase separando um estado ativo, $\rho > 0$, de um estado absorvente, $\rho = 0$. Assumindo que na vizinhaça do ponto crítico a densidade de replicadores vai a zero seguindo a lei de escala, $\rho \sim (s - s_c)^\beta$, podemos estimar o expoente crítico β, assim como o valor do ponto crítico s_c, a partir das figuras 3.4 e 3.5, usando o método dos mínimos quadrados. Esta estimativa pode ser vista na tabela 3.1.

[1] tais testes consistiram em comparar os resultados obtidos por médias temporais e médias amostrais

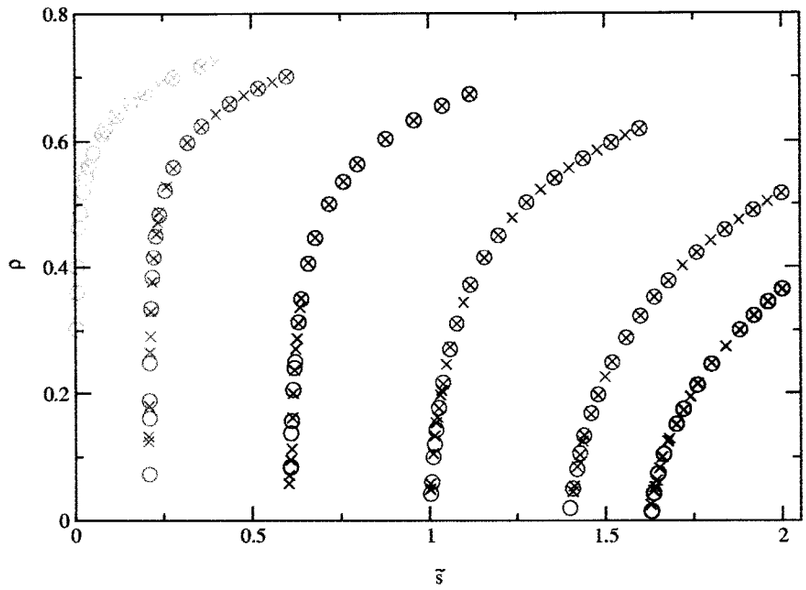


Figura 3.4: Densidade de replicadores, ρ, como função de $\tilde{s}$ para (da esquerda para a direita) $\tilde{c} = 5.70, 5.13, 3.94, 2.58, 0.99$ e 0. Os tamanhos de rede são $L = 100(\times)$ e $200(\bigcirc)$.

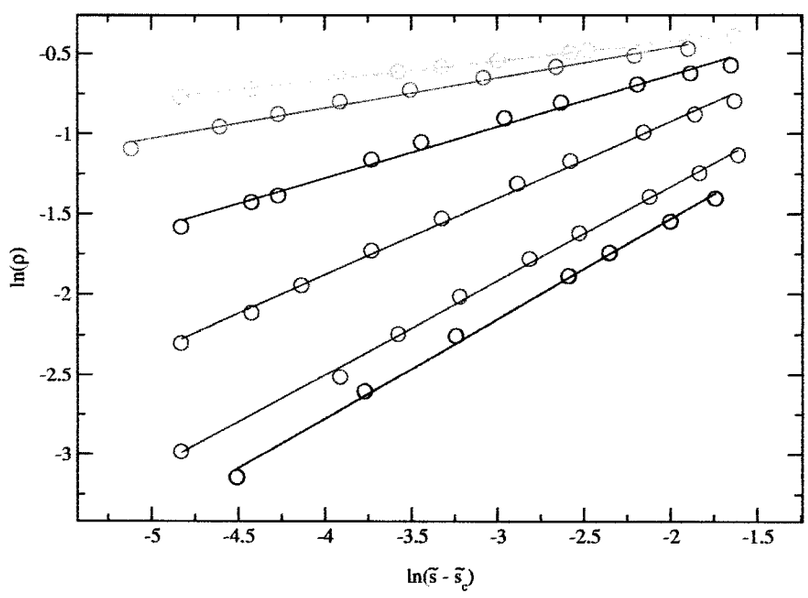


Figura 3.5: Logaritimo da densidade de replicadores ρ como função de $(\tilde{s} - \tilde{s}_c)$ para (de cima para baixo) $\tilde{c} = 5.70, 5.13, 3.94, 2.58, 0.99$ e 0. Os valores de $\tilde{s}_c = \tilde{s}_c(c)$ para diferentes escolhas de $\tilde{c}$ estão dados na tabela 3.1 e as linhas sobre os pontos são os resultados da regressão linear. Somente os resultados para $L = 200$ estão mostrados.

$\tilde{c}$	$\tilde{s}_c$	β
0	1.625	0.61
0.992	1.400	0.60
2.576	1.004	0.47
3.936	0.608	0.30
5.128	0.210	0.18
5.7008	0.004	0.12

Tabela 3.1: Estimativas para o ponto crítico $\tilde{s}_c$ e para o expoente crítico β assumindo que a lei de potência $\rho \sim (\tilde{s} - \tilde{s}_c)^\beta$ é válida.

Os erros estatísticos são da ordem de 10^{-3}, mas os erros sistemáticos devido à dificuldade de se fazer simulações longas muito próximas ao ponto crítico são maiores. Isto ocorre porque, nos sitemas finitos, o estado ativo é sempre meta-estável, de maneira que existe sempre uma probabilidade finita de que a colônia se extingua devido a flutuações estocásticas. Esta probabilidade se aproxima de um quando nos aproximamos do ponto crítico de modo que é muito difícil obtermos resultados acurados para os parâmetros β e $\tilde{s}_c$ através de simulações na região de equilíbrio estável. É claro que se a transição for descontínua para um conjunto de parâmetros $(\tilde{c}, \tilde{s})$ a lei de potência usada para estimar $\tilde{s}_c$ e β não é mais válida (na verdade $\beta = 0$ neste caso). De fato a diminuição contínua do valor do expoente crítico β, quando $\tilde{c}$ cresce, que pode ser observado na tabela 3.1, indica que este deve ser o caso. O uso da lei de potência na determinação desses parâmetros foi intencional e mostra a dificuldade de detectarmos a ordem da transição de fase, usando resultados de simulação de estado estacionário: a variação abrupta de ρ próximo ao ponto crítico, que pode ser observada na figura 3.4 para certos valores de c, parece indicar uma transição de fase de primeira ordem e pode ser explicada também como uma transição contínua cujo expoente β é pequeno.

Os valores obtidos para β na região de valores de c pequenos ($c = 0$ e $c = 0.992$), mostram que neste regime, o modelo de replicadores proposto pertence à classe de universalidade da percolação direcionada em duas dimensões, cujo valor de β encontrado na literatura é 0.59(2) [33].

A determinação dos pontos críticos e do expoente β usando o método dos mínimos qua-

drados se mostra muitas vezes difícil e imprecisa, já que estamos fazendo uma interpolação com vínculo, onde procuramos ajustar um conjunto de dados à uma função contínua de três variáveis, $y = a(x-b)^c$. O processo de ajuste dos parâmetros a, b e c de modo a obtermos o melhor "fiting" da curva aos pontos é essencialmente um processo de minimização em várias dimensões. Muitas vezes, a função que tentamos ajustar aos dados tem vários mínimos e o resultado obtido se mostra inadequado, de modo que, temos de ter cuidado quando fazemos esse tipo de interpolação.

3.1.3 Caracterização da Transição via Análise de Espalhamento

Em vista da dificuldade de caracterizarmos a ordem da transição, assim como de obtermos expoentes e pontos críticos, através da análise de estado estacionário, optamos por caracterizar a transição de fase, observada neste modelo, usando a técnica da análise de espalhamento (apêndice A). É claro que para realizar as simulações precisamos dos parâmetros originais c, s e γ, mas constatamos que os resultados só dependem mesmo dos parâmetros reduzidos $\tilde{c}$ e $\tilde{s}$. Assim, todos os resultados apresentados nesta seção foram obtidos com o parâmetro de decaimento $\gamma = 0.05$.

A colônia inicial de replicadores consiste de quatro replicadores colocados inicialmente na vizinhaça de von Neumann de um sítio vazio. A rede é grande o bastante para que efeitos de tamanho finito não apareçam durante a simulação. Esta condição leva a um limite superior para o número de gerações, que no caso foi feito igual a $t = 10^4$. De maneira usual medimos a dependência temporal das seguintes quantidades [21] : (i) número médio de replicadores, $n(t)$; (ii) probabililidade de sobrevivência da colônia de replicadores, $p(t)$; espalhamento, $r^2(t)$. Foram feitas 2×10^5 simulações independentes para cada valor de t, todas com a mesma condição inicial (mesma colônia). A média do número de replicadores por simulação que sobreviveu é dada por $N(t) = n(t)/p(t)$. Como $r^2(t)$ é medido somente para as simulações que sobreviveram, podemos definir a dimensão fractal, d_f, das colônias que sobreviveram num dado instante t como: $N \sim r^{d_f}$.

No ponto crítico esperamos que às quantidades definidas acima obdeçam as seguintes leis de escala [21]

$$n(t) \sim t^{\eta} \tag{3.17}$$

$$p(t) \sim t^{-\delta} \tag{3.18}$$

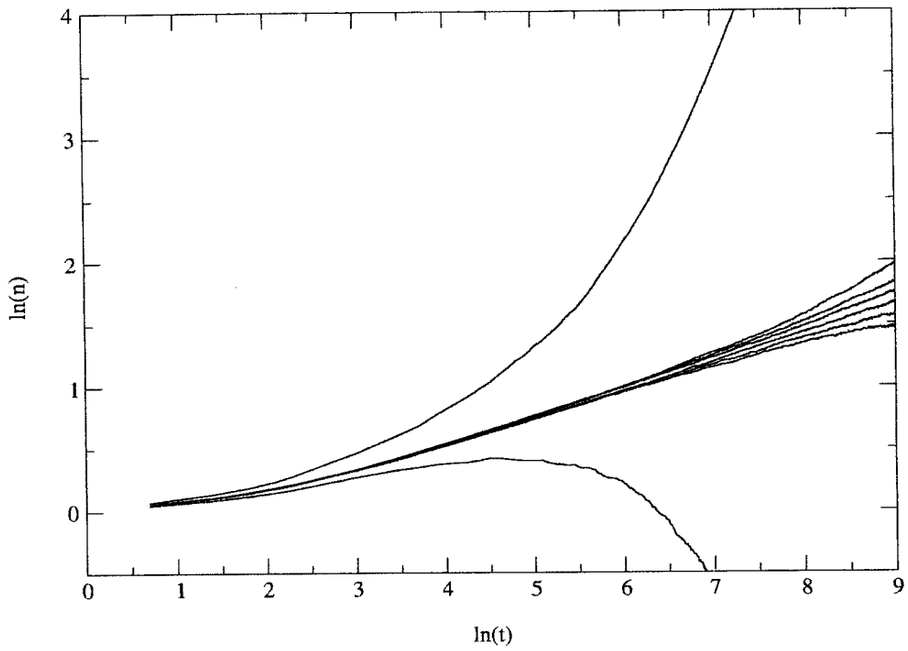


Figura 3.6: Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{c} = 0$ e (de cima para baixo) $\tilde{s} = 1.80, 1.632, 1.630, 1.629, 1.628, 1.627, 1.626$, e 1.52.

$$r^2(t) \sim t^z \tag{3.19}$$

onde η, δ e z são expoentes dinâmicos que podem ser relacionados à dimensão fractal dos aglomerados formados por

$$d_f = 2\frac{\eta + \delta}{z}. \tag{3.20}$$

Em princípio essas leis de escala são válidas para transições contínuas e descontínuas, enquanto que a relação entre os expoentes como a relação de hiperescala [33]

$$\frac{1}{2}dz - \eta = 2\delta \tag{3.21}$$

onde d é a dimensão da rede, no caso $d = 2$, vale somente para transições contínuas. Nas figuras 3.6 e 3.7 mostramos o resultado em escala log-log das grandezas $n(t)$ e $p(t)$ em função de t na região próxima ao ponto crítico para $\tilde{c} = 0$ (replicador maltusiano). A depência de $r^2(t)$ com t não será mostrada porque as curvas próximas ao ponto crítico para diferentes valores de s estão muito próximas e, por isso, não acrescentam nenhuma informação importante. A reta observada para grandes valores de t caracteriza o comportamento crítico, enquanto que

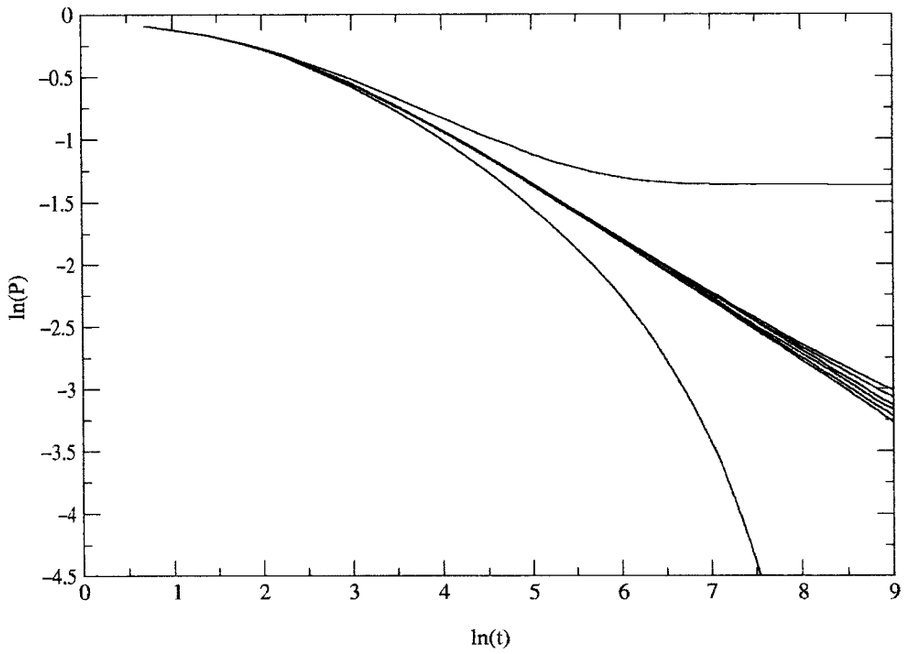


Figura 3.7: O mesmo que a fig. 3.6 mas para $p(t)$.

desvios para cima ou para baixo, indicam respectivamente regimes supercríticos e subcríticos. Um resultado preciso para os expoentes críticos é obtido se considerarmos as derivadas locais das curvas mostradas na figura 3.6. Para $\delta(t)$, a derivada local é definida como [33, 34]:

$$-\delta(t) = \frac{lnp(t)/p(t/5)}{ln5}, \tag{3.22}$$

a qual, para grandes valores de t, se comporta como:

$$\delta(t) \sim \delta + \frac{a}{t} \tag{3.23}$$

onde a é uma constante [35]. Expressões análogas são válidas para $\eta(t)$ e $z(t)$, de modo que os gráficos das derivadas locais como função de $1/t$ nos permitem determinar com precisão os expoentes críticos. Usando este procedimento encontramos $\tilde{s_c} = 1.628(1)$ e $\eta = 0.23(1), \delta = 0.45(1), z = 1.13(1)$. O erro para $\tilde{s_c}$ foi estimado a partir das duas curvas mais próximas do valor de $\tilde{s_c}$ para as quais podemos observar desvios em relação à curva crítica, enquanto que os erros nos expoentes dinâmicos são, como usual, erros estatísticos obtidos a partir do ajuste por uma reta, da derivada local, na região de valores de t grande. Os expoentes

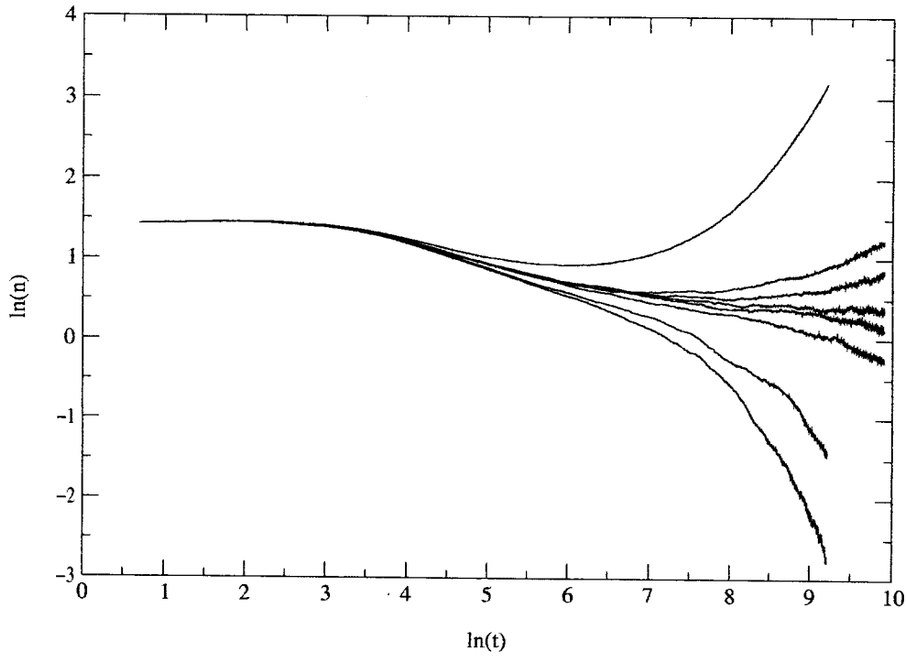


Figura 3.8: Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 0$ e (de cima para baixo) $\tilde{c} = 5.760, 5.712, 5.709, 5.704, 5.702, 5.701, 5.680$ e 5.664.

obtidos têm boa concordância com os encontrados na literatura para o caso da percolação direcionada em 2 dimensões, a saber: $\eta = 0.214$, $\delta = 0.460$ e $z = 1.134$ [33], e satisfazem muito bem à relação de escala 3.21 de forma que esta transição é dita contínua.

Os resultados obtidos usando a análise de espalhamento para o caso extremo, isto é, $\tilde{s} = 0$, que modela uma população de replicadores que se reproduzem via catálise, está mostrado nas figuras 3.8 e 3.9.

Apesar da dependência de $ln[p(t)]$ ser semelhante à observada no limite de $\tilde{c} = 0$, o comportamento de $n(t)$ (veja figura 3.8) é diferente: para o regime supercrítico (isto é, $\tilde{c} > \tilde{c}_c$), $n(t)$ primeiro cresce até atingir um valor máximo, depois decresce até atingir um valor mínimo, por fim começa a crescer monotonicamente novamente. Este comportamento pode ser melhor observado na figura 3.10, que mostra o resultado da análise de espalhamento para $\tilde{s} = 0.2$. Uma análise detalhada dessas figuras, bem como o valor calculado para o expoente η (tabela 3.2), sugere que uma reta horizontal, separando o regime supercrítico do regime subcrítico, implica no anulamento deste expoente no ponto de transição. Para apreciarmos

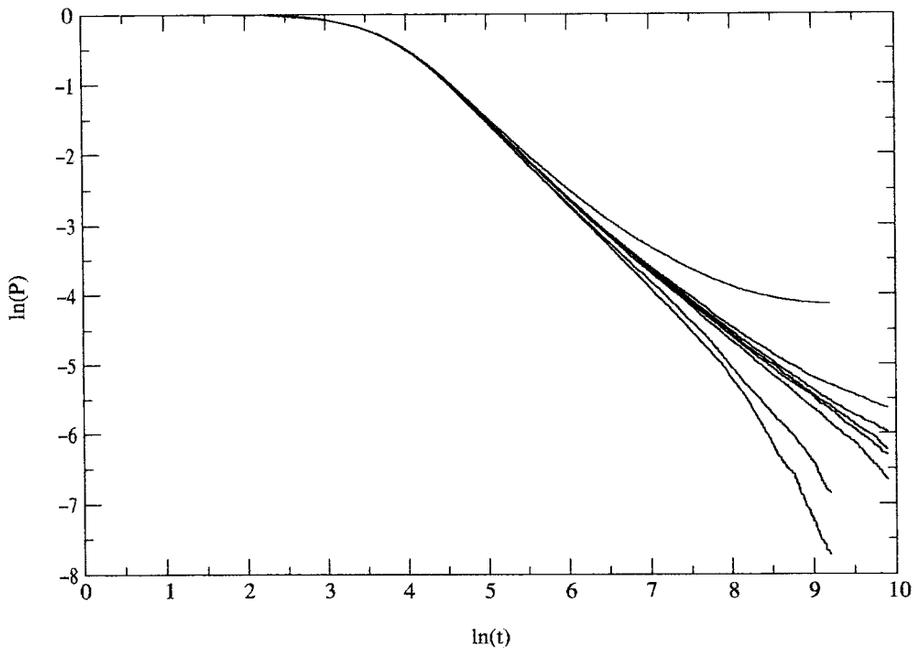


Figura 3.9: O mesmo da fig. 3.8 mas para $p(t)$.

como a dependência temporal de $ln[n(t)]$ no regime supercrítico muda continuamente de um comportamento simples (onde $ln[n(t)]$ cresce monotonicamente) para um comportamento complicado, como o descrito anteriormente para o caso $\tilde{s} = 0$, mostramos nas figuras 3.11 e 3.12 o gráfico log-log de $n(t)$ em função de t para $\tilde{s} = 0.6$ e $\tilde{s} = 1$. Esta mudança qualitativa no comportamento de $ln[n(t)]$ (figuras 3.6 – 3.12) pode ser usada para identificar a ordem da transição de fase fora do equilíbrio, bem como para estimar a localização do ponto tricrítico, a partir da curva onde $ln[n(t)]$ vs t tem um ponto de inflexão (veja fig. 3.11), no caso $\tilde{s}_t = 0.60(4)$ e $\tilde{c}_t = 4.00(2)$.

Na figura 3.13, mostramos o comportamento do parâmetro $n(t)$, para diferentes valores de $\tilde{s}$ (e $\tilde{c}$ acima do valor crítico correspondente), na região de valores de t pequeno, de forma a explicitar o comportamento anteriormente descrito. Como podemos ver na tabela 3.2, os diferentes comportamentos resultam em expoentes η positivos (transição de segunda ordem) e negativos (transição de primeira ordem).

Os expoentes críticos dinâmicos, assim como os pontos críticos foram obtidos via relações de escala (12)-(14) e via análise da derivada local. Exceto para o caso $\tilde{c} = 0$, preferimos não

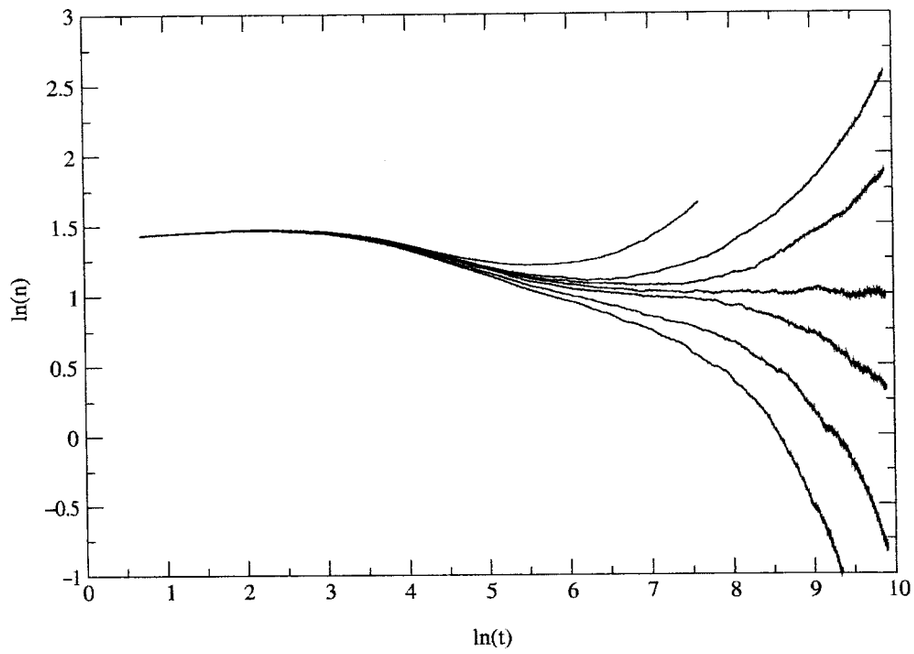


Figura 3.10: Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 0.2$ e (de cima para baixo) $\tilde{c} = 5.20, 5.168, 5.160, 5.152, 5.144, 5.136$ e 5.120.

colocar o erro estatístico obtido na determinação dos expoentes, porque os erros sistemáticos devido, provavelmente, a um comportamento de *crossover* entre pelo menos três classes de universalidade, são muito maiores e a variação observada no valor dos expoentes para a transição contínua se deve, provavelmente, a este fato.

Vale ressaltar que valor dos expoentes dinâmicos é extremamente dependente da localização dos pontos críticos, de modo que uma estimativa precisa necessita simulações longas e um número maior de simulações. Por exemplo, para $\tilde{s} = 1$ temos que: para valores de t pequeno, δ tende para 0.6 e para valores de t grande para $\delta = 0.45$. Este fato já foi mencionado num artigo de Jensen [35], e está associado a transientes no tempo.

Similar ao resultado de campo médio, no processo de contato, a transição de fase observada entre o estado absorvente e o estado ativo é descontínua para pequenos valores de $\tilde{s}$ (expoente η negativo). Existe um ponto tricrítico determinado a partir da mudança de comportamento dos gráficos de $n(t)$, e a partir deste ponto a transição é contínua (expoente η positivo). A relação de hiperescala 3.21 é violada para o regime de transição de primeira or-

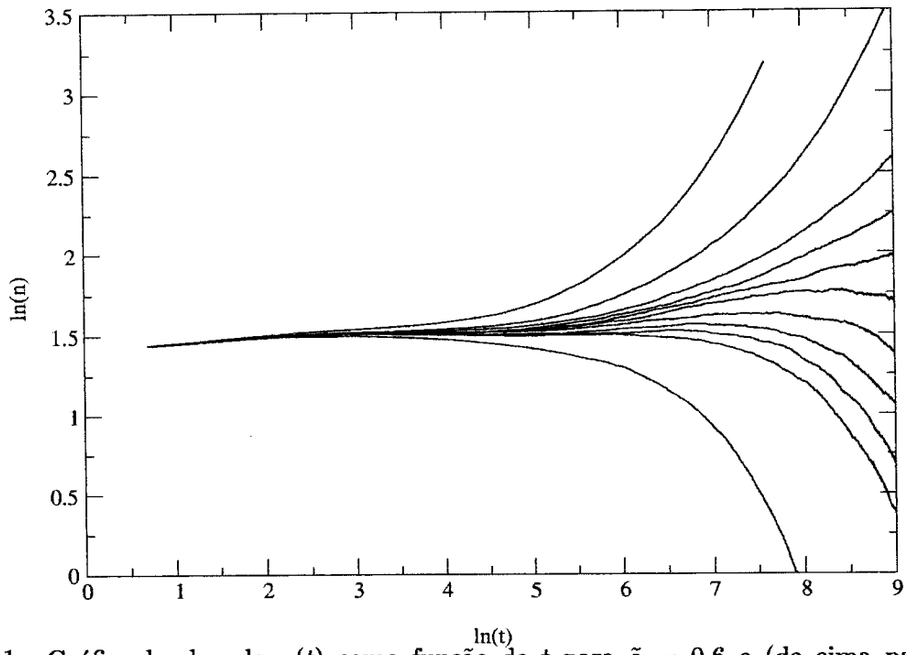


Figura 3.11: Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 0.6$ e (de cima para baixo) $\tilde{c} = 4.080, 4.000, 3.968, 3.960, 3.952, 3.944, 3.936, 3.928, 3.920, 3.912$ e 3.840.

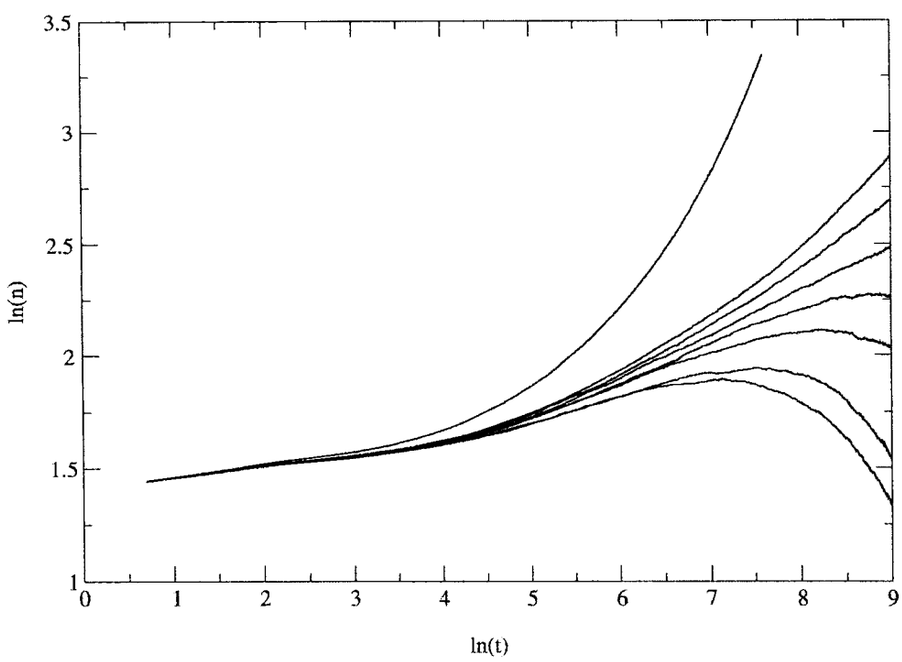


Figura 3.12: Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t para $\tilde{s} = 1.0$ e (de cima para baixo) $\tilde{c} = 2.720, 2.600, 2.592, 2.584, 2.576, 2.568, 2.552$ e 2.544.

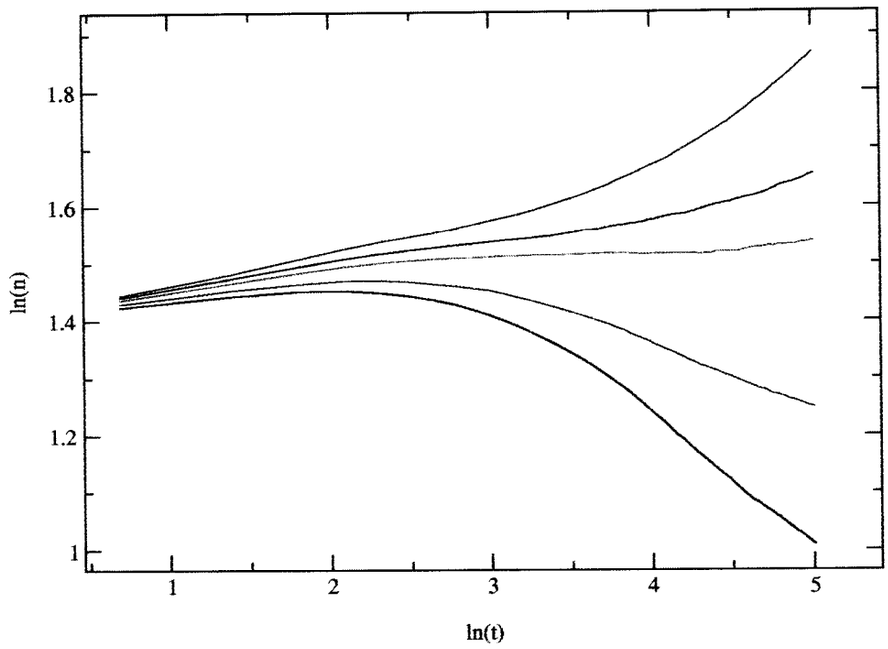


Figura 3.13: Gráfico log-log de $n(t)$ como função de t na região de valores de t pequeno e (de baixo para cima) $\tilde{s} = 0, 0.2, 0.6, 0.8$ e 1. Os valores de $\tilde{c}$, nas diferentes curvas, foram feitos acima do $\tilde{c}_c$.

$\tilde{s}$	$\tilde{c}_c$	η	δ	z
0	5.704 ± 0.005	-0.03	0.96	0.98
0.2	5.152 ± 0.008	-0.004	0.80	1.03
0.6	3.952 ± 0.008	0.14	0.63	1.08
0.8	3.296 ± 0.008	0.22	0.54	1.11
1.0	2.584 ± 0.008	0.20	0.51	1.11
1.2	1.832 ± 0.008	0.25	0.49	1.13
1.4	1.008 ± 0.008	0.23	0.47	1.11
1.628 ± 0.001	0	0.23 ± 0.01	0.45 ± 0.01	1.13 ± 0.01

Tabela 3.2: Expoentes críticos dinâmicos calculados a partir do coeficiente angular da reta no ponto crítico $\tilde{c}_c(s)$.

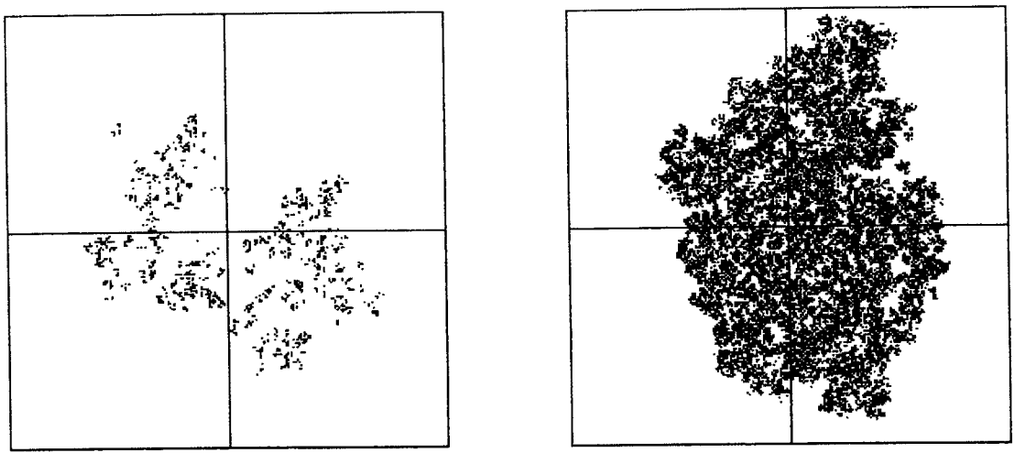


Figura 3.14: Configuração da rede em $t = 10^4$ para as colônias de replicadores (pontos). Os parâmetros são, $\tilde{c} = 0$ e $\tilde{s} = 1.69$ (à esquerda) e $\tilde{s} = 0$ e $\tilde{c} = 5.92$ (à direita). A colônia inicial consiste de 4 replicadores colocados na vizinhança de von Neumann de um sítio vazio no meio de uma rede de dimensão 200×200.

dem ($\tilde{s} < 0.6$) e satisfeita na região de transição de segunda ordem, como esperado. Usando a equação 3.20 e os dados da tabela 3.2, encontramos $d_f \sim d = 2$ na região de pequenos valores de $\tilde{s}$, indicando que, neste caso, os aglomerados de replicadores não são objetos fractais. Em contraste, os aglomerados observados na vizinhança da transição de segunda ordem têm $d_f \sim 1.21$ ($\tilde{c} = 0$). Vale ressaltar que esta é a dimensão fractal calculada a partir dos expoentes da curva crítica.

Na figura 3.14, podemos ver a evolução de uma colônia de replicadores para $\tilde{c} = 0$ e $\tilde{s} = 0$ respectivamente. As distâncias relativas ao ponto crítico são as mesmas nos dois casos e a evolução foi acompanhada até $t = 10^4$. A razão pela qual a colônia de replicadores que se reproduzem de modo sexuado é mais densa que a colônia de replicadores assexuados (maltusianos) é que o número de replicadores por colônia sobrevivente, $N(t) \sim t^{\eta+\delta}$ aumenta com t no primeiro caso ($\eta + \delta \sim 1$) e com $t^{0.7}$ no segundo caso ($\eta + \delta \sim 0.7$), enquanto que o espalhamento da colônia inicial no tempo em relação ao centro de massa, medida pelo parâmetro z é o mesmo nos dois casos ($z \sim 1$). Os valores de $\tilde{c}$ e $\tilde{s}$ utilizados estão acima dos valores críticos e a figura mostrada não representa a solução de equilíbrio ($t \to \infty$), de modo que, não é correto associar a dimensão fractal calculada anteriormente a estas figuras.

Finalmente, na figura 3.15, mostramos o diagrama de fase obtido no limite de processo de contato. Podemos observar que, neste caso, temos somente duas fases: a absorvente (E), caracterizada pelo anulamento do parâmetro $p(t)$ quando $t \to \infty$; e a fase (EA), onde a fase ativa e a fase absorvente podem ocorrer com probabilidades P_∞ e $1 - P_\infty$, (figuras 3.7 e 3.9) respectivamente, já que $P_\infty < 1$, de modo que existe sempre uma probabilidade finita de extinção (P_∞ depende do número e da localização da colônia inicial de replicadores). Estes resultados contradizem o que encontramos na análise de campo médio, onde o ponto fixo associado à fase absorvente era instável para $\tilde{s} > 1$, de modo que, mesmo se começássemos como uma colônia próxima à extinção, a população de replicadores nunca morreria. Como mencionado anteriormente, a razão para esta discrepância se deve ao fato de que, na análise de campo médio, estamos considerando, de fato, uma população infinita, de maneira que este resultado falha se considerarmos as flutuações estocásticas que levam uma população pequena à extinção. Vale ainda ressaltar que, na região onde a transição é de primeira ordem ($\tilde{s} = 0$), a probabilidade de sobrevivência de uma colônia pequena de replicadores é ordem de magnitude menor que na região onde a transição é de segunda ordem $\tilde{c} = 0$ (veja figs. 3.7 e 3.9).

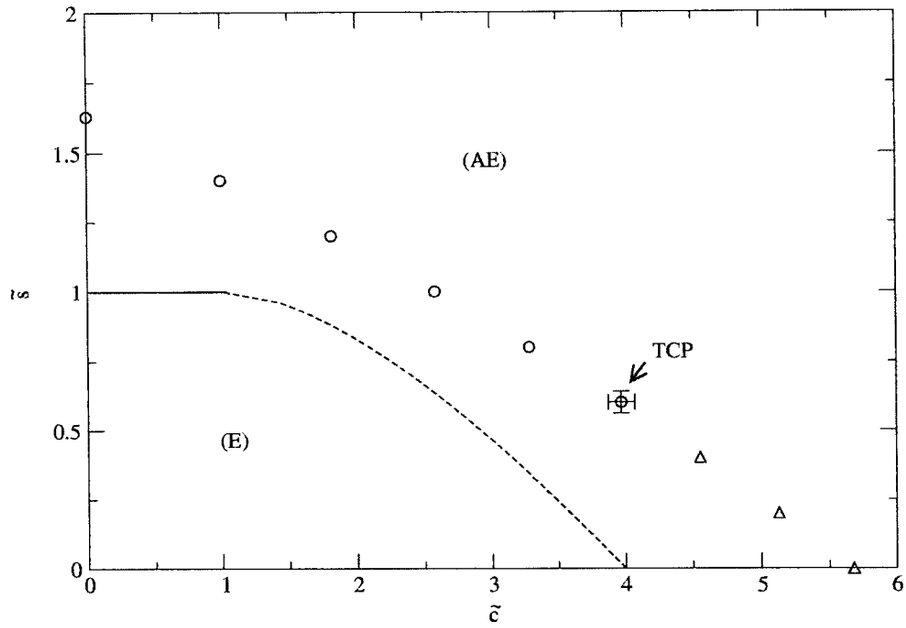


Figura 3.15: Diagrama de fase no plano $(\tilde{c}, \tilde{s})$ para o processo de contato. As transições contínuas e descontínuas são representadas pelos símbolos ○ e △, respectivamente. A barra de erro representa a incerteza na determinação do ponto tricrítico (TCP), enquanto que, para os outros pontos, o erro é menor que o tamanho dos símbolos de maneira que não foram mostrados. Comparativamente, apresentamos o diagrama de fase obtido via aproximação de campo médio, onde a linha sólida representa a transição contínua e a tracejada a transição descontínua.

3.2 Reações Auto-Catalíticas em Cadeias (1D)

A fim de completarmos a análise feita para o modelo de replicadores em duas dimensões (2D), construímos um modelo semelhante em uma dimensão (1D) e analisamos seu comportamento via campo médio e simulação. Da mesma maneira que no caso definido em 2D, um determinado sítio pode assumir dois valores: (0) se o sítio estiver vazio e (1) se o sítio estiver ocupado, de modo que três processos podem ocorrer (ver figura 3.16), a saber:

(A) *decaimento*: se o sítio estiver ocupado, ele poderá decair com probabilidade $\gamma \leq 1$;

(B) *replicação espontânea*: se o sítio estiver vazio, ele poderá tornar-se ocupado com probabilidade s se pelo menos um de seus vizinhos (L, O) estiver ocupado.

(C) *replicação catalisada*: se o sítio estiver vazio, ele poderá tornar-se ocupado com probabilidade c se tivermos pelo menos um par de vizinhos adjacentes ocupados, no caso (L, VL) ou (O, VO).

O resultado obtido na aproximação de campo médio para a densidade de replicadores é a mesma do obtido para o problema bidimensional, a menos de uma redefinição nos parâmetros $\tilde{c}$ e $\tilde{s}$, a saber:

$$\begin{aligned} \tilde{c} &= 2c/\gamma \\ \tilde{s} &= 2s/\gamma. \end{aligned} \tag{3.24}$$

de modo que o diagrama de fases, bem como a análise feita na seção anterior sobre a estabilidade e o comportamento das soluções, ficam inalterados.

3.2.1 Caracterização da Transição via Análise de Espalhamento

A transição entre as fases absorvente ($\rho = 0$) e ativa ($\rho > 0$) foi caracterizada usando a técnica da análise de espalhamento de Grassberger [21, 22], como no caso anterior. Para o problema em questão, a evolução temporal do sistema foi acompanhada desde seu estado inicial, $t = 0$, até $t = 10^4$, para valores fixos de $\tilde{c}$ e $\tilde{s}$. Foram feitas 10^5 simulações para cada escolha do par de parâmetros reduzidos, sempre mantendo $\gamma = 0.05$ fixo.

Na figura 3.17 apresentamos uma análise da derivada local do expoente δ, no caso da reprodução maltusiana. O expoente δ pode ser estimado com precisão a partir da equação

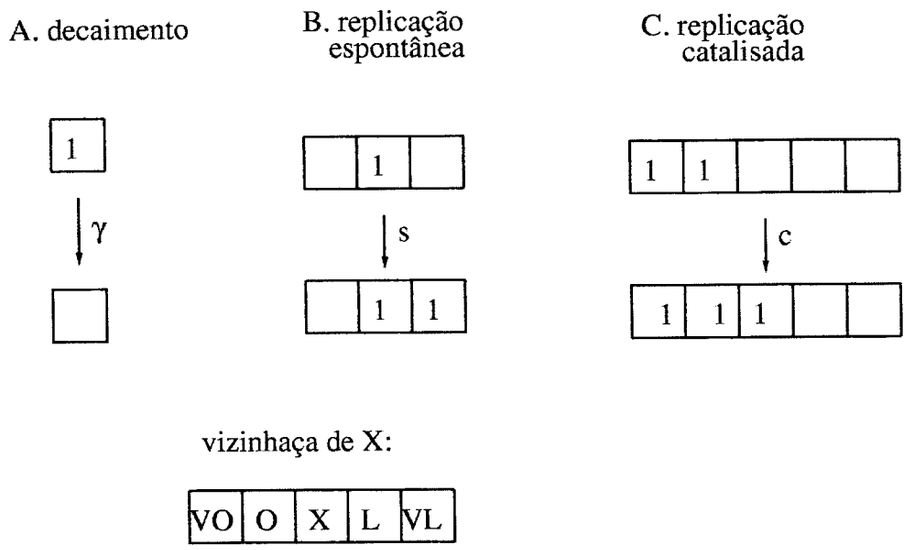


Figura 3.16: Exemplo de transições possíveis de acordo com os processos (A), (B) e (C) descritos no texto. Os parâmetros c e s são escolhidos de forma a satisfazer $2c + 2s \leq 1$, garantindo assim que a probabilidade total de que um determinado sítio vazio seja ocupado, dada a sua vizinhança, seja menor que 1.

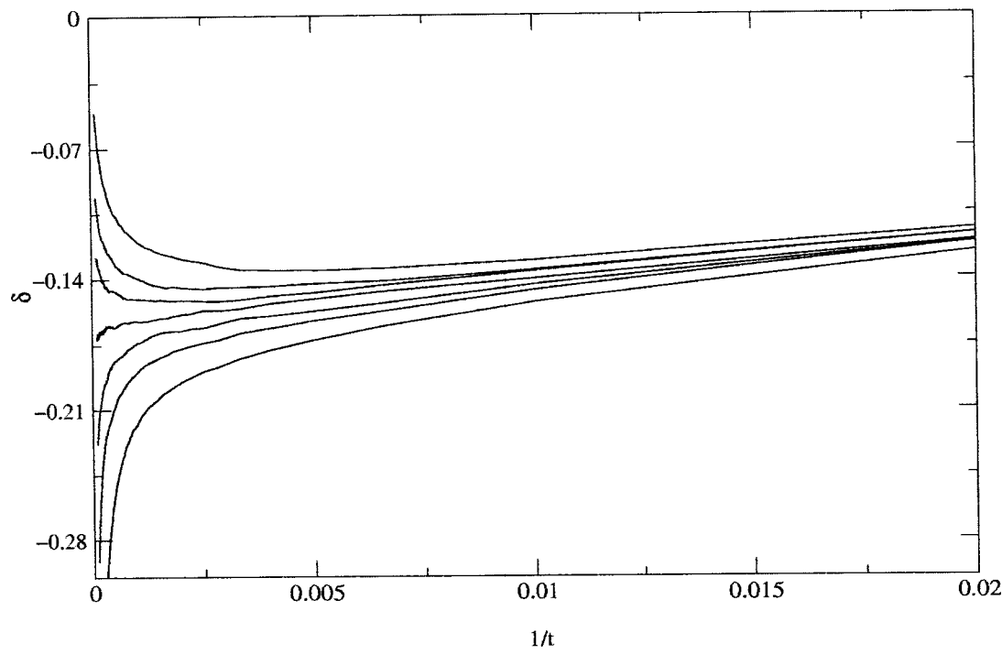


Figura 3.17: Gráfico de $\delta(t)$ versus $1/t$ para $\tilde{c} = 0$ e (de cima para baixo) $\tilde{s} = 3.24, 3.2, 3.18, 3.16, 3.14, 3.12$ e 3.08. Foram feitas 10^5 simulações para cada valor de t.

3.23. Expressões similares podem ser derivadas para os demais expoentes $z(t)$ e $\eta(t)$ e os resultados são mostrados nas figuras 3.18 e 3.19. Usando este procedimento, podemos construir o diagrama de fase mostrado na figura 3.23 e determinar os valores dos expoentes dinâmicos $\eta = 0.304(1)$, $\delta = 0.16(2)$ e $z = 1.25(1)$.

Os resultados obtidos mostram que o modelo considerado pertence à classe de universalidade da percolação direcionada em $(1+1)$ dimensões, isto é, 1 dimensão espacial e 1 dimensão temporal, cujos expoentes encontrados na literatura são: $\eta = 0.314(3)$, $\delta = 0.1597(3)$ e $z = 1.266(7)$ [35]. Em particular, não encontramos nenhuma evidência de transição de fase de primeira ordem, já que nos casos extremos, $\tilde{c} = 0$ e $\tilde{s} = 0$, o estado absorvente e o estado ativo estão separados por transição de segunda ordem. Lembramos que o mesmo não acontece no problema em duas dimensões, que apresenta transição de primeira ou de segunda ordem, dependendo do valor do parâmetro $\tilde{c}$.

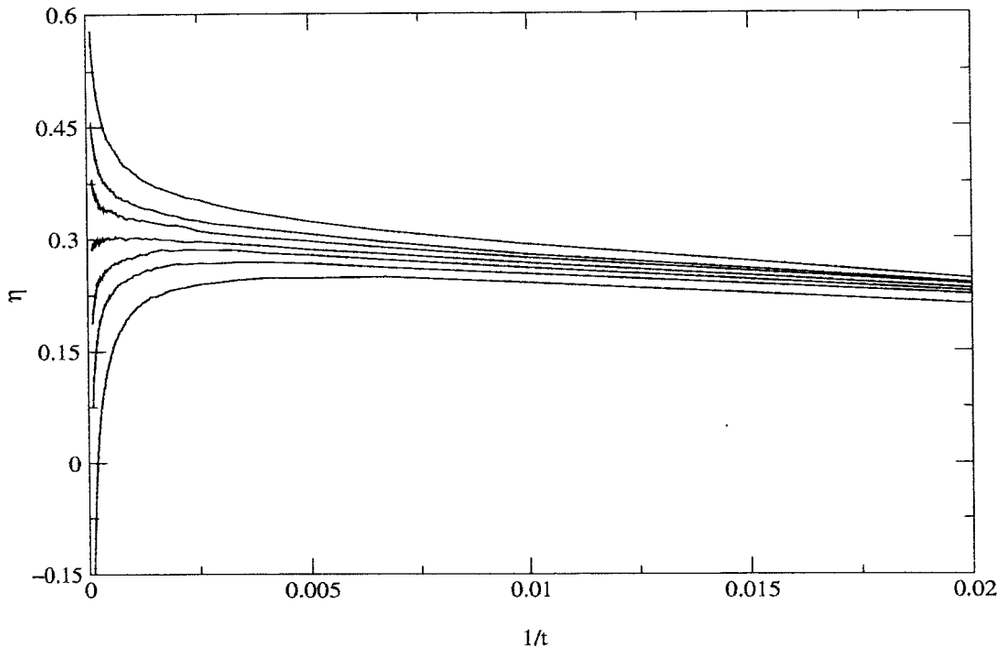


Figura 3.18: O mesmo da figura 3.17 para $\eta(t)$.

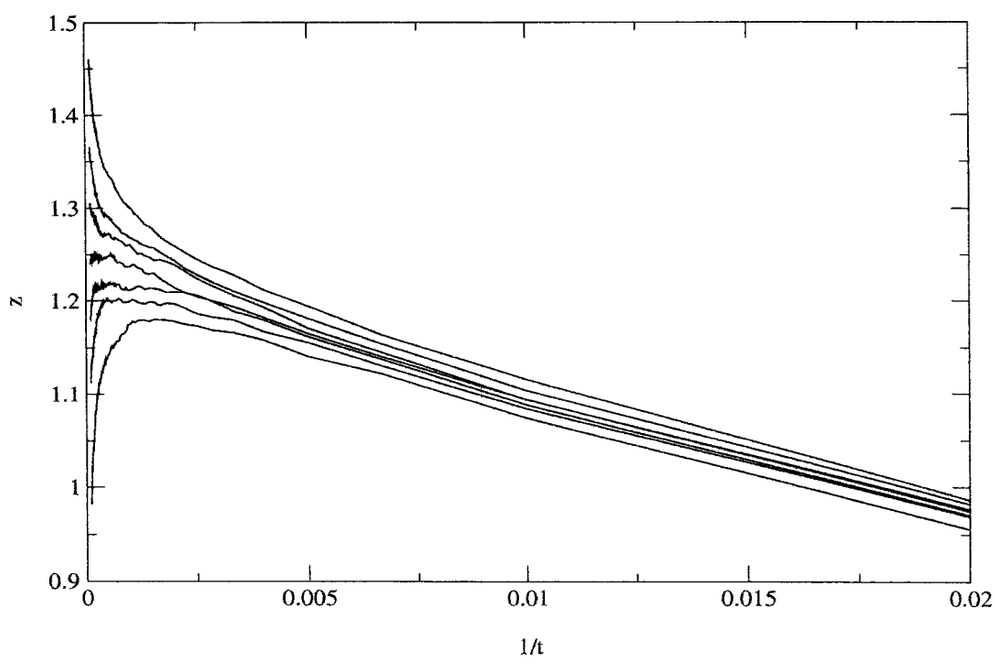


Figura 3.19: O mesmo da figura 3.18 para $z(t)$

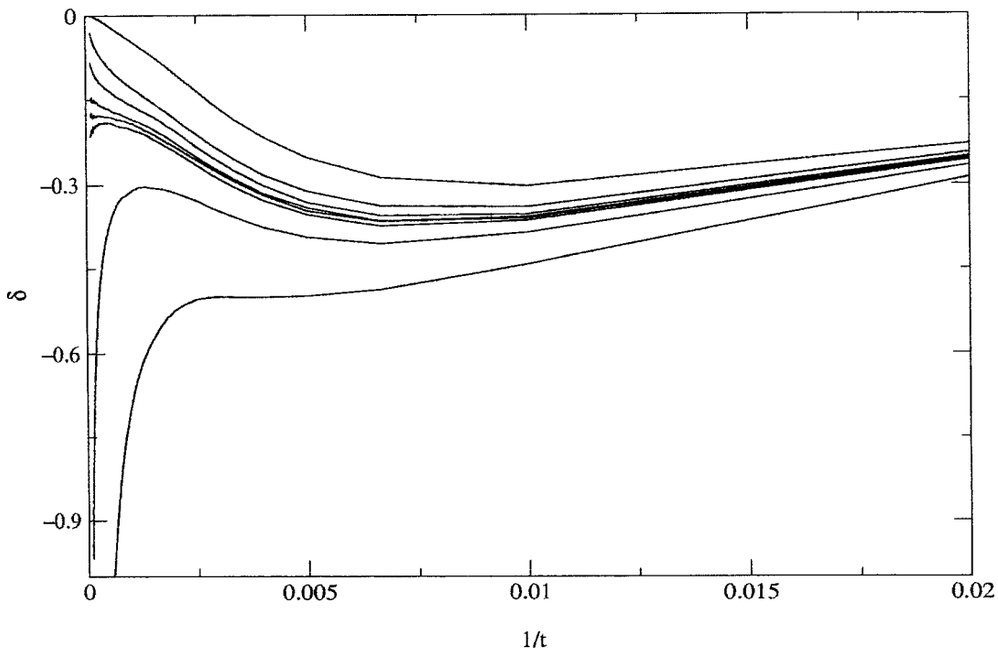


Figura 3.20: Gráfico de $\delta(t)$ versus $1/t$ para $\tilde{s} = 0$ e (de cima para baixo) $\tilde{c} = 7.6, 7.2, 7.1, 7.04, 7.02, 7, 6.8$ e 6.4. Foram feitas 10^5 simulações para cada valor de t.

Nas figuras 3.20, 3.21 e 3.22 podemos observar o comportamento das derivadas locais $\delta(t)$, $\eta(t)$ e $z(t)$ para $\tilde{s} = 0$. Apesar do comportamento ser diferente do observado para o caso $\tilde{c} = 0$, ilustrado nas figuras 3.17, 3.18 e 3.19, os expoentes dinâmicos são os mesmos.

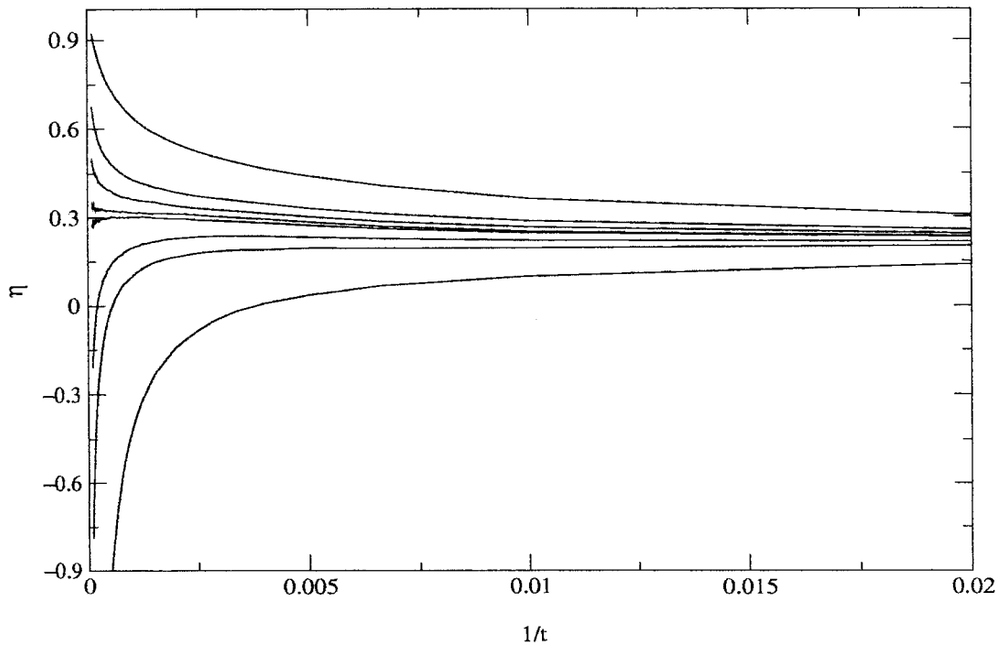


Figura 3.21: O mesmo da figura 3.20 para $\eta(t)$.

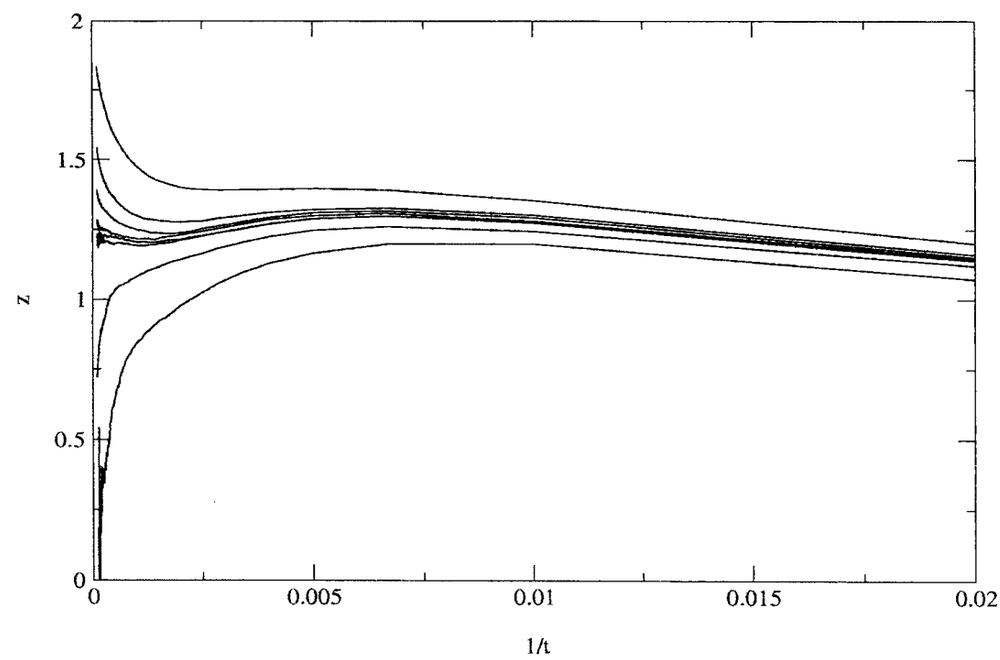


Figura 3.22: O mesmo da figura 3.20 para $z(t)$.

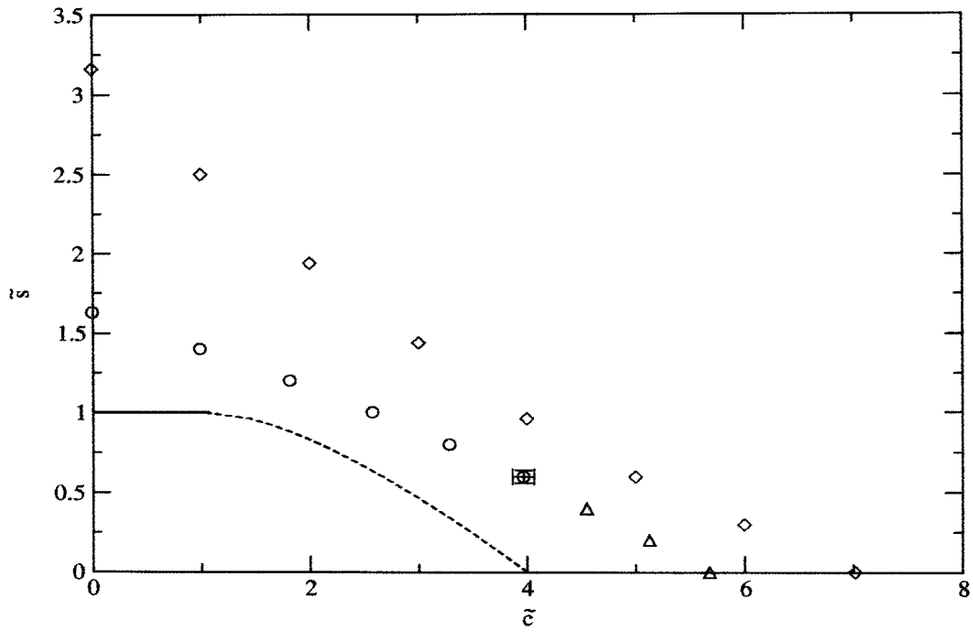


Figura 3.23: Comparação dos diagramas de fase obtidos pela aproximação de campo médio e por simulação. Em preto temos o resultado obtido via campo médio, em azul o obtido via simulação para o caso $2D$ e em vermelho o obtido por simulação para o caso $1D$. Vale ressaltar que, os parâmetros $\tilde{s}$ e $\tilde{c}$ têm definições diferentes, em uma e duas dimensões.

O diagrama de fases para o problema unidimensional pode ser visto na figura 3.23, onde são apresentados também os resultados obtidos para o caso bidimensional e o resultado de campo médio. Podemos observar que o resultado obtido por simulação se aproxima ao obtido por campo médio quando aumentamos a dimensão ($1D \rightarrow 2D$) da rede, o que é de certa forma esperado pois a análise de campo médio torna-se exata em redes de dimensão infinita.

3.3 Discussão

As condições necessárias para a persistência de pequenas colônias de moléculas capazes de se replicarem foram analisadas nos casos limites de difusão infinita (campo médio) e sem difusão (processo de contato). Apesar de o caso mais realístico corresponder àquele em que as moléculas podem difundir de maneira aleatória na rede, a expectativa é que as características comuns aos casos limites considerados apareçam quando introduzimos o processo de difusão.

Motivados pelas teorias modernas para origem da vida, que sugerem um cenário de reações químicas com difusão controlada, que acontecem em superfícies absorventes, consideramos uma rede em 2 dimensões onde cada reagente pode ocupar um sítio da rede. Como um modelo de replicador, consideramos o hiperciclo de um membro, de modo que pudemos incorporar o processo de replicação espontânea (1.1) e replicação catalizada (1.3) , as quais são proporcionais a s e c, respectivamente. Este deve ser um primeiro passo antes de considerarmos a competição entre replicadores com diferentes taxas de replicação [6, 36] e/ou mecanismos de replicação [7, 14], visto que os resultados obtidos levam a um limitante inferior para as taxas de replicação consideradas. Este limitante pode ser visto no diagrama de fase mostrado na figura 3.23 e corresponde à transição de fase que separa as regiões de densidade de replicadores nula (fase absorvente) e não-nula (fase ativa). A existência de uma transição de fase coloca uma dificuldade adicional no cenário de emergência da vida, já que impõe valores mínimos para as taxas de replicação consideradas. Portanto, novos elementos devem ser adicionados ao problema (por exemplo, o processo de difusão), afim de evitarmos essas transições, e, somente então, poderemos considerar a seleção natural e replicações imperfeitas.

Podemos ainda fazer algumas observações sobre a aparente similaridade entre os modelos de reações auto-catalíticas introduzidos por Schlögl [37] e o modelo de replicador apresentado por nós. Os modelos de Schlögl são caracterizados pelas reações químicas:

$$X \rightleftarrows 2X, \qquad X \rightleftarrows 0 \tag{3.25}$$

para o modelo I, e

$$2X \rightleftarrows 3X, \qquad X \rightleftarrows 0 \tag{3.26}$$

para o modelo II, de modo que as versões irreversíveis dos modelos de Schlögl são recuperadas, pelo nosso modelo de replicador, quando o reatante E é eliminado nas equações 1.1 e 1.3, e a existência de células vazias que contêm todo o material necessário para a replicação não é mais

obrigatória. Aparentemente, esta diferença entre os dois modelos não se mostra importante no caso dos replicadores maltusianos ($c = 0$), já que estes, têm o mesmo comportamento crítico observado no primeiro modelo de Schlögl, a saber uma transição de fase de segunda ordem que está dentro da classe de universalidade da percolação direcionada em $(d + 1)$ dimensões [38] (o resultado de campo médio é obtido para $d \geq 4$). A comparação entre o segundo modelo de Schlögl e os replicadores catalíticos ($s = 0$) é mais complicada. A análise de campo médio do segundo modelo de Schlögl prevê uma transição de primeira ordem [37], enquanto que os resultados de simulação indicam uma transição de segunda ordem para $d < 4$, a qual está na mesma classe de universalidade do primeiro modelo de Schlögl [39]. Nossos resultados para o modelo de replicadores do tipo catalítico ($s = 0$) mostram que uma transição de segunda ordem, dentro da classe de universalidade da percolação direcionada, acontece para $d = 1$. Para dimensões maiores ($d \geq 2$) esta transição se torna descontínua. Porém, devemos lembrar que, nos resultados obtidos para o segundo modelo de Schlögl [39], considera-se o processo de difusão e permite-se que uma célula seja ocupada por duas moléculas, de modo que a comparação entre este modelo e o proposto para o caso de replicação catalisada ($s = 0$) não é apropriado. De qualquer modo, em nossa opinião, o modelo de replicador do tipo hiperciclo não deve ser visto como um variante dos modelos de Schlögl, mas como um modelo bem estabelecido para a evolução química [6, 7, 14], que, até agora, só tinha sido estudada no limite de difusão infinita ou aproximação de campo médio.

Nossos resultados mostram que a análise de campo médio se mostra inadequada para o estudo da origem da vida e sugere como um método alternativo, o formalismo estocástico do método Monte Carlo dinâmico (análise de Grassberger e La Torre), que foi capaz de identificar os pontos críticos e expoentes dinâmicos associados a eles, bem como a ordem da transição.

Capítulo 4

Competição entre Replicadores

No capítulo anterior, estudamos a estabilidade de populações de replicadores e identificamos as condições necessárias, como concentração inicial e taxa de replicação, para que os primeiros replicadores pudessem formar colônias estáveis. Neste capítulo, vamos tratar do problema da competição entre replicadores com taxas de replicação diferentes ou diferentes formas de replicação (sexuada ou asexuada). Em particular, vamos considerar os dois tipos de replicadores mais importantes, maltusiano e hipercíclico, sendo que neste último vamos permitir apenas replicação catalisada, ou seja, a reprodução é obrigatoriamente sexuada.

Para facilitar nossa análise vamos modificar as definições dos processos básicos de transformação de estados (regras do autômato) de forma a facilitar o estudo do espaço de parâmetros. Naturalmente, como veremos a seguir, essas modificações não alteram qualitativamente os resultados obtidos no capítulo anterior. Em particular vamos utilizar o esquema de Boerlijst & Hogeweg [16] em que uma célula vazia apresenta uma probabilidade proporcional ao parâmetro k de permanecer vazia (note que k pode tomar qualquer valor positivo). As outras regras são descritas a seguir.

(i) *Decaimento*: um determinada célula ocupada pode decair (isto é, tornar-se vazia) com probabilidade $\gamma \in [0, 1]$, independentemente do tipo de replicador que a esteja ocupando.

(ii) *Replicação direta*: Uma determinada célula vazia pode ser ocupada por um dos replicadores em sua vizinhança de von Newman, isto é, as quatro células vizinhas nas posições Norte (N), Sul (S), Leste (L) e Oeste (O). Em geral, cada um desses replicadores $i = N$, S, L e O tem uma taxa de replicação diferente, $s(i)$, de modo que o

resultado depende do número e do tipo de replicadores que ocupam a vizinhança da célula em questão. Essa é forma de replicação dos replicadores maltusianos.

(iii) *Replicação catalisada*: a probabilidade de que um replicador na vizinhança de von Newman de uma célula vazia se replique, ocupando então aquela célula, é proporcional ao parâmetro $c(i,j)$ com $i,j = N,S,L,O$, que caracteriza o quanto o replicador na posição j auxilia na replicação do replicador na posição i. Observe que em geral $c(i,j) \neq c(j,i)$ e que esses parâmetros podem tomar quaisquer valores positivos. Como mencionado, vamos considerar que os replicadores hipercíclicos reproduzem-se apenas via replicação catalisada.

Inicialmente vamos utilizar uma abordagem de campo médio a fim de obter os resultados clássicos conhecidos sobre competição entre replicadores em um meio perfeitamente homogêneo (mantido artificialmente através de um misturador, por exemplo) [6, 14]. Na seqüência vamos apresentar os resultados obtidos com as simulações em uma rede onde os replicadores são mantidos fixos em suas posições.

4.1 Campo Médio

Na aproximação de campo médio a população é suposta infinita de modo que as concentrações dos diferentes tipos de moléculas bem como das células vazias são descritas por variáveis contínuas determinadas por equações diferenciais determinísticas. Para simplificar essa análise de campo médio, vamos supor que uma célula vazia possa ser ocupada por qualquer replicador da rede e não apenas por seus vizinhos. Da mesma forma, vamos supor que um replicador hipercíclico possa ser catalizado por qualquer outro da rede, não necessariamente em sua vizinhança. Embora a geometria local seja totalmente perdida nessa formulação, os resultados são idênticos aos obtidos quando se considera a vizinhança explicitamente (como fizemos no capítulo 3), exceto por uma re-escala nos parâmetros que determinam as taxas de replicação. Vamos primeiramente verificar se a formulação baseada na versão do autômato celular de Boerlijst & Hogeweg [16] não modifica qualitativamente os resultados anteriores. Para isso vamos considerar apenas um tipo de replicador (maltusiano ou hipercíclico) no sistema. Na seqüência então vamos considerar a competição entre diferentes replicadores.

4.1.1 Replicador Maltusiano

Segundo as regras especificadas acima as concentrações de células vazias $e(t)$ e de replicadores $n(t)$ obedecem às equações

$$\frac{de}{dt} = \left(\frac{k}{Z_m} - 1\right) e(t) + \gamma n(t) \tag{4.1}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{sn(t)}{Z_m} e(t) - \gamma n(t) \tag{4.2}$$

onde $Z_m = k + sn(t)$ é um fator de normalização determinado pela condição $e(t) + n(t) = 1$ para todo t. Lembramos que o parâmetro k é proporcional à probabilidade de que uma célula vazia permaneça vazia e o parâmetro s é proporcional à probabilidade de que um replicador ocupe uma célula vazia. A vantagem dessa formulação é que os parâmetros k e s podem, em princípio, tomar quaisquer valores positivos. A solução estacionária com $n > 0$ é

$$n = \frac{1}{\tilde{s}(1+\gamma)} (\tilde{s} - 1) \tag{4.3}$$

onde $\tilde{s} = s/(k\gamma)$. Portanto, n anula-se de maneira contínua à medida que $\tilde{s}$ tende a 1 pela direita.

4.1.2 Replicador Hipercíclico

Neste caso, a replicação ocorre apenas se houver outro replicador nas proximidades de modo que as concentrações satisfazem as equações

$$\frac{de}{dt} = \left(\frac{k}{Z_h} - 1\right) e(t) + \gamma n(t) \tag{4.4}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{cn^2(t)}{Z_h} e(t) - \gamma n(t) \tag{4.5}$$

onde $Z_h = k + cn^2(t)$ garante que a densidade total $e(t) + n(t)$ permanece constante. Além da solução $n = 0$, a outra solução de equilíbrio é dada pela solução da equação quadrática

$$(1+\gamma)\tilde{c}n^2 - \tilde{c}n + 1 = 0 \tag{4.6}$$

onde $\tilde{c} = c/(k\gamma)$. Essa solução aparece de forma descontínua em $\tilde{c} = 4(1+\gamma)$. Abaixo desse valor de $\tilde{c}$ a única solução é $n = 0$ que, aliás, é estável para qualquer valor de $\tilde{c}$.

Observemos que tanto neste caso como no anterior (replicador maltusiano) as soluções de regime estacionário tornam-se idênticas às do capítulo 3 se tomarmos os limites $k \to \infty$ e $\gamma \to 0$ tal que o produto $\gamma' = k\gamma$ permaneça finito. Com essa observação podemos passar ao estudo da competição entre replicadores.

4.1.3 Replicador Maltusiano *vs* Replicador Maltusiano

Sejam n_1 e n_2 as concentrações de replicadores maltusianos cujas probabilidades de replicação são proporcionais aos parâmetros s_1 e s_2 respectivamente. As equações de evolução são

$$\frac{de}{dt} = \left(\frac{k}{Z_{mm}} - 1\right) e(t) + \gamma\left(n_1(t) + n_2(t)\right) \tag{4.7}$$

$$\frac{dn_1}{dt} = \frac{s_1 n_1(t)}{Z_{mm}} e(t) - \gamma n_1(t) \tag{4.8}$$

$$\frac{dn_2}{dt} = \frac{s_2 n_2(t)}{Z_{mm}} e(t) - \gamma n_2(t) \tag{4.9}$$

onde $Z_{mm} = k + s_1 n_1(t) + s_2 n_2(t)$ é um fator de normalização determinado pela condição $e(t)+n_1(t)+n_2(t) = 1$ para todo t. A análise do estado estacionário mostra que é impossível uma solução em que ambos n_1 e n_2 sejam positivos, de modo que apenas um tipo de replicador deve dominar a população, ou seja, não ocorre coexistência entre os diferentes tipos de replicadores. A determinação de qual replicador domina envolve a análise de estabilidade das soluções estacionárias: $n_1 = 0$, $n_2 = (\tilde{s}_2-1)/(\tilde{s}_2(1+\gamma))$ e $n_2 = 0$, $n_1 = (\tilde{s}_1-1)/(\tilde{s}_1(1+\gamma))$, onde $\tilde{s}_i = s_i/\gamma'$. (Lembremos que $\gamma' = k\gamma$ no limite $k \to \infty$ e $\gamma \to 0$.)

A análise de estabilidade é feita eliminando-se $e(t)$ em favor de $n_1(t)$ e $n_2(t)$ de modo que ficamos com apenas duas equações

$$\frac{dn_1}{dt} = n_1 f_1\left(n_1(t), n_2(t)\right) \tag{4.10}$$

$$\frac{dn_2}{dt} = n_2 f_2\left(n_1(t), n_2(t)\right) \tag{4.11}$$

para escolha apropriada das funções f_1 e f_2. Expandindo essas funcões em torno de uma solução de equilíbrio, obtemos que a condição de estabilidade dessa solução é dada pela condição de que os dois autovalores da matriz 2×2 de elementos $a_{ij} \equiv \delta_{ij} f_i + n_i \partial f_i/\partial n_j$, $i, j = 1, 2$ sejam negativos. Explicitamente, os autovalores λ são soluções da equação quadrática

$$\left(\lambda - f_1 - n_1\frac{\partial f_1}{\partial n_1}\right)\left(\lambda - f_2 - n_2\frac{\partial f_2}{\partial n_2}\right) - n_1 n_2 \frac{\partial f_1}{\partial n_2}\frac{\partial f_2}{\partial n_1} = 0. \tag{4.12}$$

O problema em que estamos interessados é se um replicador, digamos do tipo 1, pode invadir outra população de replicadores, digamos do tipo 2, ou, em outras palavras, se a solução de equilíbrio dos replicadores do tipo 2 (isto é, $n_1 = 0$ e $n_2 > 0$) é instável à presença dos replicadores do tipo 1. Isso simplifica enormemente a análise pois sempre teremos n_1 ou n_2 igual a zero de modo que os autovalores são:

$$\lambda_a^2 = f_1(0, n_2) \tag{4.13}$$

$$\lambda_b^2 = f_2(0, n_2) + n_2 \frac{\partial f_2}{\partial n_2}(0, n_2) \tag{4.14}$$

no caso em que o replicador invasor é do tipo 1 e o replicador residente é do tipo 2, e

$$\lambda_a^1 = f_2(n_1, 0) \tag{4.15}$$

$$\lambda_b^1 = f_1(n_1, 0) + n_1 \frac{\partial f_1}{\partial n_1}(n_1, 0) \tag{4.16}$$

no caso em que o replicador invasor é do tipo 2 e o replicador residente é do tipo 1. Ainda, apenas o autovalor λ_a (o índice superior refere-se ao replicador residente) é relevante para o nosso estudo de estabilidade frente a replicadores invasores, já que o autovalor λ_b é função apenas de grandezas associadas ao replicador residente e mede de fato a estabilidade frente ao vácuo (rede vazia).

Efetuando esse procedimento para o caso de replicadores maltusianos (note que a formulação acima é geral) obtemos

$$\lambda_a^2 = \gamma \left(\frac{\tilde{s}_1}{\tilde{s}_2} - 1 \right) \tag{4.17}$$

e

$$\lambda_a^1 = \gamma \left(\frac{\tilde{s}_2}{\tilde{s}_1} - 1 \right). \tag{4.18}$$

Daí o replicador 1 invade uma população de replicadores 2 se $\lambda_a^2 > 0$ ou $\tilde{s}_1 > \tilde{s}_2$ e o replicador 2 invade uma população de replicadores 1 se $\lambda_a^1 > 0$ ou $\tilde{s}_2 > \tilde{s}_1$. Como conseqüência temos que, no caso de replicadores maltusianos, existe sempre um condição que permite a um replicador mutante invadir uma comunidade de outros replicadores. A condição é simplesmente que sua taxa de replicação seja maior que a da população residente. Neste caso, podemos dizer que o sistema evolui monotonicamente de forma a se tornar melhor adaptado (maior razão s_i/γ') o que é basicamente o princípio de Darwin. Como os replicadores se replicam de maneira independente, competindo por recursos (no caso espaço), a única função relevante é a replicação, de modo que a espécie que se replica mais rápido (já que a taxa de decaimento para as duas espécies é a mesma), consegue dominar a população. Este tipo de evolução é, geralmente, estudado como um processo de otimização.

4.1.4 Replicador Maltusiano *vs* Replicador Hipercíclico

Sejam n_1 a concentração de replicadores maltusianos com parâmetro de replicação s e n_2 a concentração de replicadores hipercíclicos com parâmetro de replicação c. As equações de evolução são

$$\frac{de}{dt} = \left(\frac{k}{Z_{hm}} - 1 \right) e(t) + \gamma \left(n_1(t) + n_2(t) \right) \tag{4.19}$$

$$\frac{dn_1}{dt} = \frac{sn_1(t)}{Z_{hm}}\, e(t) - \gamma n_1(t) \tag{4.20}$$

$$\frac{dn_2}{dt} = \frac{cn_2^2(t)}{Z_{hm}}\, e(t) - \gamma n_2(t) \tag{4.21}$$

onde $Z_{hm} = k + sn_1(t) + cn_2^2(t)$ é um fator de normalização determinado pela condição $e(t) + n_1(t) + n_2(t) = 1$ para todo t. Usando o procedimento descrito na subseção anterior encontramos que o replicador 1 (maltusiano) pode invadir a população de replicadores 2 (hipercíclicos) se

$$\tilde{c} < \frac{\tilde{s}^2}{\tilde{s} - 1}. \tag{4.22}$$

Entretanto, o replicador 2 (hipercíclico) jamais pode invadir uma população de replicadores 1 (maltusianos) pois $\lambda_a^1 = -\gamma < 0$. Esses resultados são extremamente importantes pois mostram que replicadores mais complexos (os hipercíclicos) não podem ter surgido como mutações de replicadores mais simples e que comunidades estabelecidas de replicadores hipercíclicos podem ser invadidas por replicadores maltusianos. Como mencionado no capítulo 1, as propostas para explicar o surgimento de replicadores hipercíclicos e para estabilizar comunidades desses replicadores envolvem em geral modelos de seleção de grupo para a evolução do altruísmo [12, 13, 14, 15].

4.1.5 Replicador Hipercíclico *vs* Replicador Hipercíclico

Sejam n_1 e n_2 as concentrações de replicadores hipercíclicos cujas probabilidades de replicação são proporcionais aos parâmetros c_1 e c_2 respectivamente. As equações de evolução são

$$\frac{de}{dt} = \left(\frac{k}{Z_{hh}} - 1\right) e(t) + \gamma\left(n_1(t) + n_2(t)\right) \tag{4.23}$$

$$\frac{dn_1}{dt} = \frac{c_1 n_1^2(t)}{Z_{hh}}\, e(t) - \gamma n_1(t) \tag{4.24}$$

$$\frac{dn_2}{dt} = \frac{c_2 n_2^2(t)}{Z_{hh}}\, e(t) - \gamma n_2(t) \tag{4.25}$$

onde $Z_{hh} = k + c_1 n_1^2(t) + c_2 n_2^2(t)$ é um fator de normalização determinado pela condição $e(t) + n_1(t) + n_2(t) = 1$ para todo t. Aplicando o formalismo anterior obtemos

$$\lambda_a^1 = \lambda_a^2 = -\gamma < 0 \tag{4.26}$$

indicando que um replicador hipercíclico mutante, mesmo que tenha taxa de replicação c muito superior, nunca pode invadir uma população estabelecida de replicadores hipercíclicos.

Eigen descreve esse resultado como uma solução "para sempre", já que mesmo surgindo replicadores mais eficientes, estes nunca conseguem dominar a população [7].

Para concluir, devemos mencionar que as mesmas conclusões sobre o resultado da competição entre replicadores no limite de campo médio foram obtidas utilizando outras formulações, onde a competição não é explícita por recursos (células vazias no nosso caso) mas aparece de forma indireta impondo-se que a densidade total de replicadores permaneça constante [6, 14].

4.2 Replicadores na Rede

O objetivo dessa seção é verificar como as conclusões obtidas no limite de campo médio são alteradas quando consideramos os replicadores fixos em suas posições. As simulações foram feitas em uma rede quadrada de lado L com condições de contorno periódicas. Embora nossos resultados sejam apresentados para $L = 200$ somente, tomamos o cuidado de verificar que eles permanecem quase que inalterados quando estudamos redes menores com $L = 50$ e 100. As regras (i)-(iii) estabelecidas no início do capítulo levam às seguintes probabilidades de transição para a probabilidade de que a célula central vazia seja ocupada pelo replicador presente na posição $i = N, S, L, O$,

$$P(0 \to N) = \frac{C(N,L) + C(N,O) + s(N)}{Z} \tag{4.27}$$

$$P(0 \to L) = \frac{C(L,N) + C(L,S) + s(L)}{Z} \tag{4.28}$$

$$P(0 \to S) = \frac{C(S,L) + C(S,O) + s(S)}{Z} \tag{4.29}$$

$$P(0 \to O) = \frac{C(O,N) + C(O,S) + s(O)}{Z} \tag{4.30}$$

$$P(0 \to 0) = \frac{k}{Z} \tag{4.31}$$

onde Z é obtido através da normalização

$$P(0 \to N) + P(0 \to L) + P(0 \to S) + P(0 \to O) + P(0 \to 0) = 1. \tag{4.32}$$

Por exemplo, se o replicador na posição $i = N$ for maltusiano então $s(N) = s$ e $C(N,L) = C(N,O) = 0$. Se for hipercíclico teremos $s(N) = 0$, $C(N,j) = c$ se houver um outro replicador hipercíclico na posição $j = L, O$ e $C(N,j) = 0$ caso contrário. Lembramos ainda que a probabilidade que uma célula ocupada por um replicador R decaia é

$$P(R \to 0) = \gamma. \tag{4.33}$$

A atualização é feita de modo paralelo e o autômato é dito ser de três estados: vazio (0), espécie 1 (residente) e espécie 2 (invasora). A probabilidade de decaimento é feita constante $\gamma = 0.05$, independente do tipo de replicador. O parâmetro k, associado à tendência de uma célula vazia permanecer vazia, também é mantido fixo em todas as simulações, $k = 1$. A configuração inicial em cada simulação é gerada aleatoriamente na proporção de 80% de células vazias e 20% de células ocupados pela espécie 1. Deixamos o sistema evoluir de acordo com as regras (i)-(iii) e até que o equilíbrio seja alcançado. Naturalmente, os parâmetros c_1 ou s_1 são escolhidos de forma a garantir a formação de uma população estável de replicadores residentes. Fazemos então uma pequena perturbação no sistema, que consiste em introduzirmos uma pequena colônia de replicadores do tipo 2. A evolução do sistema é então acompanhada até que o novo equilíbrio seja atingido. Neste novo equilíbrio nunca encontramos coexistência entre os replicadores nem a extinção simultânea das duas espécies. Assim, podemos definir a probabilidade Π de que a espécie invasora domine a população (isto é, não haja nenhum replicador do tipo 1 presente na rede) como a razão entre o número de experimentos em que a espécie 2 invade e o número total de experimentos (tipicamente 1000). Como no limite de campo médio, foram analisados os seguintes casos:

(A): competição entre replicadores do tipo maltusiano, com diferentes parâmetros de replicação direta, s_1 e s_2;

(B): competição entre replicadores do tipo hipercíclico, com diferentes parâmetros de replicação catalisada, c_1 e c_2;

(C): competição entre replicadores maltusianos e hipercíclico:
espécie 1: maltusiano (s_1), espécie 2: hipercíclico (c_2);
espécie 1: hipercíclico (c_1), espécie 2: maltusiano (s_2);

Os resultados obtidos para a probabilidade de invasão Π são apresentados nas figuras 4.1, 4.2, 4.4 e 4.3. Conforme mencionado, a menos das flutuações estatísticas, nossos resultados se mostraram independentes do tamanho da rede, de modo que apresentamos os dados para $L = 200$ somente.

Na figura 4.1, podemos ver o resultado obtido para o caso (A). A pertubação feita consiste na introdução (mutação) de um replicador do tipo 2 num único sítio antes ocupado por um replicador do tipo 1. Para $s_2 < s_1$ o resultado obtido é similar ao de campo médio, já que a invasão nunca ocorre, isto é, $\Pi = 0$. Entretanto, ao contrário do previsto pela aproximação

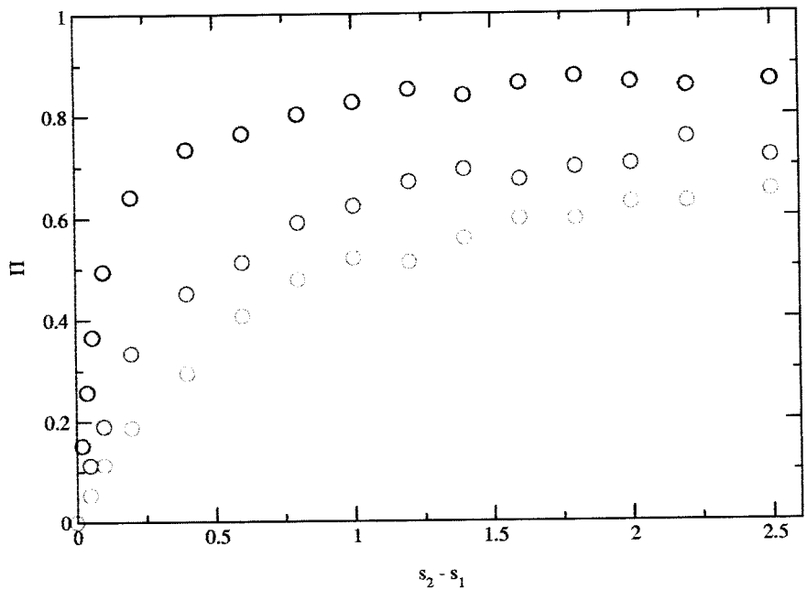


Figura 4.1: Probabilidade de que um replicador maltusiano com parâmetro de replicação direta s_2 invada a população de replicadores maltusianos residentes de parâmetro s_1 como função da diferença $s_2 - s_1$. De cima para baixo, temos: $s_1 = 0.1$, 0.4 e 0.8.

de campo médio, para $s_2 > s_1$ a probabilidade de que a espécie 2 invada assume um valor finito diferente de 1. Este valor, Π, aproxima-se de 1 quando a diferença entre as taxas de replicação, $s_2 - s_1$, aumenta. Podemos observar também que o valor de Π depende do parâmetro de replicação direta da espécie 1.

O resultado obtido para o caso (B) é mostrado na figura 4.2. A pertubação feita consiste na introdução de alguns replicadores do tipo 2 (tipicamente 2, no máximo 4) em células antes ocupadas por replicadores do tipo 1. A posição na rede dos novos replicadores (mutantes) é escolhida de modo a garantir uma probabilidade não nula de que a colônia invasora sobreviva na próxima geração. Ao contrário do resultado clássico de campo médio, podemos observar que uma população estabelecida de replicadores hipercíclicos pode ser invadida por replicadores hipercíclicos mutantes mais eficientes e, de fato, a probabilidade de invasão tende a 1 para $c_2 \gg c_1$. Como no caso (A), a probabilidade de invasão Π mostrou-se dependente do valor de c_1.

Nas figuras 4.3 e 4.4 podemos observar os resultados obtidos para a competição entre

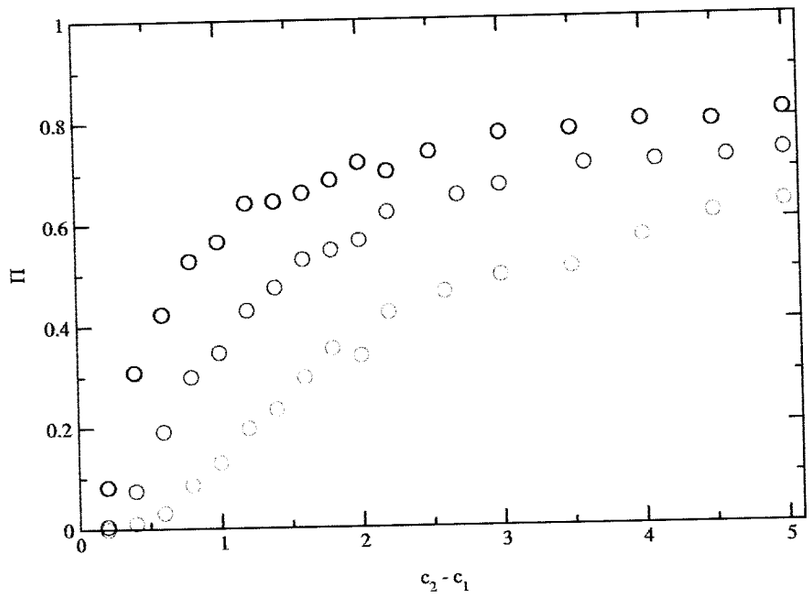


Figura 4.2: Probabilidade de que um grupo de 2 a 4 replicadores hipercíclicos com parâmetro de replicação c_2 invada a população de replicadores hipercíclicos residentes de parâmetro c_1 como função da diferença $c_2 - c_1$. De cima para baixo, temos: $c_1 = 0.2$, 0.4 e 0.8.

diferentes tipos de replicadores, caso (C). Na figura 4.3 mostramos a probabilidade de invasão de uma população estabelecida de replicadores maltusianos por um pequeno grupo de replicadores hipercíclicos. Ao contrário da previsão de campo médio que não permite tal invasão, podemos observar que a probabilidade de invasão assume um valor finito entre 0 e 1, dependendo dos valores dos parâmetros s_1 e c_2. Já na figura 4.4 apresentamos a probabilidade de que um único replicador maltusiano invada uma população estabelecida de replicadores hipercíclicos. Esses resultados parecem indicar a existência de um valor mínimo do parâmetro de replicação do invasor para que a probabilidade de invasão torne-se diferente de zero. Vamos deixar a investigação mais quantitativa dessa questão para um trabalho futuro, lembrando que o objetivo dessa análise foi mostrar que, mesmo qualitativamente, os resultados de campo médio não são válidos no limite de difusão nula (processo de contato).

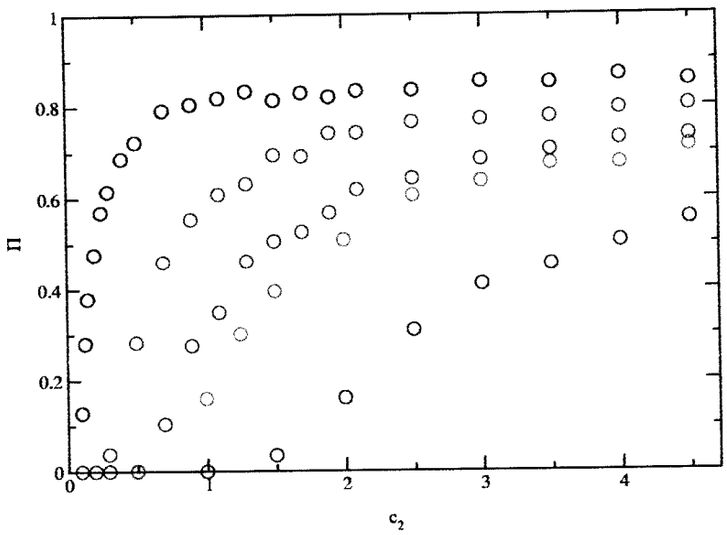


Figura 4.3: Probabilidade de que um grupo de 2 a 4 replicadores hipercíclicos com parâmetro de replicação c_2 invada a população de replicadores maltusianos residentes de parâmetro s_1 como função de c_2. De cima para baixo, $s_1 = 0.1, 0.4, 0.8, 1$ e 2.

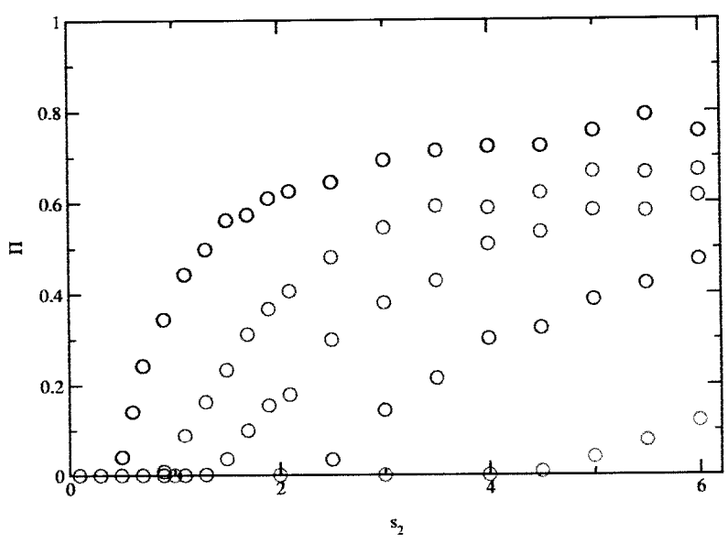


Figura 4.4: Probabilidade de que um único replicador maltusiano com parâmetro de replicação s_2 invada a população de replicadores hipercíclicos residentes de parâmetro c_1 como função de s_2. De cima para baixo, $c_1 = 0.2, 0.4, 0.6, 1$ e 2.

Capítulo 5

Modelo de Formação de Úlceras

A incidência de infecção ocular pelo vírus da herpes (HSV I) na população adulta, é de aproximadamente 0.15%, sendo que 40% dos problemas oculares reportados (como cegueira ou opacificação da córnea), são associados a esta infecção. Aparentemente após uma primeira infecção, o vírus da herpes fica alojado num estado inativo (infecção latente) produzindo constantes reinfecções durante toda a vida do indivíduo [40] . Estas reinfecções podem acontecer a qualquer instante e são caracterizadas por um reativação do vírus, que causa erupções vesiculares (bolhas) na mucosa ou pele. A ruptura dessas vesículas e conseqüentemente a morte da célula leva a forma característica observada na lesão da herpes ou úlcera.

A morfologia dessas úlceras tem sido descrita na literatura como dendrítica ou amebóide. As do tipo dendrítica que são mais comuns, apresentam muitas ramificações e são limitadas espacialmente, já as de forma amebóide são maiores, possuindo uma forma mais compacta (ou geográfica) . Resultados experimentais mostram que, as do tipo amebóides aparecem geralmente em indivíduos que utilizam corticóides inadequadamente ou em indivíduos imunodeprimidos, enquanto as dendríticas aparecem em indivíduos saudáveis. Independente de sua morfologia, as úlceras são lesões epiteliais cuja borda contém vírus ativos.

Teorias baseadas no neurotropismo do HSV e na distribuição dendrítica dos nervos terminais conseguem explicar o padrão ramificado observado nas úlceras dendríticas [41], mas falham quando tentam explicar o decréscimo na dimensão fractal (medida do perímetro) quando as úlceras crescem de tamanho e se tornam amebóides. Um explicação alternativa à descrita foi dada por Landini e colaboradores [23] e considera a forma das úlceras como um resultado natural do espalhamento do vírus num tecido epitelial cujas células apresentam diferentes graus de susceptibilidade à infecção, de modo que esta abordagem considera que

o vírus só infecta células que possuem moléculas receptoras apropriadas em sua superfície.

No modelo proposto por Landini e colaboradores, o tecido epitelial da córnea é modelado por dois tipos de células saudável permissiva (com probabilidade q), saudável resistente (com probabilidade $(1-q)$) dispostas numa rede quadrada. Ao longo da evolução do sistema estas cé lulas podem tornar-se infectadas ou mortas, ou seja, o modelo cdonsidera autômatos celulares de 4 estados. Uma célula permissiva se torna infectada se possui pelo menos uma célula infectada em sua vizinhaça, enquanto que uma célula resistente necessita de R vizinhas infectadas ou mortas para se tornar infectada. O parâmetro R colocado desse modo simula o grau de resistência da célula.

As úlceras obtidas através deste modelo têm as mesmas características das lesões clínicas observadas, e dependendo do grau de resistência R considerado, podemos observar uma mudança na morfologia das úlceras geradas quando variamos a concentração de células permissivas inicial (q). Através do cálculo dos expoentes estáticos e dinâmicos associados a esta transição entre diferentes tipo de morfologia, mostramos que, quando a transição de fase ocorre ($R \geq 5$), ela pertence à classe de universalidade da percolação usual. Este estudo foi feito usando a técnica de análise de espalhamento ou Monte Carlo dinâmico, que fornece os expoentes dinâmicos críticos associados ao espalhamento da infecção a partir de uma única célula infectada colocada no centro da rede [21, 22].

Este modelo para a infecção do vírus da herpes deixa em aberto várias questões referentes por exemplo à recorrência no aparecimento do vírus e à regeneração das células mortas. Algumas dessas questões foram abordadas no modelo de Camelo-Neto & Coutinho [26] que será apresentado na seção (5.2). Devido às semelhanças deste modelo com o modelo de propagação de fogo em floresta, os autores deram ênfase ao estudo da região de parâmetros para as quais deveria ocorrer a criticalidade auto-organizada, entretanto os resultados obtidos não são conclusivos sobre a ocorrência ou não desse fenômeno.

5.1 Modelo de Landini, Misson & Murray

No modelo proposto, considera-se uma rede bidimensional quadrada composta por 100×100 sítios, onde cada sítio associamos a uma célula. A cada sítio associa-se uma variável discreta que descreverá o tipo (estado) da célula, a saber: sadia permissiva, sadia resistente, infectada ou morta. A configuração inicial é gerada aleatóriamente considerando apenas células sadias,

sendo uma fração $q \in [0,1]$ de células permissivas e a fração restante, $1-q$, de células resistentes. Os casos limites $q = 0$ ou $q = 1$ correspondem, respectivamente, à situação em que todas as células da configuração inicial são resistentes ou permissivas. Uma célula infectada é então introduzida no centro da rede. A infecção se espalha a partir da célula central infectada e a úlcera (isto é, o aglomerado de células mortas) cresce de acordo com as seguintes regras:

(i) uma célula infectada morre no próximo passo de tempo;

(ii) uma célula permissiva torna-se infectada na presença de pelo menos uma célula vizinha infectada;

(iii) uma célula resistente torna-se infectada na presença de pelo menos $R > 1$ células vizinhas infectadas ou mortas.

A atualização dos estados de todas as células da rede é realizada de modo paralelo (síncrono) sendo que cada célula é atualizada conforme as regras acima levando-se em conta os estados de seus oito vizinhos mais próximos (vizinhança de Moore). Exceto pela distribuição inicial de células permissivas e resistentes, não há mais nenhum elemento estocástico no modelo, de modo que este pode ser dito determinístico. Além disso, a condição de contorno para este problema é aberta, o que acarreta dois modos possíveis de término da simulação:

- *irrestrita (amebóide)*, que ocorre quando uma célula infectada atinge a borda da rede;
- *auto-limitada (dendríticas)*, que ocorre quando as células infectadas não conseguem mais infectar nenhuma célula na sua vizinhança.

O tempo de término da simulação é definido como sendo o instante no qual pelo menos uma célula morta atinge a borda da rede.

A infecção e, conseqüentemente, morte de uma célula resistente, quando a mesma está na vizinhança de R células mortas ou infectadas (regra (iii)), é justificada pela falta de suporte na estrutura epitelial. Esta regra evita também que úlceras grandes com pequenas ilhas de células saudáveis resistentes não se formem (pelo menos para $R \leq 5$), fato este que não é observado clinicamente.

Figura 5.1: Da esquerda para a direita temos um exemplo de úlcera dentrítica e úlcera amebóide geradas para $R = 5$ e valores de $q = 0.3$ e 0.5, respectivamente. A cor preta representa células mortas, a amarela infectadas, a verde resistentes e a vermelha permissivas.

5.1.1 Evidências de Transições

A figura 5.1 ilustra uma úlcera dendrítica típica gerada com $q = 0.3$ e $R = 5$ e uma úlcera amebóide obtida com $q = 0.5$ e $R = 5$.

Para caracterizar as diferenças qualitativas observadas nestas figuras (por exemplo, o tamanho da úlcera) medimos a dimensão fractal da superfície da úlcera [1] através do método de contagem de caixas [42], o qual se baseia na contagem do número mínimo $N(\varepsilon)$ de caixas de lado ε necessárias para cobrir completamente o objeto de interesse. Esse número obedece à lei de potência

$$N(\varepsilon) = A\varepsilon^{-d_f} \tag{5.1}$$

que define o expoente d_f, a dimensão do conjunto. Para objetos fractais, d_f é, usualmente, fracionário e menor que a dimensão do espaço Euclidiano no qual ele está imerso. Se o objeto em questão é um ponto, uma curva, ou um plano, sua dimensão fractal é bem conhecida e corresponde respectivamente a 0, 1 e 2. Tomando-se o logaritmo de ambos os lados da equação 5.1, obtemos a dimensão fractal para qualquer objeto ou conjunto de pontos

$$d_f = \lim_{\varepsilon \to 0} \frac{lnN(\varepsilon)}{ln(1/\varepsilon)}. \tag{5.2}$$

Além de uma ferramenta usada na classificação dos tipos de úlcera, a dimensão fractal nos dá também informações sobre os mecanismos de espalhamento do vírus no tecido epitelial. A figura 5.2 exemplifica como calculamos a dimensão fractal de um determinado objeto. Uma vez finalizada a simulação da úlcera, gerada a partir de uma dada configuração inicial, toda

[1] note que Landini e colaboradores medem a dimensão fractal do perímetro

a região correspondente à úlcera é coberta por um conjunto de grades. Para cada grade contamos o número de caixas $N(\varepsilon)$, de tamanho ε necessárias para cobrir completamente o objeto de interesse, como mostra a figura 5.3.

O método de contagem de caixas tradicional apresenta um problema relacionado à contagem de caixas expúrias, já que numa estrutura fractal podemos encontrar caixas com poucos pontos e quase completamente preenchidas pelo vazio da estrutura fractal. O aparecimento dessas caixas expúrias se deve ao fato do algoritmo de contagem de caixas utilizar uma grade como recobrimento do conjunto estudado, acarretando um erro na determinação da dimensão fractal de úlceras pequenas ou com muitas reentrâncias, pois neste caso a incompatibilidade entre a geometria de conjunto e da grade usada para seu recobrimento é grande. Podemos ver isso, na figura 5.2 para $q = 0.2$. O que fazemos neste caso é desprezar os pontos correspondentes a caixas de tamanho grande, que não obdecem à lei de potência, de maneira que para estes valores do parâmetro q o algoritmo de caixas será pouco eficiente na determinação da dimensão fractal das úlceras.

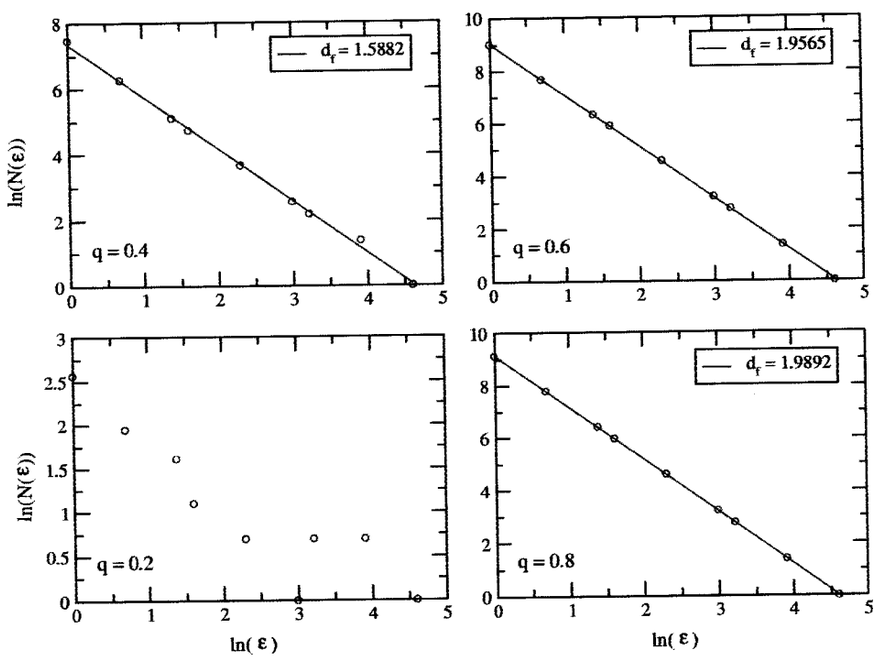


Figura 5.2: Obtenção da dimensão fractal d_f, de um objeto, no caso uma úlcera gerada pelo algoritmo de Landini e colaboradores.

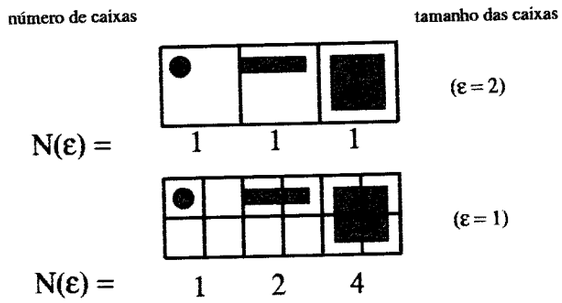


Figura 5.3: No método de contagem de caixa, redes de tamanhos diferentes são usadas no cálculo da dimensão fractal, como exemplificado na figura.

Na figura 5.4 mostramos a dependência da dimensão fractal d_f, com a concentração inicial de células permissivas q. Deve-se notar que quanto maior o valor do parâmetro q maior será o tamanho da úlcera, já que a dimensão fractal se aproxima do valor 2 que é a dimensão fractal de um plano, mostrando que, nesse caso a úlcera ocupa quase toda a rede. Cada ponto da figura 5.4 é obtido pelo método ilustrado na figura 5.2. Podemos observar uma mudança qualitativa no comportamento de d_f para $0.3 < q < 0.4$ e, em particular, a grande variância de d_f refletida pelo espalhamento dos resultados obtidos para diferentes simulações.

Na figura 5.5 podemos observar a dependência do tamanho da úlcera (medido pelo número de células mortas) com a concentração inicial de células permissivas q. O comportamento médio observado indica que quanto maior o número de células permissivas na vizinhança de uma célula infectada ($q \to 1$) mais a infecção consegue espalhar-se pela rede, acarretando a formação de úlceras maiores. Vale ressaltar que, em alguns casos, a célula infectada pode cair em regiões cercadas por células resistentes, de modo que a infecção não consegue se espalhar. Este fenômeno pode ser observado na figura 5.4, e equivale às úlceras cujas dimensões fractais são muito próximas a zero. Aparentemente, esses pontos não foram incluídos nos resultados apresentados por Landini e colaboradores [23]. Além disso, na região de $q < 0.3$, as úlceras formadas são muito pequenas e o erro na determinação da dimensão fractal pelo método de contagem de caixas é grande [2], e por isso, não está sendo mostrado na figura 5.4.

[2]nessa região, 70% da rede está ocupado por células permissivas.

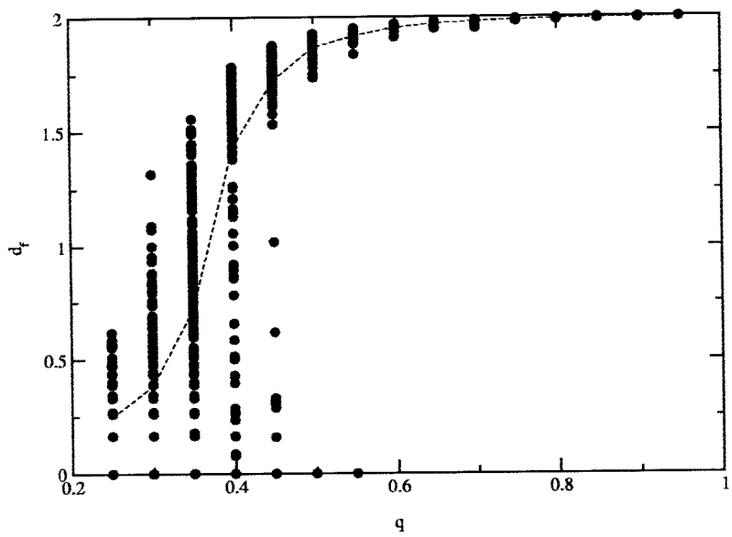


Figura 5.4: Dimensão fractal da superfície da úlcera em função da concentração inicial de células permissivas, q, para R = 5. Os círculos representam os resultados de cada simulação (200 para cada valor de q), enquanto que a linha cheia é a média sobre os resultados indivíduais.

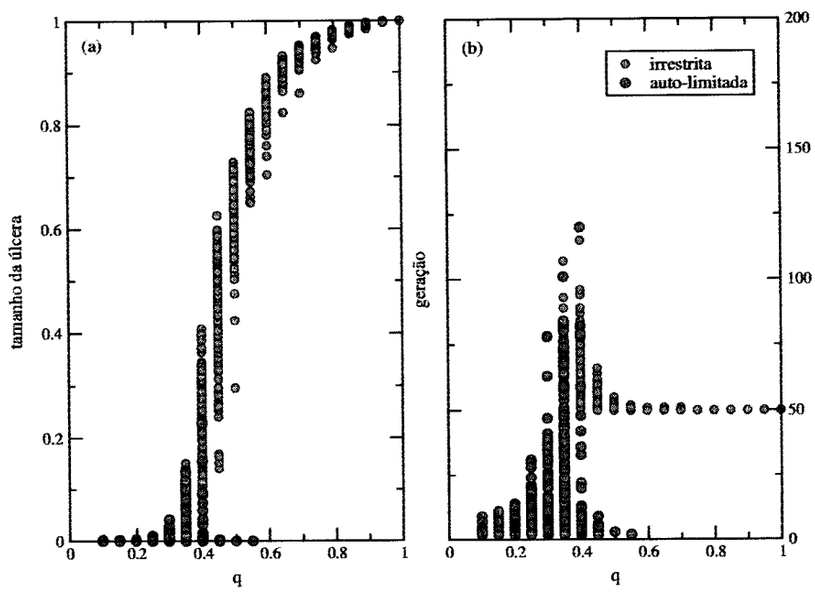


Figura 5.5: Tamanho da úlcera e número de passos envolvidos na formação da úlcera (tempo de geração) em função do índice de percolação, para R = 5. Cada ponto é o resultado de uma simulação.

No caso amebóide, q grande, a úlcera cresce indefinidamente até atingir as bordas da rede, correspondendo então ao modo *irrestrito* de término da simulação. Podemos pensar que, neste caso, a úlcera percola através da rede. Desta forma, o tempo de simulação (número de gerações), para úlceras amebóides, é maior já que a infecção consegue espalhar-se mais pela rede. De fato, uma das características da transição de fase do tipo percolação é o aumento abrupto do tempo de simulação na região de transição. Podemos observar na figura 5.5 que isso ocorre na região $0.3 < q < 0.4$, embora uma caracterização mais precisa da transição envolva a simulação de redes de diferentes tamanhos a fim de, por exemplo, verificar se o tempo máximo de término aumenta com o tamanho da rede.

5.1.2 Aproximação de Campo Médio

A aproximação de campo médio local utilizada, considera a vizinhança local dos modelos de autômatos celulares na determinação das probabilidades de transição, mas supõe que nenhuma correlação espacial, isto é, entre sítios, apareça durante a evolução do autômato. Em particular, supõe-se que a probabilidade de um determinado evento ocorrer, por exemplo, encontrarmos uma célula infectada num determinado ponto da rede, seja proporcional apenas à densidade de células infectadas na população. Deste modo, as probabilidades individuais se multiplicam quando determinamos a probabilidade de existir uma determinada configuração que leva a uma transição entre os diferentes estados. Por exemplo, uma célula permissiva resistente pode se tornar infectada com uma probabilidade que depende da configuração de sua vizinhança de Moore [43].

Nos modelos de rede finita com interações locais, os resultados obtidos com essa aproximação não são quantitativamente bons, mas fornecem informações importantes sobre o comportamento qualitativo da dinâmica em função dos diversos parâmetros de controle do modelo.

Utilizando as regras do modelo proposto por Landini e colaboradores, é fácil deduzir as equações que relacionam as densidades ou concentrações de células mortas (ρ_m), permissivas (ρ_p) , resistentes (ρ_r) e infectadas (ρ_i) em gerações consecutivas. São elas:

$$\rho_m(t+1) = \rho_m(t) + \rho_i(t) \tag{5.3}$$

$$\rho_p(t+1) = \rho_p(t)\,(1 - \Theta_i) \tag{5.4}$$

$$\rho_r(t+1) = \rho_r(t)\,(1 - \Phi_R) \tag{5.5}$$

$$\rho_i(t+1) = \rho_p(t)\Theta_i + \rho_r(t)\Phi_R \tag{5.6}$$

mais o vínculo $\rho_i(t) + \rho_m(t) + \rho_p(t) + \rho_r(t) = 1$. Os parâmetros

$$\Theta_i = 1 - (1 - \rho_i(t))^8 \tag{5.7}$$

$$\Phi_R = \sum_{n=R}^{8} \binom{8}{n} (\rho_m(t) + \rho_i(t))^n (1 - \rho_m(t) - \rho_i(t))^{8-n} \tag{5.8}$$

são, respectivamente, a probabilidade de que uma dada célula permissiva tenha um ou mais vizinhos infectados e a probabilidade de que uma célula resistente tenha R ou mais vizinhos infectados ou mortos.

A evolução temporal das concentrações dos quatro tipos de células é ilustrado nas figuras 5.6, 5.7.

Podemos observar a dependência dos resultados com a concentração inicial de células permissivas q, e com o número de vizinhos infectados ou mortos necessários para tornar uma célula resistente infectada, R, nas figuras 5.6 e 5.7.

Analisando a evolução temporal da concentração de células infectadas, nas figuras 5.6 e 5.7, podemos observar que temos um processo caracterizado por uma aumento contínuo de células infectadas seguido de um decréscimo. Devido às regras do modelo, a infecção aparece em concentrações muito baixas ($\rho_i(0) = 10^{-4}$), espalha-se formando a úlcera e então acaba, deixando para trás apenas células mortas e sadias (este resultado pode ser melhor observado nas figuras 5.8 e 5.9). No caso da herpes, sabemos que a recorrência da infecção é muito comum, e geralmente cada episódio ocorre após a regeneração do tecido da pele ou da mucosa afetados pelo virus numa infecção prévia. Este aspecto do problema será abordado quando apresentarmos o modelo de Camelo-Neto & Coutinho (seção 5.2).

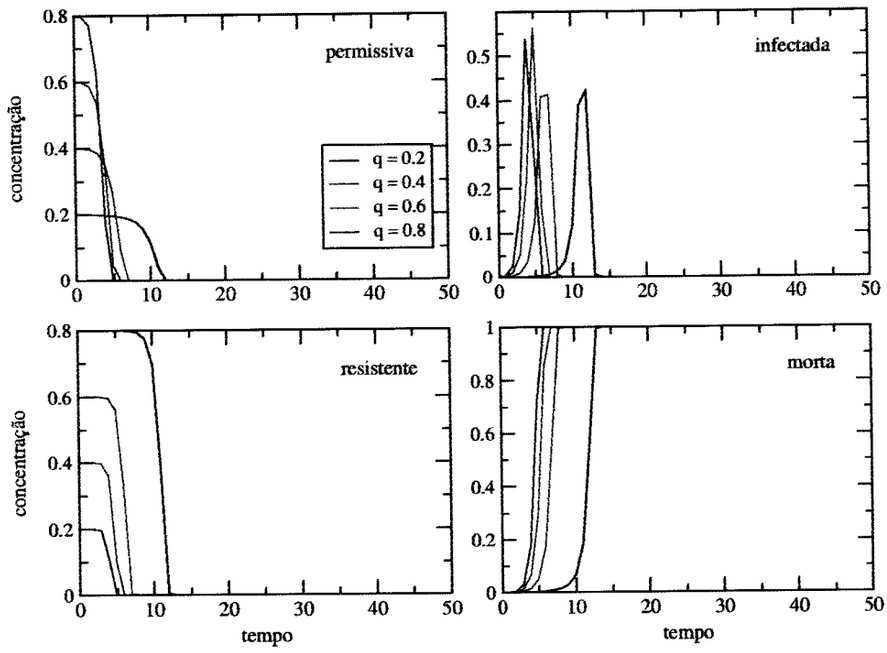


Figura 5.6: Evolução temporal da solução de *campo médio* para as concentrações das células, para diferentes valores de q e $R = 2$.

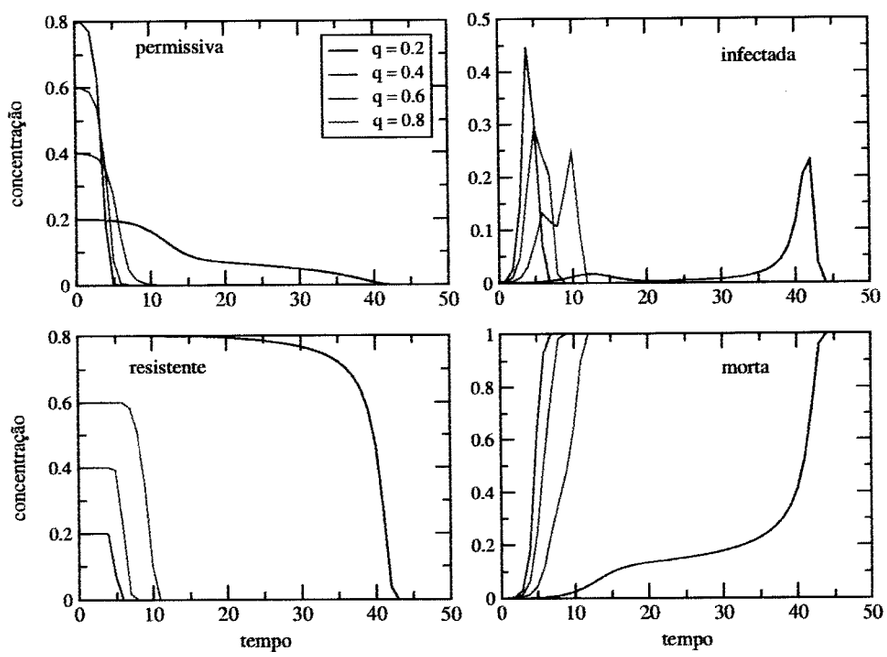


Figura 5.7: Evolução temporal da solução de *campo médio* para as concentrações das células, para diferentes valores de q e $R = 5$. Para $q = 0.1$, a concentração das células permissivas e resistentes é respectivamente $\rho_p = 0.1$ e $\rho_r = 0.9$ (constantes no tempo).

Nas figuras 5.8 e 5.9, mostramos as soluções para o estado estacionário obtidas pela aproximação de campo médio e simulação, para as concentrações dos diferentes tipos de célula, ρ_m, ρ_r e ρ_p, em função de q. Comparando as duas figuras observamos uma discrepância entre essa soluções. Isto se deve ao fato que a aproximação de campo médio corresponde ao limite de redes infinitas, o que representa apenas os casos em que a simulação gera úlceras dendríticas (valores pequenos de q). Quando $q > 0.3$, começam a surgir úlceras amebóides em maior proporção , as quais tocam as bordas das rede e não são descritas pela teoria de campo médio.

Aumentando o tamanho da rede para 300×300, obtivemos os mesmos tipos de resultado, de modo que os resultados obtidos para a rede 100×100 não refletem efeitos de finitude da rede.

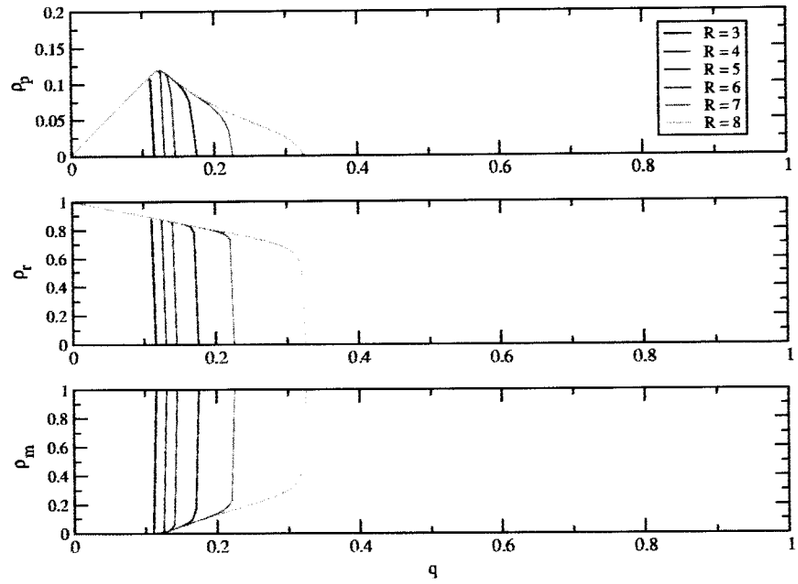


Figura 5.8: Solução de *campo médio* para as concentrações dos diferentes tipos de células no estado estacionário. Para $R <= 2$, temos que $\rho_p = \rho_r = 0$ e $\rho_m = 1$.

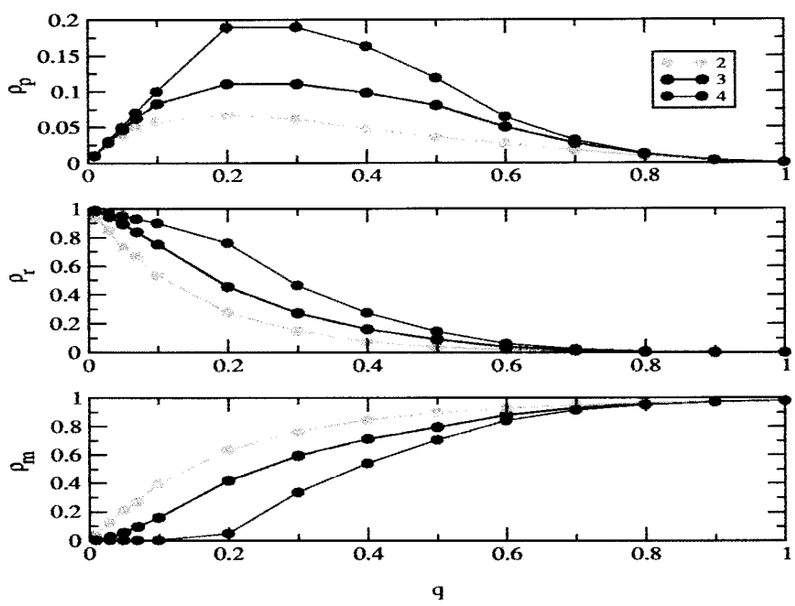


Figura 5.9: Solução de estado estacionário para as concentrações dos diferentes tipos de célula e $L = 100$. Cada ponto é o resultado da média sobre 200 *simulações*. Quando $R = 1$ temos que $\rho_p = \rho_r = 0$ e $\rho_m = 1$. Para $R \geq 5$ os resultados são equivalentes aos de $R = 4$, e por isso não foram mostrados.

5.1.3 Determinação da Transição

Para ilustrar a dependência dos diferentes modos de terminação e conseqüentemente a forma da úlcera, com os parâmetros R e q do modelo, medimos o número de casos em que houve percolação (isto é, uma célula infectada atingiu uma das bordas da rede) em 1000 simulações (experimentos) independentes para diferentes valores de q específico e diferentes valores de R. Note que os experimentos diferem apenas pela distribuição inicial das células permissivas na rede. Claramente, esta fração (número de células que percolaram em 1000 simulações) pode ser identificada como a probabilidade de percolação Π.

Na figura 5.10 apresentamos o resultado obtido para o caso $R = 5$ variando o tamanho da rede, L, de 101 a 1001. Podemos observar que a transição fica melhor definida à medida que L aumenta, sinalizando para a ocorrência de um fenômeno de limiar quando $L \to \infty$; porém não há um cruzamento entre as curvas de modo que a técnica de escala finita usual torna-se inviável para a determinação de q_c ou mesmo dos expoentes críticos [24].

Na figura 5.11 mostramos a probabilidade de percolação para $L = 1001$ fixo e diferentes valores de R. Há vários resultados muito interessantes que podem ser obtidos dessa figura e da análise anterior em que variamos L:

(i) As curvas para $R \leq 4$ não dependem de L (pelo menos para $L \geq 100$), indicando que nesses casos não há transição de fase já que o limite $L \to \infty$ aponta para uma curva suave como ilustrado na figura 5.11; porém as curvas limites são distintas.

(ii) Para $R = 5$ ocorre uma transição de fase em $q_c = 0.3945$ (essa estimativa precisa é obtida na próxima seção).

(iii) Para $R \geq 6$ a transição de fase ocorre em $q_c = 0.4075$, e as curvas para diferentes valores de R são praticamente indistingüíveis, de modo que só estamos mostrando a curva de $R = 6$.

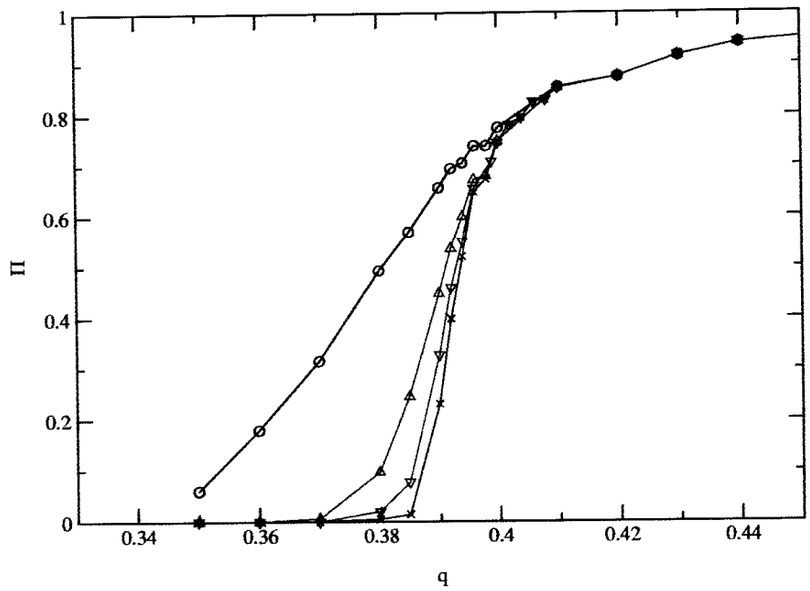


Figura 5.10: Probabilidade de percolação Π como função da densidade inicial de células permissivas q para $R = 5$ e $L = 101(\bigcirc), 401(\triangle), 701(\triangledown)$ e $1001(\times)$.

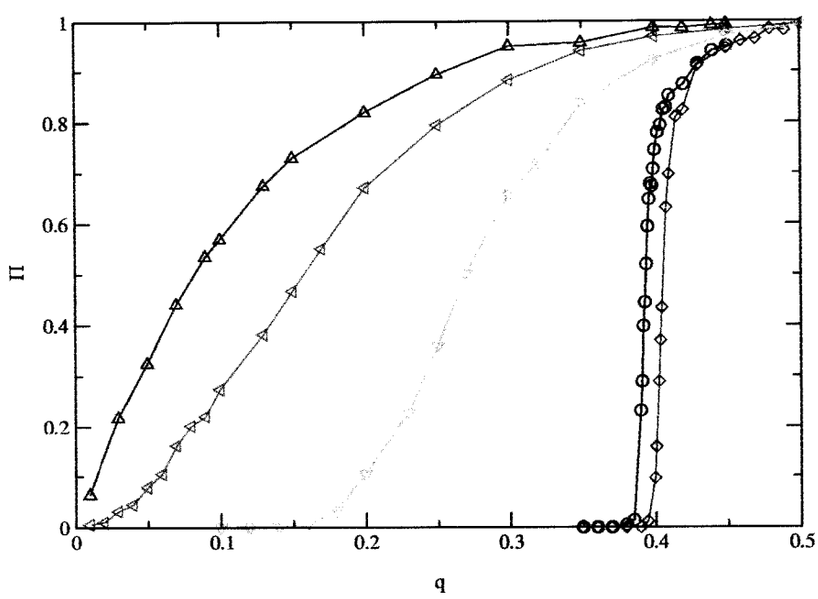


Figura 5.11: Probabilidade de percolação Π como função da densidade inicial de células permissivas q para $L = 1001$ e (da esquerda para a direita) $R = 2, 3, 4, 5$ e 6.

Para $R \leq 8$ estamos lidando com uma variação do chamado processo de percolação por difusão, onde a geometria muda via processo dinâmico e a natureza do crescimento depende das características locais da rede [44]. É interessante notar que o processo de percolação usual por sitíos é recuperado para $R > 8$, já que neste caso as células resistentes nunca são infectadas e a infecção se propaga apenas sobre as células permissivas.

Ao considerarmos a porpagação da infecção na rede, observamos que uma célula infectada tem pelo menos uma vizinha morta (que corresponde ao sítio de onde a infecção veio) de modo que cada célula infectada propaga a infecção para no máximo 7 vizinhos, o que torna as curvas de $R \geq 7$ para a probabilidade de percolação indistinguíveis.

Quando $R \leq 3$, a propagação da infecção é caracterizada por frentes de infecção cuja dimensão fractal é da ordem de 2 (independente de q), como mostrado na figura 5.12 para o caso $R = 3$, de maneira que nesses casos não há transição (somente 0.2% das simulações geraram úlceras com dimensão fractal pequena). Os resultados obtidos para $R = 4$ (não há transição) e $R = 6$ (mesmo comportamento de $R \geq 7$) mostram a não trivialidade da atuação do parâmetro R.

Para $R \geq 5$ a dependência com o tamanho da rede, mostrada na figura 5.10 para $R = 5$, indica a ocorrência de um fenômeno de limiar atípico, quando $L \to \infty$ e $q \to q_c$. Quando variamos o valor de q, podemos observar que a probabilidade de transição, Π, é zero para $q < q_c$ e cresce monotonicamente a partir de $q = q_c$. Esta transição é atípica no sentido que Π_c não atinge o valor 1 quando $q \geq q_c$ como no caso da percolação usual. Isto significa que existe sempre uma possibilidade finita que não ocorra a percolação, isto é, que uma úlcera tipo dendrítica se forme, mesmo para valores grandes de q. A ocorrência desse fenômeno se deve ao fato que a infecção inicial (processo de espalhamento) começa de uma única célula infectada colocada no centro da rede, de modo que se a infecção percola para um dado valor do tamanho da rede, ela com certeza percola para redes de tamanho menor, isto é, $\Pi(L_1) \geq \Pi(L_2)$ para $L_1 < L_2$.

Para determinarmos precisamente o valor de q_c, bem como os expoentes críticos, vamos utilizar a técnica da análise de espalhamento de Grassberger e La Torre, uma vez que a utilização da técnica de escala finita usual se mostrou inviável para esse problema.

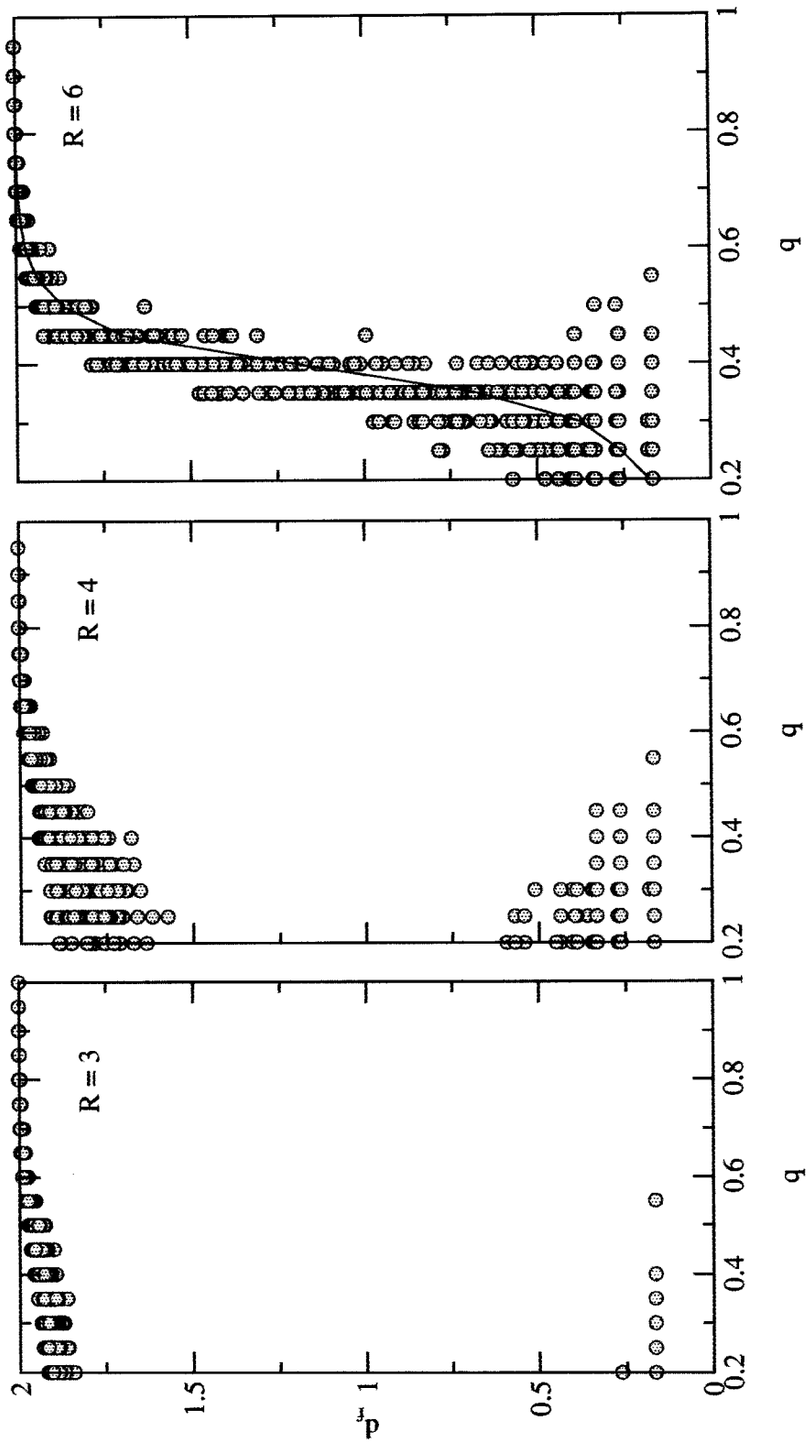


Figura 5.12: Dimensão fractal da superfície da úlcera em função da concentração inicial de células permissivas, q, para diferentes valores de R Os cículos representam os resultados de cada simulação (200 para cada valor de q), enquanto que a linha cheia é a média sobre os resultados indivíduais.

5.1.4 Análise de Espalhamento de Grassberger e La Torre

A configuração inicial é gerada aleatoriamente na proporção de q células permissivas e $1-q$ células resistentes. Uma célula infectada é então colocada no centro da rede e o número de células mortas $[n(t)]$, a probabilidade de termos pelo menos uma célula infectada $[p(t)]$ e o raio de giração $[r^2(t)]$ dos aglomerados formados pelas células mortas são medidos em função do tempo de simulação, definido aqui como sendo o tempo de atualização de todas a células da rede. É importante lembrar que neste tipo de análise a rede simulada possui efetivamente tamanho infinito. Os resultados obtidos podem ser observados nas figuras 5.13, 5.14 e 5.15 para $R = 5$. Na concentração crítica q_c esperamos que as quantidades definidas acima obedeçam às seguintes leis de escala:

$$p(t) \sim t^{-\delta} \tag{5.9}$$

$$n(t) \sim t^{\eta} \tag{5.10}$$

$$r^2(t) \sim t^{z} \tag{5.11}$$

de forma que o gráfico log-log das grandezas definidas acima em $q = q_c$ deve ser uma reta, e os desvios para cima (região supercritica) ou para baixo (região subcritica) das curvas obtidas determinam a precisão com que podemos calcular q_c. Essas figuras foram obtidas realizando-se 10^4 experimentos independentes para cada valor de q, numa rede de tamanho 4000×4000. As simulações foram acompanhadas de $t = 0$ (estado inicial) até $t = 2000$, garantindo assim que as bordas da rede não fossem alcançadas. Vale ressaltar que no regime subcrítico somente úlceras dendríticas são formadas, enquanto que no regime supercrítico a formação de úlceras amebóides é mais freqüente.

Para $R = 5$ estimamos, através da figura 5.14, $q_c = 0.3945(2)$. Os expoentes críticos dinâmicos estimados através da análise da derivada local dos mesmos, equação 3.23, são $\delta = 0.0870(1)$, $\eta = 1.5866(7)$ e $z = 1.6843(3)$. De maneira usual, os erros nos expoentes refletem apenas o erro de ajuste da reta aos dados; os erros sistemáticos são certamente maiores. Podemos ainda, determinar a dimensão fractal, d_f usando o fato de que $n(t) \sim r^{d_f}$ e conseqüêntemente:

$$d_f = 2\frac{\eta}{z}. \tag{5.12}$$

Note que esta equação difere da usada no estudo da percolação direcionada [33], visto que neste caso todas as simulações geram uma úlcera e conseqüentemente temos que $n(t)$ e $r^2(t)$

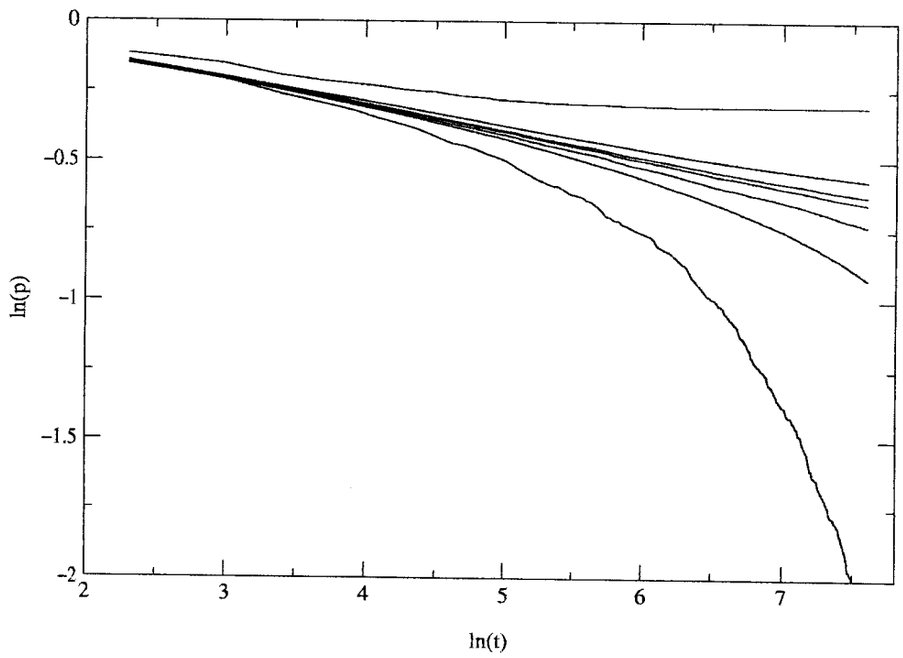


Figura 5.13: Gráfico log-log de $p(t)$ como função de t para $R = 5$ e (de cima para baixo) $q = 0.4, 0.395, 0.3947, 0.3945, 0.394, 0.393$ e 0.39.

IFSC-USP SERVIÇO DE BIBLIOTECA INFORMAÇÃO

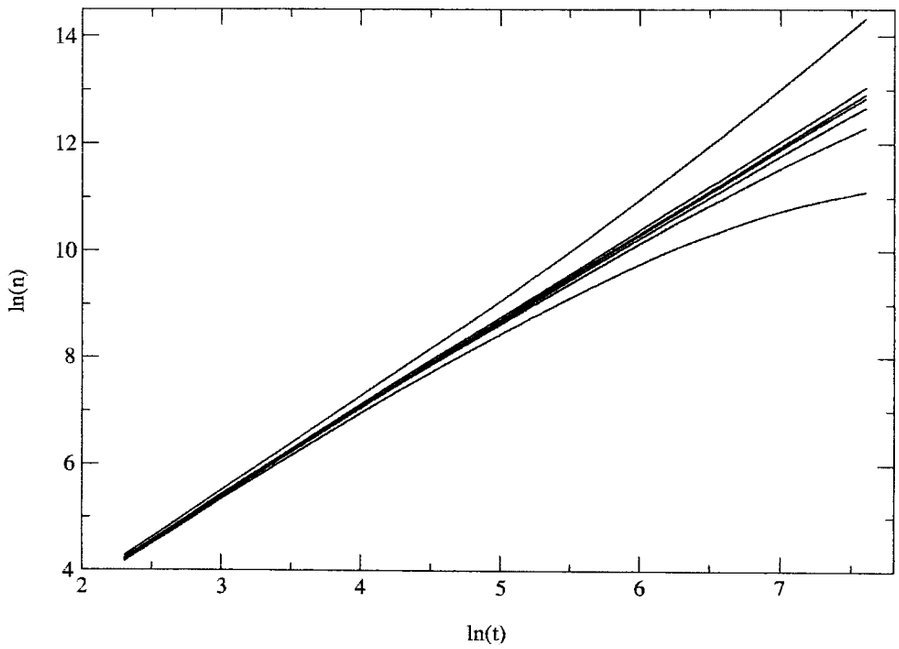


Figura 5.14: O mesmo da figura 5.13 mas para $n(t)$.

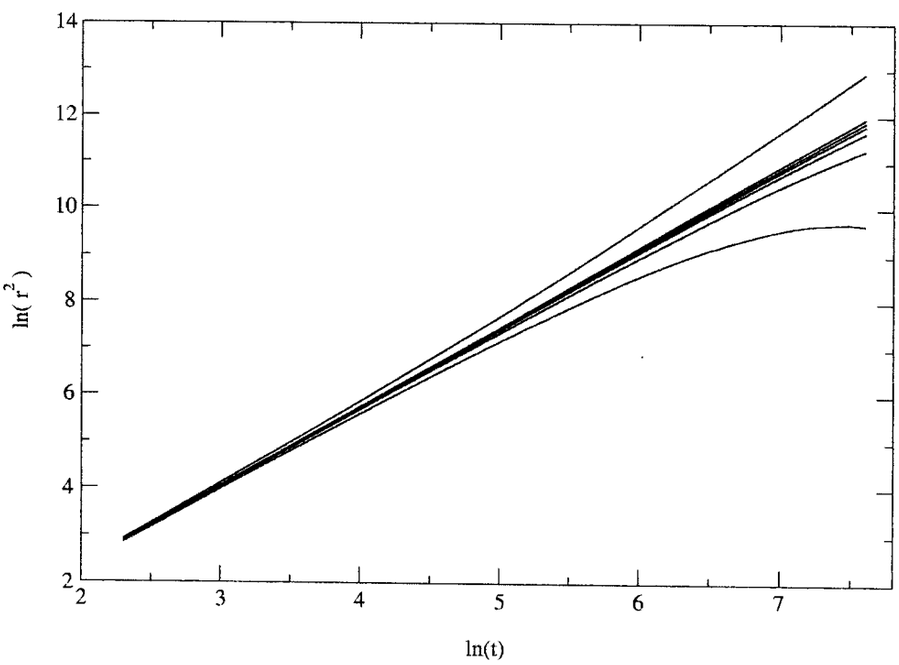


Figura 5.15: O mesmo da figura 5.13 mas para $r^2(t)$.

são resultados da média sobre todas as simulações. O valor obtido $d_f = 1.884(1)$ concorda bem com o tabelado para a percolação usual que é $d_f = 91/48 \approx 1.896$ [24, 25].

Como os valores dos expoentes dinâmicos para a percolação usual não são bem conhecidos, vamos estimar os expoentes estáticos β e $\nu_\perp$ para comprovarmos que este problema pertence à classe de universalidade da percolação usual.

Primeiro vamos calcular o expoente $\nu_{||}$, que governa o decaimento da concentração de células infectadas no regime subcrítico. De fato, como neste regime as correlações são de curto alcance, esperamos que $i(t)$ decaia exponencialmente [21], de modo que:

$$i(t) \approx A(q)exp[-(q_c - q)^{\nu_{||}} t] \quad t \to \infty \tag{5.13}$$

onde $A(q)$ é uma função que não dependente do tempo. A figura 5.16 ilustra esse decaimento e nos permite calcular a constante de decaimento λ dada por:

$$\lambda = (q_c - q)^{\nu_{||}} \tag{5.14}$$

a partir da inclinação da reta obtida do gráfico do logaritimo do número de células infectadas $i(t)$ em função de t na região subcrítica, isto é, para $q < q_c$. Os resultados apresentados na figura 5.17 mostram a dependência do parâmetro λ com a distância $q_c - q$. A inclinação dessa reta permite-nos estimar o expoente dinâmico $\nu_{||} = 1.54(3)$. Uma vez conhecido este expoente podemos usar as equações de escala

$$\beta = \nu_{||}\delta \tag{5.15}$$

$$\nu_\perp = z\nu_{||}/2 \tag{5.16}$$

para estimar os expoentes estáticos β e $\nu_\perp$, associados ao comportamento do parâmetro de ordem próximo à transição e ao decaimento da função de correlação espacial, respectivamente. Os resultados são $\beta = 0.134(3)$ e $\nu_\perp = 1.30(3)$ os quais concordam bem com os valores exatos obtidos para os expoentes da percolação usual, $\beta = 5/35 \approx 0.139$ e $\nu_\perp = 4/3 \approx 1.333$ [21].

Fizemos uma análise similar para $R \geq 6$ e obtivemos $q_c = 0.4075(2)$ independente do valor de R. Quanto maior o valor de R, mais o problema se assemelha ao da percolação usual (percolação sobre as permissivas), de modo que os valores encontrados para os expoentes dinâmicos e estáticos foram os mesmos do caso $R = 5$, como esperado. Vale resssaltar que o resultado obtido para o ponto crítico, coincide com o valor obtido na percolação usual com vizinhança de Moore, a saber $q_c = 0.4072$ [24].

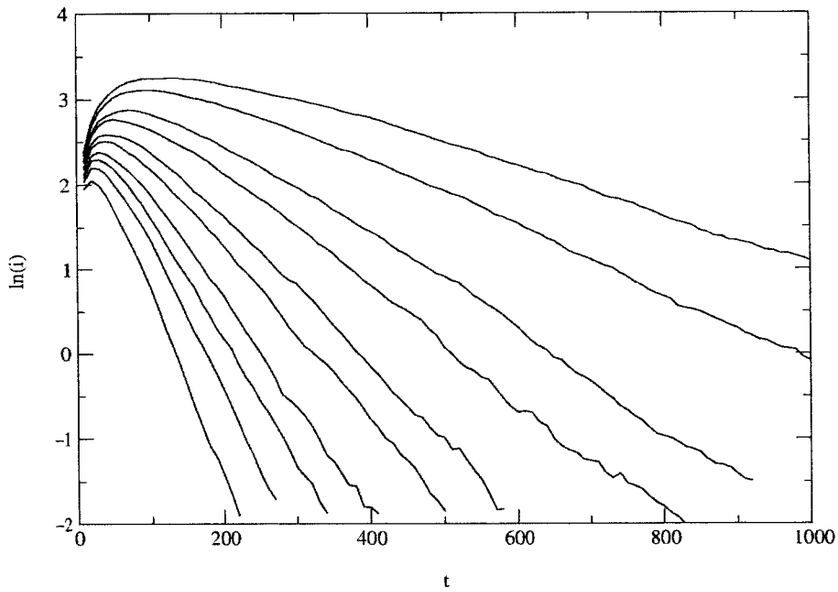


Figura 5.16: Gráfico semi-log de $i(t)$ contra t para $R = 5$ e (de cima para baixo) $q_c - q = 0.009, 0.011, 0.014, 0.016, 0.019, 0.021, 0.024, 0.027, 0.029$ e 0.034.

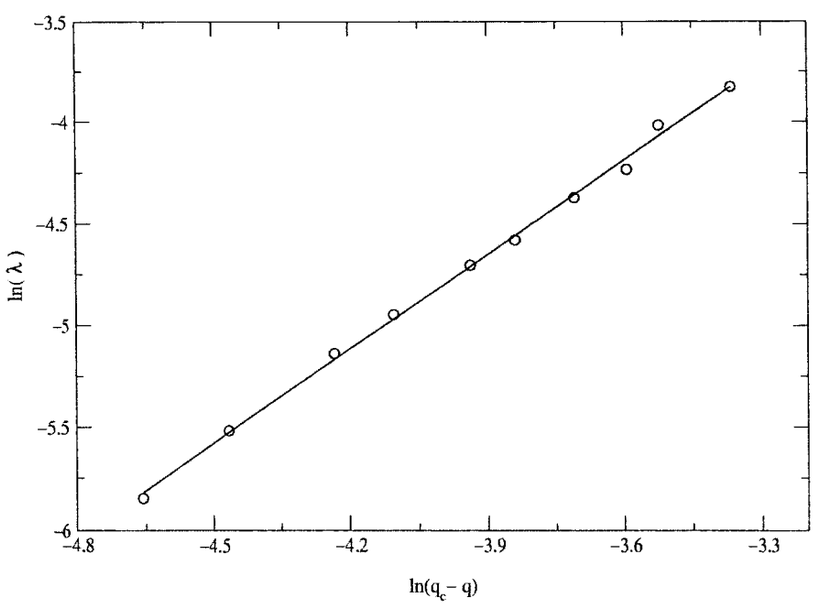


Figura 5.17: Gráfico log-log da constante de decaimento temporal λ contra $q_c - q$ para $R = 5$. O coeficiente da regressão linear dá $\nu_{||} \approx 1.54 \pm 0.03$.

Um problema com a proposta de Landini e colaboradores é a contagem das células mortas no processo de decisão se uma célula resistente torna-se infectada ou não, dada pela regra (iii) do modelo. Isso acarreta uma possível situação em que uma célula pode ficar infectada tendo somente células mortas em torno de si. Com o objetivo de evitar que isso aconteça, fizemos duas modificações nessa regra, são elas:

(i) uma célula sadia resistente é infectada na presença de R vizinhos infectados; ou

(ii) uma célula sadia resistente é infectada na presença de R vizinhos infectados e uma célula sadia (resistente ou permissiva) morre quando cercada por $R = 8$ vizinhos mortos.

Como a implemetação da regra (ii) não mostrou nenhuma mudança qualitativa em relação à regra (i), vamos mostrar apenas os resultados obtidos por esta.

Aparentemente essa nova regra, define uma nova transição, conforme ilustrado na figura 5.18, onde podemos observar um comportamento diferente do observado anteriormente (veja figura 5.5). Entretanto é preciso um estudo detalhado, como o realizado para o modelo original, para que possamos afirmar com segurança se a mudança na regra induz de fato uma transição de fase.

Uma característica nova que aparece devido a implementação da regra (i) é um aumento na porosidade (células saudáveis dentro da úlcera) tanto no caso de úlceras dendríticas como no de amebóides, veja figuras 5.19 e 5.20, fato este que, segundo Landini e colaboradores, não é observado clinicamente. Isso descarta então a conjectura feita por Landini e colaboradores, de que o aparecimento de úlceras grandes com ilhas de células resistentes para $R \geq 5$, é resultado dessa regra.

Com o intuito de eliminarmos a porosidade observada em maior abundância após a modificação na regra (iii) do modelo de Landini e colaboradores, tentamos uma condição inicial diferente onde colocamos 5 a 10 células infectadas próximas ao centro da rede. Além de não termos resolvido o problema da porosidade, isso levou à formação de úlceras disjuntas. Devemos ressaltar que foi feita uma extensa pesquisa bibliográfica na qual pudemos constatar que a existência ou não de células saudáveis no interior da úlcera não é relatada na literatura.

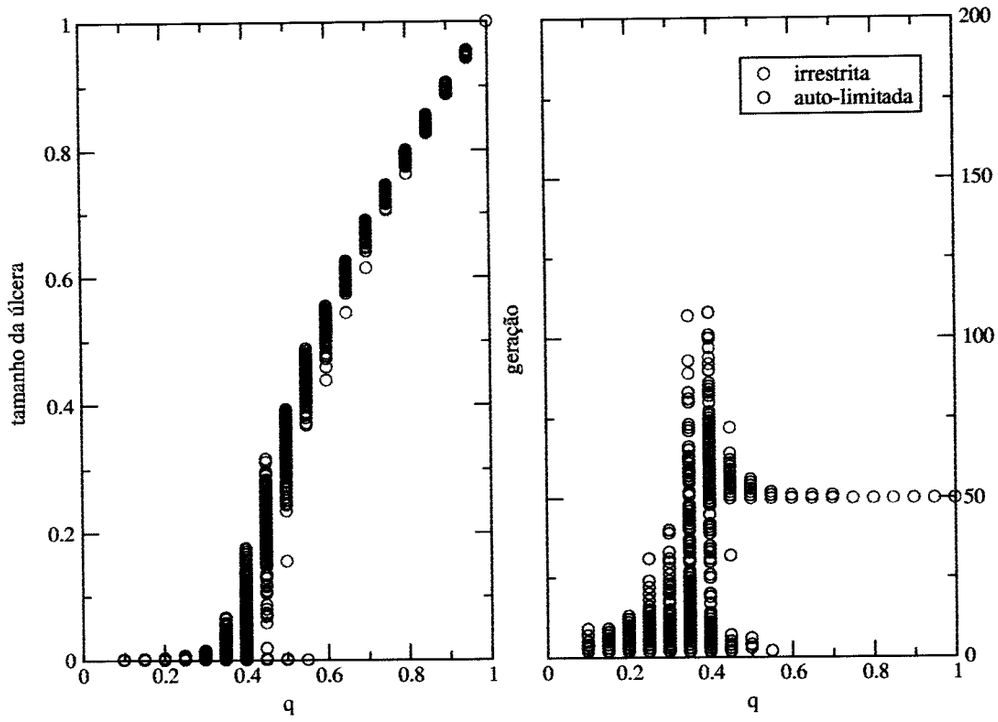


Figura 5.18: Tamanho da úlcera e número de passos envolvidos na formação das úlceras (geração) em função da densidade inicial de células permissivas para $R = 5$. Resultados relativos à modificação descrita em (i)

Figura 5.19: Da esquerda para a direita temos exemplos de úlceras dendríticas, geradas para $R = 5$ e seguindo, respectivamente, a regra de Landini e colaboradores e a regra (i).

Figura 5.20: Da esquerda para a direita temos exemplos de úlceras amebóides geradas para $R = 5$ e seguindo, respectivamente, a regra de Landini e colaboradores e a regra (i).

É interessante observar que, estudos do modelo de propagação de incêndios em florestas com árvores imunes mostram que o processo de espalhamento não é compacto, apresentando uma dimensão fractal menor do que 2, em concordância com a dimensão fractal dos aglomerados percolantes em duas dimensões, sugerindo assim que este problema é semelhante aos problemas clássicos de percolação. Neste caso, se permitirmos que novas árvores creçam nas regiões por onde o fogo passou, observaremos a formação de aglomerados mais compactos [50], e se fizermos então, a analogia com o problema da infecção pelo virus da Herpes, a implementação de uma regra que simula a regeneração das células deverá diminuir a porosidade das úlceras, e conseqüentemente, resolver esta questão.

5.2 O Modelo de Camelo-Neto & Coutinho

Camelo-Neto & Coutinho [26] estudaram uma versão modificada do modelo de Landini e colaboradores, dando ênfase ao estudo da distribuição global de úlceras e de células infectadas no estado estacionário. As simulações foram feitas numa rede 100×100 com condições de contorno periódicas e vizinhança de Moore. Os resultados das simulações foram comparados aos resultados obtidos por aproximação de campo médio. Devido às semelhanças deste modelo com o modelo de propagação de fogo na floresta, foi dada grande ênfase ao estudo da região de parâmetros para os quais deveria ocorrer a criticalidade auto-organizada [3] [45]. Entretanto os resultados obtidos não são de modo algum conclusivos sobre a ocorrência ou não desse fenômeno no modelo considerado. O aspecto importante da versão de Camelo-Neto & Coutinho é o fato de levarem em conta a possibilidade de ocorrer regeneração do

[3] criticalidade espontânea ou invariância de escala na ausência de um parâmetro de ajuste.

tecido e recorrência da infecção.

A versão de Camelo-Neto & Coutinho inclui as regras do modelo anterior com algumas modificações e mais duas novas regras:

(i) uma célula infectada morre no próximo passo de tempo;

(ii) uma célula permissiva torna-se infectada na presença de pelo menos uma célula vizinha infectada;

(iii) uma célula resistente torna-se infectada na presença de pelo menos $R > 1$ células vizinhas infectadas;

(iv) uma célula morta torna-se saudável com probabilidade $p \in [0, 1]$. Esta nova célula tem probabilidade q de ser permissiva e $1 - q$ de ser resistente. Assim p é a probabilidade de regeneração da célula morta.

(v) uma célula saudável pode tornar-se infectada com probabilidade f mesmo que não tenha o número necessário de vizinhos infectados. Isto representa infecção por outros meios, que não por contato, e vai dar origem à recorrência de infecções.

Observe que nesta versão, uma célula resistente torna-se infectada na presença de R vizinhos infectados, não considerando como no modelo original as células mortas. Embora esse novo conjunto de regras seja apropriado para descrever a propagação de incêndios em florestas formadas por dois tipos de árvores com diferentes resistências ao fogo, certamente deixa a desejar na modelagem da evolução de úlceras produzidas pela infecção pelo HSV. Por exemplo, uma célula normal reproduz-se apenas quando instruída por sua vizinhança, o que garante ao tecido manter seu tamanho e arquitetura apropriados às necessidades do corpo, de modo que a regeneração deve ocorrer a partir das bordas da úlcera e o tipo de célula que surge (resistente ou permissiva) deve ser dado, por exemplo, pela regra da maioria.

Quando a reinfecção é introduzida no problema ($f \neq 0$), podemos distinguir duas situações possíveis que devem ser analizadas separadamente:

(i) uma na qual o parâmetro f é grande e o sistema é superexcitado, no sentido que introduzimos uma célula infectada antes de o sistema ter se recuperado completamente da infecção anterior;

(ii) outra na qual $f << 1/L$, onde L é o tamanho da rede, de modo que a infecção é introduzida depois que o sistema já relaxou. Nesta região é possível a ocorrência de criticalidade auto-organizada, *SOC*, que é resultado da evolução natural do sistema, sujeito a uma pertubação lenta e constante, para um estado crítico estável no qual a resposta do sistema obedece leis de potências em lugar de apresentar um tamanho característico e um decaimento exponencial.

Os resultados a seguir foram obtidos por nós a partir de simulações realizadas numa rede quadrada 100×100 com condições de contorno periódicas de modo a reproduzirmos os resultados da simulação realizada por Camelo-Neto & Coutinho. A condição inicial em todos os casos estudados foi sempre a mesma: 40% de células permissivas e 60% de células resistentes, com uma célula infectada colocada no centro da rede. Observa-se então a evolução do sistema até que o estado estacionário seja alcançado.

Na figura 5.21 (pontos) apresentamos um resultado típico de simulação obtido por Camelo-Neto & Coutinho para as concentrações de células infectadas e mortas no estado estacionário em função da probabilidade de regeneração p, para o caso $f/p = 0.1$ e $q = 0.6$. Por questão de praticidade já mostramos o resultado obtido pelo campo médio que será discutido a seguir. Há algumas discrepâncias entre os resultados apresentados nesta figura (simulação e campo médio) e os resultados correspondentes apresentados nas figuras 1 e 2 do artigo de Camelo-Neto e Coutinho [26]. Abaixo, listamos estas diferenças:

(i) a diferença que surge no resultado da simulação se deve ao fato de usarmos métodos diferentes para determinar quando o sistema atinge o estado de equilíbrio em cada simulação. Camelo-Neto & Coutinho deixam os sistema evoluir por 100 passos de tempo, e depois fazem média sobre os resultados dos próximos 100 passos. Nós, usamos o algoritmo de Hiebeler e colaboradores [43] para determinar o ponto de equilíbrio. Neste algoritmo, a cada passo de tempo a concentração dos diferentes tipos de célula, ρ_i, é medida. Depois de 100 passos de tempo, o coeficiente angular da reta obtida através de $\rho_i(t)$ é calculado. Se o seu valor for menor que 10^{-4} dizemos que o equilíbrio foi alcançado. Neste ponto a simulação termina e calculamos ρ_i de equilíbrio fazendo-se uma média apenas sobre os últimos 10 valores. Caso contrário, o sistema continua evoluindo e o teste se repete a cada intervalo de 100 passos de tempo, até que seja satisfeito a condição que estabelece o término da simulação.

(ii) ao reproduzirmos os cálculos de campo médio, verificamos que os resultados obtidos

por simulação são muito bem descritos pela teoria de campo médio, ao contrário do observado por Camelo-Neto & Coutinho. Esta discrepância obtida pelos autores se deve a um erro cometido por eles na iteração das equações para a densidade dos diferentes tipos de células.

Ainda com relação à figura 5.21, podemos observar comportamentos qualitativamente distintos entre os casos $R = 1, 2$ e $R \geq 4$. O caso $R = 3$, apresenta um comportamento dito de *crossover* entre os dois outros tipos distintos. Quando $p \to 0$ a solução de campo médio para a densidade de céluas mortas diverge, de modo que devemos desconsiderar os resultados obtidos nessa região.

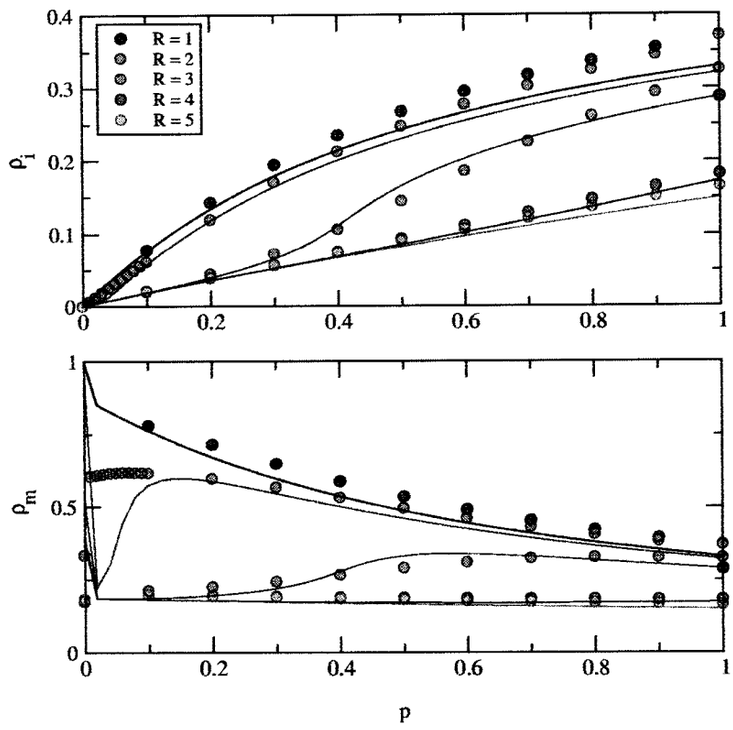


Figura 5.21: Solução de estado estacionário para as concentrações de células infectadas e mortas em função de p, para diferentes valores do parâmetro R, dado $q = 0.6$ e $f/p = 0.1$. Cada ponto é resultado da média sobre 200 *simulações* independentes. Os resultados para $R \geq 6$ coincidem com os de $R = 5$, de forma que não foram mostrados. As linhas contínuas correspondem aos resultados obtidos usando teoria de campo médio.

No que segue vamos nos concentrar apenas no caso $f = 0$, focalizando assim o efeito da regeneração do tecido afetado pelo HSV. Mostraremos alguns resultados referentes à

evolução temporal da infeção e à existência de diagramas de fase para os parâmetros p e q que delimitam regiões onde a infecção não propaga e regiões onde a infecção persiste. Vale ressaltar que estes resultados são originais.

5.2.1 Aproximação de Campo Médio

Apesar de mostrarmos o resultado obtido a partir da teoria de campo médio para todos os intervalos dos parâmetros p, q e f, apenas o caso $f = 0$ será tratado nas discussões a seguir. Mesmo eliminando-se a possibilidade de re-infecção ($f = 0$) o modelo ainda apresenta muitos parâmetros, de forma que uma análise teórica, mesmo que aproximada, torna-se fundamental para guiar o tipo de simulação a ser realizada.

As equações que regem a evolução das concentrações dos diversos tipos de células neste modelo são dadas por:

$$\rho_m(t+1) = \rho_m(t)\,(1-p) + \rho_i(t) \tag{5.17}$$

$$\rho_p(t+1) = \rho_m(t)\;p\;q + \rho_p\,(1-\Theta_i)\,(1-f) \tag{5.18}$$

$$\rho_r(t+1) = \rho_m(t)p\,(1-q) + \rho_r\,(1-\Gamma_R)\,(1-f) \tag{5.19}$$

$$\rho_i(t+1) = \rho_p\,[(1-\Theta_i)\,f + \Theta_i] + \rho_r\,[(1-\Gamma_R)\,f + \Gamma_R] \tag{5.20}$$

onde

$$\rho_i(t) + \rho_m(t) + \rho_p(t) + \rho_r(t) = 1 \tag{5.21}$$

$$\Gamma_R = \sum_{n=R}^{8} \binom{8}{n} (\rho_i)^n\,(1-\rho_i)^{8-n} \tag{5.22}$$

e Θ_i é dada pela equação (5.7) e Γ_R é a probabilidade de que uma célula resistente tenha R ou mais vizinhos infectados. Note que a partir dessas equações não é possível re-obter as equações de campo médio do modelo de Landini e colaboradores, devido à diferença nas definições de Γ_R e Φ_R. As soluções de estado estacionário para as diferentes concentrações são dadas por ($p \neq 0$):

$$\rho_m = \frac{1}{p}\rho_i \tag{5.23}$$

$$\rho_p = q\frac{\rho_i}{\Theta_i + f\,(1-\Theta_i)} \tag{5.24}$$

$$\rho_r = (1-q)\,\frac{\rho_i}{\Gamma_R + f\,(1-\Gamma_R)} \tag{5.25}$$

$$\rho_i\left[1 + \frac{1}{p} + \frac{q}{\Theta_i + f\,(1-\Theta_i)} + \frac{1-q}{\Gamma_R + f\,(1-\Gamma_R)}\right] = 1 \tag{5.26}$$

Nas figuras 5.22 e 5.23 podemos comparar os resultados obtidos por campo médio e por simulação para as concentrações de equilíbrio dos diferentes tipos de células em função de q. O aspecto importante é o aparecimento de uma descontinuidade para $R \geq 3$ separando o regime em que a infecção é suprimida e o tecido completamente regenerado ($\rho_i = \rho_m = 0$) do regime em que a infecção persiste indefinidamente ($\rho_i > 0$).

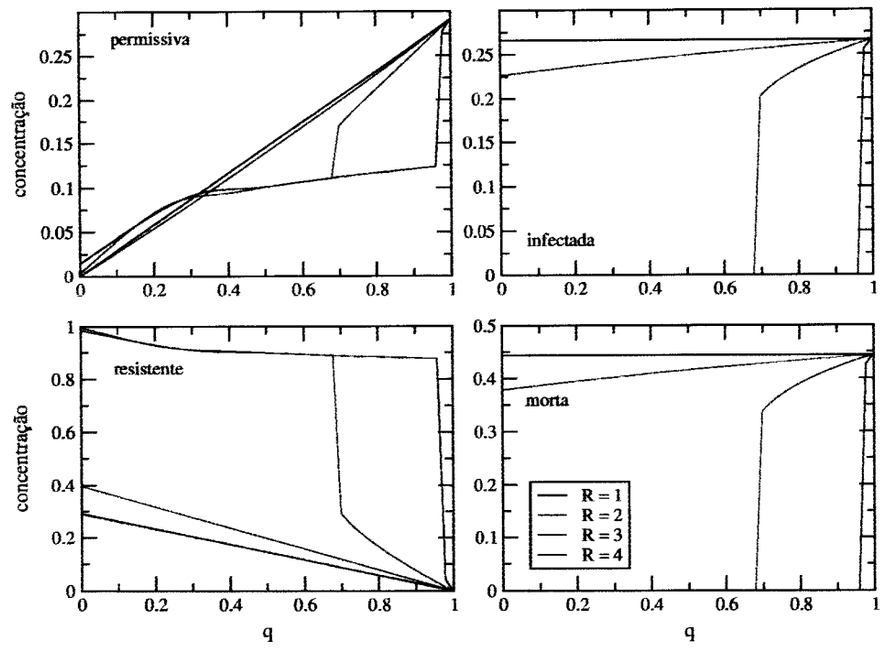


Figura 5.22: Estado estacionário na aproximação de campo médio para as concentrações dos diferentes tipos de célula em função de q, para $p = 0.6$, $f = 0$ e diferentes valores do parâmetro R. Os resultados para $R > 4$ coincidem com os de $R = 4$.

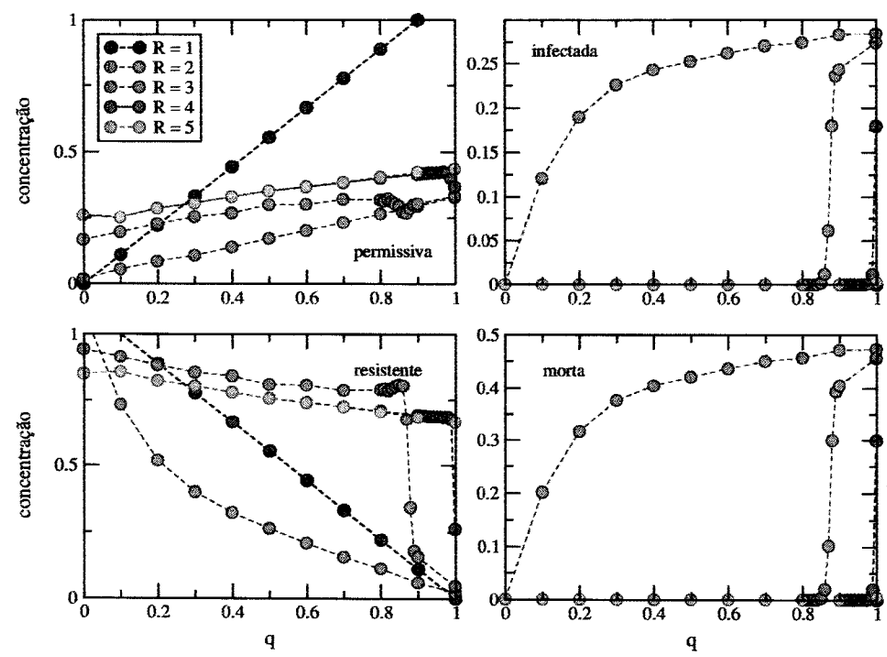


Figura 5.23: Solução de estado estacionário para as concentrações dos diferentes tipos de célula em função de q, para $p = 0.6$, $f = 0$ e diferentes valores do parâmetro R. Cada ponto é o resultado da média sobre 200 simulações independentes. Os resultados para $R > 5$ coincidem com os de $R = 5$.

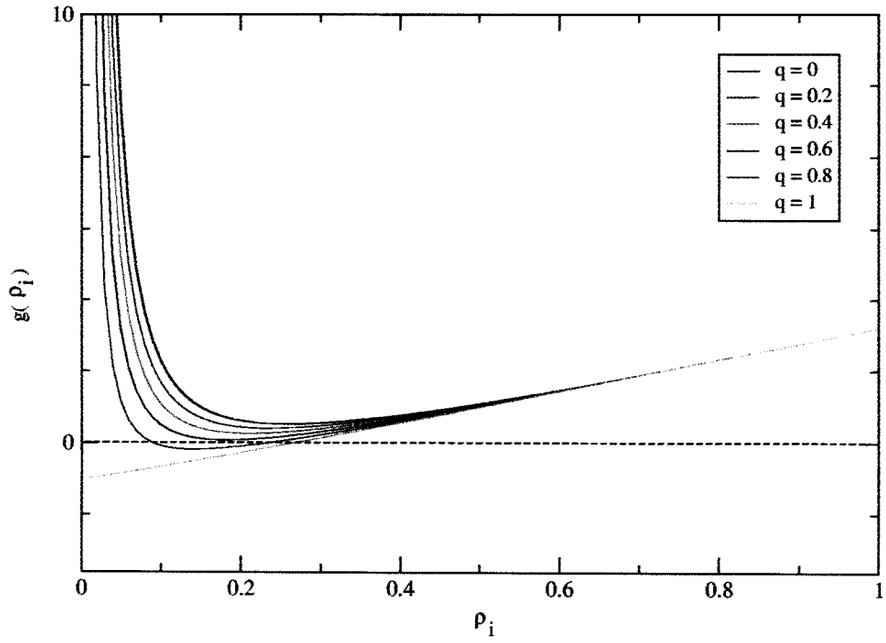


Figura 5.24: Função $g(\rho_i)$ para $p = 0.6$, $R = 3$ e diferentes valores de q, mostrando a existência de um q crítico.

A fim de localizarmos precisamente o valor de q no qual a transição ocorre, é necessário primeiramente reduzir o sistema de equações (5.23-5.26) a uma única equação para ρ_i, a saber, $g(\rho_i) = 0$ onde

$$g(\rho_i) = \rho_i \left(1 + \frac{1}{p} + \frac{q}{\Theta_i} + \frac{1-q}{\Gamma_R}\right) - 1. \tag{5.27}$$

Quando não existir raiz no intervalo $[0, 1]$ para essa equação então a solução é $\rho_i = 0$. Na figura 5.24 mostramos a função $g(\rho_i)$ para $R = 3$ (valor no qual a descontinuidade aparece), $p = 0.6$ e vários valores de q. Fica claro que a descontinuidade ocorre quando a curva toca pela primeira vez a linha horizontal $g(\rho_i) = 0$. A localização exata da transição é obtida resolvendo-se simultaneamente as equações $g(\rho_i) = 0$ and $dg(\rho_i)/d\rho_i = 0$. Os resultados mostrando os valores de q_c para os quais a descontinuidade ocorre e o valor da concentração de células infectadas no ponto de descontinuidade são apresentados na figura 5.25. Essas curvas de transição são extremamente importantes pois delimitam duas regiões distintas, uma na qual a densidade de células infectadas é nula (à esquerda da linha de transição dada por q_c versus p) e outra na qual a infecção persiste (à direita da linha de transição dada por q_c versus p).

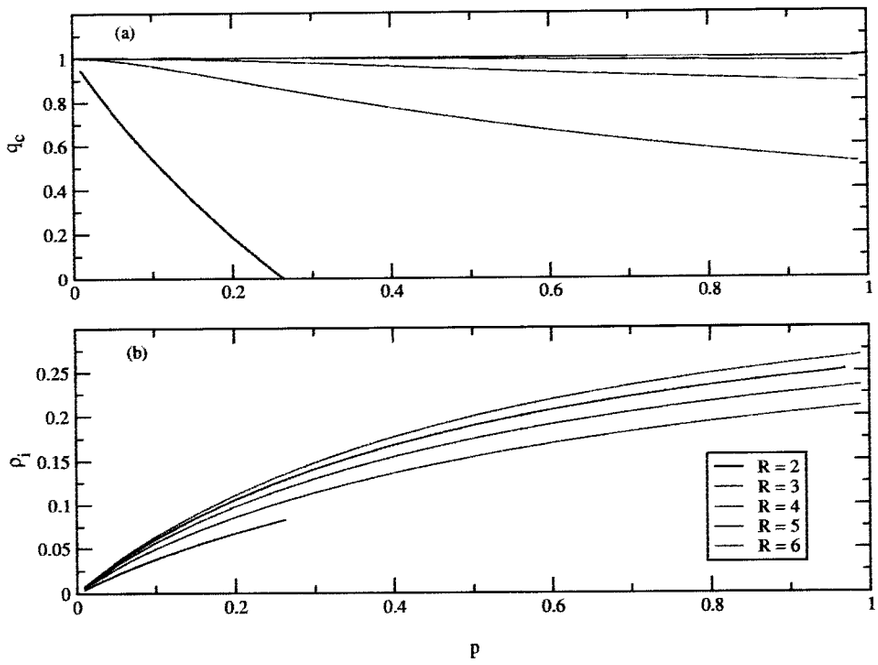


Figura 5.25: Diagrama de fase, q em função de p obtido pela aproximação de campo médio, para diferentes valores de R, (a), e variação da concentração das células infectadas no ponto de transição, (b), também em função de p.

Se observarmos a figura 5.25, podemos notar algumas situações distintas. Para $R = 2$ as descontinuidades são observadas apenas na região de $p < 0.27$. Já para $R = 3$, 4, 5 e 6 as descontinuidades aparecem em toda região de valores de p. A curva para $R = 1$ não aparece no gráfico pois não apresenta descontinuidade, ou seja, ρ_i tem um comportamento suave para todos os valores de p e q. Neste caso, não há distinção entre células resistentes e permissivas, de modo que a infecção, em média, sempre consegue se espalhar. Estamos então na região em que a infecção persiste. Para $R \geq 5$ o comportamento torna-se suave como no caso $R = 1$, mas, neste caso, estamos na região onde a infecção não consegue se propagar indefinidamente.

Para ilustrar o comportamento do sistema antes e depois da transição, na figura 5.26 mostramos a evolução temporal das concentrações dos quatro diferentes tipos de células nas duas regiões delimitadas pela curva q_c versus p obtidos por campo médio, e na figura 5.27 o resultado de simulação. Os parâmetros escolhidos foram $R = 3$ e $p = 0.6$. Podemos distinguir duas situações distintas, uma na qual a infecção não consegue se propagar indefinidamente e outra na qual a infecção persiste.

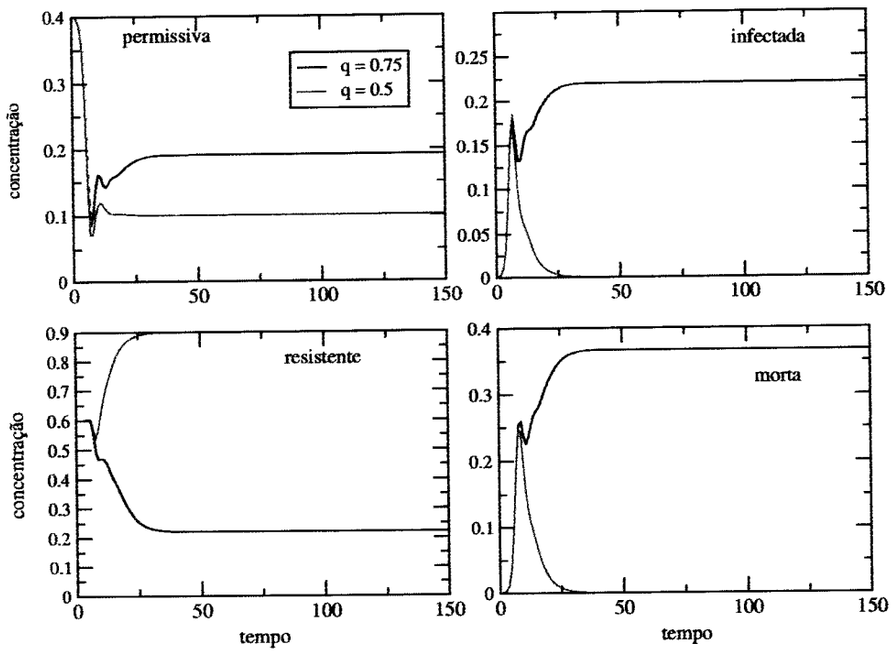


Figura 5.26: Evolução temporal dada pela aproximação de campo médio para as concentrações dos diferentes tipos de células, para $p = 0.6$, $R = 3$ e q antes e depois da transição ($q_c = 0.67$).

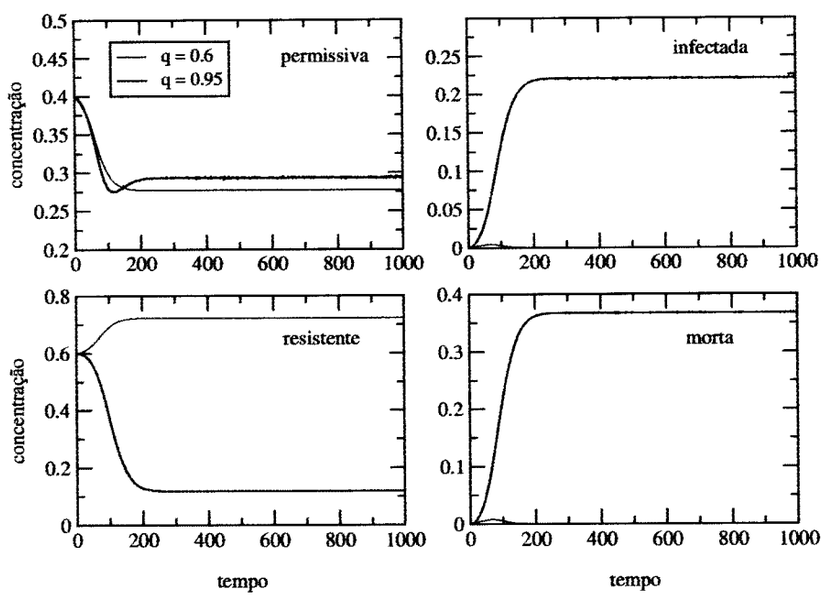


Figura 5.27: Evolução temporal para as concentrações dos diferentes tipos de células, para $p = 0.6$, $R = 3$ e q antes e depois da transição ($q_c \sim 0.8$).

5.3 Discussão

Usando o método de Monte Carlo dinâmico, mostramos que a transição de fase observada no modelo de formação de úlceras para a infecção do vírus da Herpes proposto por Landini e colaboradores [23] pertence à classe de universalidade da percolação usual [52].

Este resultado não é trivial, visto que o processo de infecção se assemelha ao processo de percolação por difusão onde o crescimento da úlcera depende das característicais locais da rede, uma vez que o processo de decisão sobre a infecção de uma célula resistente depende do estado das células que compõem a sua vizinhança.

A transição entre diferentes morfologias acontece de fato para $R \geq 5$, refletindo a não trivialidade da atuação do parâmetro R no processo de percolação. Nos casos não críticos ($R < 5$) a probabilidade de uma úlcera tipo amebóide ou irrestrita ser gerada é dada pelas curvas suaves mostradas na figura 5.11, as quais são independentes do tamanho da rede. Similar ao modelo de fogo em floresta que não apresenta criticalidade [46, 47] o crescimento desse tipo de úlcera pode ser caracterizado por frentes de infecção com dimensão fractal d_f cujo valor depende do parâmetro de resistência R (para $R = 1$, $d_f = 2$).

De acordo com a literatura [40, 23, 48, 41], as úlceras amebóides são geralmente observadas em pacientes com o sistema imunológico comprometido (por exemplo, pacientes com HIV) ou quando o paciente faz uso inadequado de corticóides. No modelo, estas condições correspondem a um decréscimo do grau de resistência dado pelo parâmetro R ou a um aumento na concentração inicial de células permissivas dado por q. Portanto, a hipótese de que a morfologia das úlceras é função da suscetibilidade das células à infecção é confirmada.

Uma extensão deste modelo no qual a regeneração das células bem como a recorrência das infecções são levadas em conta, já foi considerado na literatura por Camelo-Neto & Coutinho [26]. Neste caso, o processo de espalhamento é muito semelhante ao processo de fogo em floresta com árvores imunes que apresenta criticalidade. Em particular o parâmetro de resistência R faz o papel de probabilidade de imunidade (sistema imunológico), isto é a probabilidade de que uma árvore não pegue fogo, apesar de ter um número de vizinhos queimando [49, 50]. De acordo com os resultados de Grassberger [51], para o problema citado, a úlcera formada deve pertencer à classe de universalidade da percolação direcionada, já que estaríamos levando em conta agora a regeneração das células.

Capítulo 6

Conclusão

O objetivo desta tese foi utilizar técnicas e conceitos da física estatística para investigar alguns modelos bem estabelecidos de evolução pré-biótica e de espalhamento de infecções via processo de contato. A noção de replicador [53], entidade genérica capaz de se auto-replicar seguindo um conjunto específico de regras, e a análise de espalhamento de Grassberger e de La Torre [21] permitiram a unificação desses temas de pesquisa aparentemente distintos. Igualmente importante foi a demonstração da equivalência entre as propriedades críticas dos modelos considerados e as percolações direcionada e ordinária. Neste aspecto, acreditamos ter contribuído tanto para a melhor compreensão dos modelos motivados pela bio química e biologia, quanto para a física estatística ao enfatizarmos a equivalência desses modelos, em alguns casos, com versões muito mais simples mas na mesma classe de universalidade.

A abordagem de questões relacionadas à origem e estabilidade dos primeiros replicadores (evolução pré-biótica) tem sido, em grande parte, limitada à formulação determinística da cinética química de meios perfeitamente homogêneos ou misturas perfeitas [6, 14]. Nesta tese, mostramos que é possível tratar de forma sistemática e quantitativa um outro limite extremo, no qual os replicadores permanecem fixos em suas posições (processo de contato) em uma rede bidimensional. Deve-se mencionar que as teorias modernas para a origem da vida apontam para o surgimento dos replicadores primordiais em superfícies adsorventes, que facilitariam a ocorrência de reações químicas muito improváveis em um meio tridimensional [54, 55]. As ferramentas de análise nesse caso são de natureza numérica, tendo sido desenvolvidas no estudo da percolação direcionada [21]. Observamos a existência de uma transição de fase entre um regime caracterizado pela ausência de replicadores e, portanto ausência de vida, e um regime caracterizado pela presença de replicadores no sistema. O

fato dessa transição ocorrer para valores finitos da taxa de replicação coloca uma dificuldade adicional no cenário de emergência da vida, uma vez que os replicadores deveriam surgir já com uma certa eficiência mínima de replicação. De fato, se em princípio já é improvável que um replicador qualquer surja espontâneamente, ainda mais improvável é o surgimento espontâneo de um replicador eficiente. Um cenário mais aceitável seria descrito por um modelo em que o estado absorvente (sem vida) fosse instável frente ao aparecimento de um replicador com qualquer taxa de replicação não nula, mas não conhecemos nenhum modelo com essas características. Do ponto de vista da mecânica estatística de não-equilíbrio, o modelo de replicadores hipercíclicos em uma rede bidimensional apresenta um diagrama de fases bastante rico com transições de fase contínuas e descontínuas separadas por um ponto tricrítico. Mostramos que a localização desse ponto bem como a natureza da transição podem ser inferidas através da mudança de comportamento qualitativo da dependência temporal do número de replicadores e da probabilidade de sobrevivência de pequenas colônias de replicadores. Entretanto, no caso unidimensional a transição entre os regimes absorvente e ativo é sempre contínua e caracterizada pelos expoentes críticos da percolação direcionada em $1+1$ dimensões (isto é, uma dimensão espacial e uma temporal).

Devemos frisar que o problema de replicadores na rede, considerado nesta tese, é um fenômeno de não-equilíbrio pois a condição de balanço detalhado [56]

$$P_\alpha W(\alpha \to \beta) = P_\beta W(\beta \to \alpha) \tag{6.1}$$

não é obedecida. Aqui P_α é a probabilidade de encontrar o sistema no estado α e $W(\alpha \to \beta)$ é a probabilidade de transição do estado α para o estado β, e similarmente para P_β e $W(\beta \to \alpha)$. De fato, seja α o estado absorvente vazio caracterizado pela ausência de replicadores, e β o estado estacionário no regime ativo, de modo que $P_\beta > 0$. Como $W(\alpha \to \beta) = 0$ pela definição de estado absorvente e $W(\beta \to \alpha) > 0$ pelas regras de evolução temos que a condição (6.1) não é respeitada no estado estacionário do regime ativo.

Uma vez determinadas as condições necessárias para que uma pequena colônia de replicadores pudesse se estabelecer, como taxa mínima de replicação e tamanho da colônia inicial, o próximo passo no nosso estudo foi a análise da competição entre diferentes tipos de replicadores. Ao contrário do previsto pela aproximação de campo médio, obtivemos que, para replicadores maltusianos (assexuados) no limite de processo de contato, não é certeza que uma espécie mais eficiente consiga invadir uma população já estabelecida de replicadores menos eficientes. Quanto aos replicadores hipercíclicos restritos à replicação

catalisada (sexuados), pudemos observar que uma população já estabelecida desses replicadores pode, com uma certa probabilidade, ser invadida por replicadores mutantes mais eficientes, contradizendo assim o resultado clássico de campo médio que afirma que uma população estabelecida de replicadores hipercíclicos nunca pode ser invadida por replicadores do mesmo tipo, mesmo que muito mais eficientes. Um resultado importante, também obtido na aproximação de campo médio, é que nunca ocorre coexistência entre dois tipos diferentes de replicadores. Isso é, de certo modo, surpreendente pois, em princípio, a localização espacial dos replicadores poderia levar à formação de aglomerados e, conseqüentemente, à coexistência dos replicadores.

A extensão natural do trabalho apresentado nesta tese, visando tornar o modelo mais realístico, é a inclusão do processo de difusão local dos replicadores. Como veremos a seguir, a difusão diminui o valor mínimo da taxa de replicação necessária para estabilizar uma colônia de replicadores maltusianos, aproximando-o do resultado obtido com a aproximação de campo médio. A inclusão desse processo deve trazer resultados novos e interessantes, especialmente no caso da competição entre replicadores, visto que, conforme observado no capítulo 2, pode levar à formação de padrões espaciais com a compartimentalização dos replicadores, mudando assim de maneira significativa a seletividade e as características evolutivas do sistema. No que segue vamos mostrar alguns resultados preliminares do efeito da difusão local sobre o crescimento de uma colônia de replicadores maltusianos em uma rede bidimensional.

O processo de difusão local foi implementado seguindo a proposta de Boccara e colaboradores [28], na qual a difusão ocorre a cada passo de tempo e é proporcional ao número de sítios (ou células) ocupados. A constante de proporcionalidade denotada por p_d pode assumir qualquer valor no intervalo $[0, 1]$: o caso $p_d = 0$ corresponde ao limite de difusão nula ou de posição fixa estudado nesta tese, e o caso $p_d = 1$ corresponde ao limite em que todos os replicadores se movem (se possível) a cada passo de tempo. Um replicador pode se mover apenas para um sítio vazio em sua vizinhança de von Neumann. Se houver mais do que um sítio vazio, o sítio receptor é então escolhido aleatoriamente entre os disponíveis. A difusão é implementada de acordo com as regras descritas a seguir:

(i) o número de replicadores que poderão se mover na rede, a cada passo de tempo, é proporcional à probabilidade de que ocorra difusão p_d, definida no começo da simulação. Por exemplo, para $p_d = 0.1$, se em um certo instante há $n = 50$ sítios ocupados,

então apenas $np_d = 5$ deles poderão deslocar-se para sítios vizinhos. O número de replicadores que se movem é, em geral, menor que np_d pois alguns dos replicadores escolhidos podem não ter vizinhos vazios.

(ii) Os replicadores que irão se mover via difusão são escolhidos aleatoriamente e movem-se seqüencialmente (um após o outro), de modo que o autômato definido dessa maneira é dito misto, pois as regras de evolução são implementadas de maneira simultânea (síncrona) para todos os sítios, mas as regras de difusão são implementadas de modo seqüencial.

A aplicação do método de espalhamento de Grassberger e de La Torre [21] para o caso de replicadores maltusianos ($c = 0$ e $s > 0$) em uma rede bidimensional com difusão é bem mais problemática, pois para obtermos resultados confiáveis torna-se necessário realizar muito mais experimentos independentes (tipicamente 3×10^5) para tempos mais longos (tipicamente 2×10^4 gerações). Mesmo assim, os resultados obtidos não foram suficientemente precisos para fazermos uma estimativa dos expoentes críticos dinâmicos. Já a localização da transição ou ponto crítico $\tilde{s}_c$ demanda muito menos precisão e, na tabela 6.1, mostramos os valores obtidos para $\tilde{s}_c$ quando variamos a probabilidade de difusão, p_d. Podemos observar que os resultados das simulações aproximam-se dos da aproximação de campo médio quando aumentamos p_d. Como estamos considerando apenas difusão local, ou seja, os replicadores só podem mover-se para sítios vizinhos, o resultado de campo médio não é recuperado para $p_d = 1$, já que nessa aproximação a difusão é global, ou seja, um replicador pode mover-se para qualquer posição disponível na rede, independentemente de sua distância ao replicador.

Finalmente, abordamos o problema de formação de úlceras através de processos infecciosos por contato que, pela sua própria formulação, adequa-se muito bem à aplicação da técnica de espalhamento de Grassberger e de La Torre [21]. De fato, no modelo considerado, todo o processo inicia-se com uma única célula infectada no centro de uma rede bidimensional que passa então a infectar (ou não) células sadias vizinhas. O aspecto surpreendente deste problema, sob o ponto de vista de fenômenos críticos, é o fato da transição de fase observada entre o regime em que as úlceras formadas são auto-limitadas e o regime em que as úlceras crescem até atingir as fronteiras da rede não pertence a classe de universalidade da percolação direcionada, mas sim da percolação usual ou ordinária. Como o processo de espalhamento da infecção depende das características locais da rede, como razão entre o número de células permissivas e resistentes e distribuição espacial dessa células, esperávamos que o problema

p_d	$\tilde{s}_c$
0	0.4073(3)
0.02	0.3742(5)
0.1	0.3190(5)
0.5	0.2765(5)
1	0.2660(5)
C.M.	0.25

Tabela 6.1: Estimativas para o ponto crítico $\tilde{s}_c$ para $\tilde{c} = 0$ e diferentes probabilidades de difusão obtidas pela técnica de espalhamento. O resultado de campo médio está indicado por C.M.

estivesse dentro da classe de universalidade da percolação direcionada. Provavelmente, similar ao que acontece nos processos de epidemia, este fato deve estar relacionado a algum tipo de saturação do parâmetro R, em analogia ao parâmetro R_o definido como o número médio de indivíduos infectados por sítio infeccioso. A continuação desta linha de trabalho deverá incluir elementos mais realísticos ao modelo básico de Landini e colaboradores [23] como, por exemplo, a possibilidade de regeneração com memória das células mortas e a recorrência da infecção. Neste sentido, o modelo de Camelo-Neto & Coutinho [26] traz alguns resultados preliminares, como a existência de uma transição entre uma região onde a infecção persiste e uma onde ela acaba, bem como a possibilidade de observarmos o fenômeno de criticalidade auto-organizada. Porém, uma abordagem mais realística deve considerar que a regeneração das células começa pela borda, e que, o tipo de célula que surge deve obdecer a alguma regra que mantém as características do tecido, como tamanho e funcionalidade.

Apêndice A

Análise de Espalhamento

No caso de sistemas estocásticos *finitos* em que existe um estado absorvente (vácuo ou rede vazia) resultante do decaimento ou degradação das partículas ou moléculas, temos que qualquer estado estacionário ativo, caracterizado por uma densidade não nula de partículas, é necessariamente meta-estável. De fato, a probabilidade de uma flutuação levando ao decaimento simultâneo de todas as partículas e à conseqüente extinção da colônia, embora pequena para sistemas grandes, não pode ser desprezada[1]. A probabilidade de ocorrência desse evento torna-se apreciável nas vizinhanças de um ponto crítico (denotado genericamente por k_c neste apêndice) sendo por isso muito difícil a obtenção de boas estimativas para os expoentes e pontos críticos através de simulações que envolvam a obtenção de um estado estacionário. Uma forma de evitar essas dificuldades é considerar o comportamento dinâmico do sistema, caracterizando-o por expoentes críticos dinâmicos e relacionando-os com os expoentes estáticos tradicionais. O objetivo deste apêndice é descrever de forma sucinta a técnica da análise de espalhamento (do inglês 'spreading analysis') proposta por Grassberger e de La Torre [21, 22, 33], denominada algumas vezes de Monte Carlo dinâmico, que será usada de forma extensiva nesta tese.

De forma genérica, vamos admitir que o diagrama de fases do sistema *infinito* em questão seja gerado pela variação de um único parâmetro de controle k (temperatura, taxa de replicação, etc ...) e apresente uma região subcrítica ($k < k_c$), onde o estado absorvente ($\rho = 0$) é a única fase estável, e uma região supercrítica ($k > k_c$), onde existem outras fases (estado ativo) de densidade não nula ($\rho > 0$). Vamos supor que quando k aproxima-se de k_c na região supercrítica a densidade de partículas ou sítios ativos aproxima-se de zero da

[1]Neste contexto, a afirmação 'É impossível que o improvável nunca aconteça.' é bastante adequada.

forma

$$\rho \sim \Delta^{\beta}, \tag{A.1}$$

onde

$$\Delta = k - k_c, \tag{A.2}$$

é uma medida da distância ao ponto crítico e $\beta \geq 0$ é um expoente crítico ($\beta = 0$ descreve um comportamento descontínuo de ρ em k_c).

Vamos considerar o comportamento assintótico da dinâmica ($t \to \infty$) no caso em que iniciamos em $t = 0$ com apenas uma partícula na origem $\mathbf{r} = 0$ e $\Delta \sim 0$. De acordo com a hipótese de escala, esperamos que qualquer função de $\mathbf{r}$, t, e Δ seja função de $\mathbf{r}^2/t^z$ e $\Delta t^{1/\nu_{\|}}$ multiplicada por potências de t ou Δ, onde $z > 0$ e $\nu_{\|} > 0$ são expoentes críticos dinâmicos. A dependência em $\mathbf{r}^2$ explica-se pela invariância rotacional em torno da origem, ou seja, não há uma direção preferencial para a propagação da atividade iniciada em $\mathbf{r} = 0$. Por outro lado, para $t \to \infty$ esperamos que o sistema seja homogêneo, isto é, os observáveis não dependam de $\mathbf{r}$, daí então a dependência espacial da forma $\mathbf{r}^2/t^z$. A dependência em $\Delta t^{1/\nu_{\|}}$ garante que exatamente no ponto crítico ($\Delta = 0$) os observáveis obedeçam à leis de potência em t, ou seja, que não haja um tempo característico de decaimento. Em particular, escrevemos a densidade de partículas como

$$\rho(\mathbf{r}, t) \approx t^{\eta - Dz/2} F\left(\mathbf{r}^2/t^z, \Delta t^{1/\nu_{\|}}\right) \tag{A.3}$$

onde η é um outro expoente crítico dinâmico, D é a dimensionalidade do sistema, e F é uma função de escala. Uma vez que o número médio de partículas é definido por

$$\langle n \rangle = \int d^D r \rho(\mathbf{r}, t) \tag{A.4}$$

podemos efetuar a integração usando a hipótese de escala acima e obter

$$\langle n \rangle \approx t^{\eta} f\left(\Delta t^{1/\nu_{\|}}\right) \tag{A.5}$$

onde f é outra função de escala tal que $f(0) > 0$. Note daí a conveniência da escolha do expoente de t na equação (A.3).

Outra grandeza de interesse é a probabilidade de sobrevivência $p(t)$, ou seja, a probabilidade de que haja pelo menos uma partícula no sistema no instante t. É claro que essa grandeza global não depende de $\mathbf{r}$ e, de acordo com nossa hipótese de escala, deve obedecer a uma equação do tipo

$$p(t) \approx t^{-\delta} \phi(\Delta t^{1/\nu_{\|}}) \tag{A.6}$$

onde δ é mais um expoente crítico dinâmico e ϕ é uma função de escala tal que $\phi(0) > 0$.

Usando a expressão de $\rho(\mathbf{r}, t)$ dada em (A.3), podemos obter outra grandeza global importante, a saber, o raio de giração quadrático médio,

$$\langle \mathbf{r}^2 \rangle = \frac{1}{\langle n \rangle} \int d^D r \; \mathbf{r}^2 \rho(\mathbf{r}, t) \approx t^z g(\Delta t^{1/\nu_\parallel}) \tag{A.7}$$

onde g é uma função de escala tal que $g(0) > 0$.

É interessante observar que os expoentes críticos dinâmicos η, δ e z estão relacionados com a dimensão fractal d_f dos aglomerados de partículas no ponto crítico. De fato, o número médio de sítios ativos por simulação é dado por $N(t) = n(t)/p(t)$ mas, por outro lado, podemos definir d_f tal que $N \sim r^{d_f}$. Usando as leis de escala para n, p e $\mathbf{r}^2$ no ponto crítico ($\Delta = 0$) obtemos

$$d_f = 2\frac{\eta + \delta}{z}. \tag{A.8}$$

As equações (A.5), (A.6) e (A.7) representam o núcleo da técnica numérica de espalhamento de Grassberger (Monte Carlo dinâmico). Na prática, o método consiste em iniciarmos a simulação do sistema numa configuração próxima à extinção (ou ao estado absorvente). Por exemplo, no caso do estudo da replicação de uma espécie, a rede inicial deve conter apenas um número muito pequeno (quando possível apenas um) de sítios ocupados no centro da rede e os sítios restantes devem estar vazios. Naturalmente, a configuração inicial deve ser tal que exista uma probabilidade não nula de que a espécie sobreviva ao próximo passo de tempo. A evolução do sistema no tempo é então acompanhada e as seguintes grandezas globais são medidas:

(i) $\langle n(t) \rangle$: número médio de sítios ativos;

(ii) $p(t)$: probabilidade média de sobrevivência; e

(iii) $\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle$: raio de giração quadrático médio.

São simuladas diversas redes (experimentos) independentes, tipicamente 10^4 a 10^5, e a cada instante t as grandezas acima são medidas para cada experimento e o valor médio calculado. Para uma rede particular, a probabilidade de sobrevivência toma o valor 1 se houver pelo menos um sítio ativo (ocupado ou infectado, dependendo do problema) ou 0, caso contrário. Assim, a probabilidade média de sobrevivência $p(t)$ dá a fração de experimentos que apresentam pelo menos um sítio ativo no instante t. Já o raio de giração mede o espalhamento dos sítios ativos na rede em relação ao seu centro de massa, que coincide com a origem pela

simetria da dinâmica. Deve-se ressaltar que para o cálculo do raio de giração quadrático médio $\mathbf{r}^2(t)$ a média é realizada considerando-se apenas as amostras sobreviventes no instante t, enquanto que para o número médio de sítios ativos $n(t)$, a média é feita sobre todas as amostras, incluindo as que não sobreviveram para um dado instante t.

O comportamento temporal das grandezas médias n, p e $\mathbf{r}^2$ deve ser obtido para diferentes valores do parâmetro de controle k, próximos ao valor crítico k_c: se as hipóteses de escala forem corretas, esperamos que na região crítica os gráficos log-log de $n(t)$, $p(t)$ e $\mathbf{r}^2(t)$ contra t sejam retas cujas inclinações correspondam aos expoentes críticos dinâmicos. Igualmente importante é a observação de que os desvios para cima (região supercrítica) ou para baixo (região subcrítica) em relação à reta crítica podem ser utilizados para estimar o ponto crítico k_c com uma enorme precisão numérica. Uma estimativa mais cuidadosa dos expoentes críticos dinâmicos é obtida através da análise da derivada local dos expoentes. Por exemplo, no caso de δ essa derivada é definida como

$$-\delta(t) = \frac{\ln\left[p(t)/p(t/x)\right]}{\ln x} \tag{A.9}$$

onde x é um fator de suavização da curva (tipicamente $x = 5$). Para tempos longos esperamos o seguinte comportamento [21, 22, 33]

$$\delta(t) \approx \delta + \frac{a}{t} \tag{A.10}$$

onde a é uma constante independente de t. Daí o expoente δ pode então ser estimado com precisão a partir da intersecção da curva crítica com o eixo das ordenadas no gráfico de $\delta(t)$ versus $1/t$. Expressões similares podem ser derivadas para os demais expoentes z e η.

Outra observação fundamental para a correta aplicação da técnica da análise de espalhamento é que o tamanho da rede $L \times L$ deve ser tal que possamos garantir que bordas não sejam nunca atingidas no instante de observação t. Desse modo podemos afirmar com segurança que os resultados obtidos são completamente livres de efeitos de tamanho finito.

O expoente $\nu_{\|}$ que governa a divergência do comprimento de correlação temporal pode ser estimado considerando-se o regime subcrítico ($\Delta < 0$). De fato, o comportamento assintótico das funções de escala para $\xi \equiv \Delta t^{1/\nu_{\|}} \to -\infty$ é obtido lembrando que longe do ponto crítico as correlações são de curto alcance, de modo que tanto $p(t)$ como $\langle n \rangle$, equações (A.5) e (A.6), devem corresponder a um decaimento exponencial. Isso determina a forma das funções de escala $f(\xi)$, $\phi(\xi)$ e $g(\xi)$, a saber,

$$f(\xi) \sim (-\xi)^{-\eta\nu_{\|}} e^{-\text{const.}(-\xi)^{\nu_{\|}}} \tag{A.11}$$

$$\phi(\xi) \sim (-\xi)^{\delta\nu_{\|}} e^{-\text{const}'.(-\xi)^{\nu_{\|}}} \tag{A.12}$$

$$g(\xi) \sim (-\xi)^{\nu_{\|}(1-z)} \tag{A.13}$$

para $\xi \to -\infty$. Os pré-fatores são fundamentais para que os fatores multiplicativos em t nas equações (A.5) e (A.6) desapareçam e $p(t)$ e $\langle n \rangle$ correspondam a decaimentos exponenciais. A exponencial não aparece na expressão para $g(\xi)$ devido ao cancelamento dos fatores exponenciais no numerador e denominador da equação (A.7). Com a escolha de g temos $\langle \mathbf{r}^2 \rangle \sim t$ o que corresponde a um processo difusivo normal na rede. Esses resultados permitem a obtenção imediata do expoente crítico $\nu_{\|}$ que governa o decaimento exponencial dos sítios ativos na fase absorvente (subcrítica). Por exemplo, a partir do coeficiente angular do gráfico de $\ln\langle n \rangle$ contra t podemos determinar a constante de decaimento temporal λ definida como

$$\lambda = -\text{const}''.\Delta^{\nu_{\|}} \tag{A.14}$$

para vários valores de Δ e, a seguir, determinar $\nu_{\|}$ através do gráfico log-log de λ versus Δ.

Vamos considerar agora o caso supercrítico $\Delta > 0$ de modo que o regime assintótico corresponde a $\xi \equiv \Delta t^{1/\nu_{\|}} \to \infty$. Lembrando que o sistema é infinito, neste regime temos que $p_\infty = \lim_{t\to\infty} p(t)$ é não nulo. Para que isso ocorra o fator $t^{-\delta}$ na equação (A.6) deve ser cancelado e, portanto, essa equação fica escrita na forma

$$p(t) \approx \Delta^{\nu_{\|}\delta} \psi(\Delta t^{1/\nu_{\|}}) \tag{A.15}$$

onde

$$\psi(\xi) = \xi^{-\nu_{\|}\delta} \phi(\xi). \tag{A.16}$$

Naturalmente, para que p_∞ seja finito, devemos ter $\lim_{\xi\to\infty} \psi(\xi)$ finito também, de modo que $p_\infty \sim \Delta^{\nu_{\|}\delta}$. Pode-se mostrar[2] que p_∞ e ρ, dado na equação (A.1), devem ter os mesmos expoentes críticos, de forma que

$$\beta = \nu_{\|}\delta \tag{A.17}$$

e

$$\phi(\xi) \approx \text{const. } \xi^{\beta} \tag{A.18}$$

para $\xi \to \infty$.

No caso em que os aglomerados de partículas sobrevivem (regime supercrítico), vamos supor que a densidade de partículas seja constante dentro de uma esfera de dimensão D que

[2] A prova, bastante complicada, encontra-se no apêndice A da referência [21]

se expande a uma velocidade constante v. Daí

$$\langle \mathbf{r}^2 \rangle^{1/2} \approx \text{const. } v\, t \tag{A.19}$$

para $\Delta > 0$ fixo e $t \to \infty$. Combinando este resultado com a equação (A.7) obtemos

$$v \sim \Delta^{(1-z/2)\nu_{\|}} \tag{A.20}$$

para $\Delta \to 0_+$. Esses resultados são úteis pois permitem-nos derivar uma relação entre os expoentes críticos dinâmicos. Especificamente, consideremos o número médio de partículas $\langle n \rangle$ para tempos longos. É claro que essa grandeza pode ser escrita como o produto de três termos: a probabilidade de sobrevivência da colônia (p_∞), a densidade de partículas (ρ) e o volume da colônia ($\approx \langle \mathbf{r}^2 \rangle^{D/2}$):

$$\langle n \rangle \approx \text{const. } \rho\, p_\infty\, \langle \mathbf{r}^2 \rangle^{D/2} \sim \Delta^{2\beta+(1-z/2)\nu_{\|}D}\, t^D \tag{A.21}$$

onde usamos $\beta = \nu_{\|}\delta$ juntamente com as equações (A.1), (A.19) e (A.20). Comparando com a equação (A.5) obtemos a relação de hiperescala

$$Dz = 2\eta + 4\delta \tag{A.22}$$

bem como a forma explícita da função de escala $f(\xi)$,

$$f(\xi) = \text{const. } \xi^{2\beta+(1-z/2)D\nu_{\|}} = \text{const. } \xi^{(D-\eta)\nu_{\|}} \tag{A.23}$$

para $\xi \to \infty$.

Finalmente, vamos considerar agora a função de correlação de duas partículas no regime supercrítico, de modo a introduzirmos o expoente $\nu_\perp$ que governa o comportamento do comprimento de correlação espacial próximo ao ponto crítico. De acordo com a hipótese de escala, a probabilidade conjunta $\rho^{(2)}(\mathbf{r})$ de que haja uma partícula na origem e outra na posição $\mathbf{r}$ tem a forma

$$\rho^{(2)}(\mathbf{r}) \approx \Delta^{\beta'} R\left(|\, \mathbf{r} \,|\, \Delta^{\nu_\perp}\right)\, \rho^2 \tag{A.24}$$

onde β' e $\nu_\perp$ são expoentes críticos e $R(u)$ é uma função de escala. Aqui ρ é a densidade de partículas no equilíbrio, equação (A.1). Tomando $|\, \mathbf{r} \,| \to \infty$ para $\Delta > 0$ fixo e notando que as correlações no regime supercrítico são de curto alcance podemos concluir que $\rho^{(2)}(\mathbf{r}) \to \rho^2$ levando a $\beta' = 0$ e $\lim_{u\to 0} R(u) = 1$. Por outro lado, seguindo a formulação anterior o

argumento da função de escala deveria ser escrito como $\Delta t^{1/\nu_{\|}}$. Isso é possível notando-se que $|\mathbf{r}| \sim t^{z/2}$, equação (A.7), de modo que

$$u \equiv |\mathbf{r}|\,\Delta^{\nu_\perp} \tag{A.25}$$

$$\sim \left(\Delta t^{z/2\nu_\perp}\right)^{\nu_\perp} \tag{A.26}$$

$$\sim \varepsilon\left(\Delta t^{1/\nu_{\|}}\right) \tag{A.27}$$

onde $\varepsilon(\xi) = \xi^{\nu_\perp}$ e

$$\nu_\perp = z\nu_{\|}/2. \tag{A.28}$$

É importante enfatizar que as equações (A.17) e (A.28) permitem-nos relacionar os expoentes críticos dinâmicos com os expoentes críticos estáticos tradicionais β e $\nu_\perp$ associados ao comportamento do parâmetro de ordem próximo à transição e ao decaimento da função de correlação espacial, respectivamente.

Apêndice B

Observações sobre as condições de contorno

Podemos entender por que a simulação de redes finitas com condições periódicas de contorno é útil para o estudo do estado estacionário de redes infinitas, se observarmos que o resultado obtido para o valor da densidade de sítios ativos ρ é o mesmo nos dois casos. Dada a condição inicial onde temos quatro sítios ocupados no centro da rede, podemos observar na figura B.1 a comparação da solução de estado estacionário obtida para uma rede bidimensional de tamanho $L = 23$ usando condições de contorno periódicas e a solução para uma rede infinita na qual observamos a densidade de sítios ocupados ρ apenas em um rede "virtual" de tamanho $L = 23$ cujo centro coincide com o da rede infinita.

No caso da rede com condições de contorno periódicas, o estado estacionário é determinado usando o seguinte procedimento. ρ é medido a cada passo de tempo e, após 100 passos, o coeficiente angular da reta que interpola os dados de $\rho(t)$ é calculado. Se o valor deste coeficiente for menor que 10^{-4} dizemos que o equilíbrio foi alcançado. Neste ponto a simulação termina e calculamos o valor final de ρ no equilíbrio fazendo-se uma média apenas sobre os últimos 10 valores. Caso contrário, o sistema continua evoluindo e o teste é repetido a cada intervalo de 100 passos de tempo, até que a condição que estabelece o término da simulação seja satisfeita.

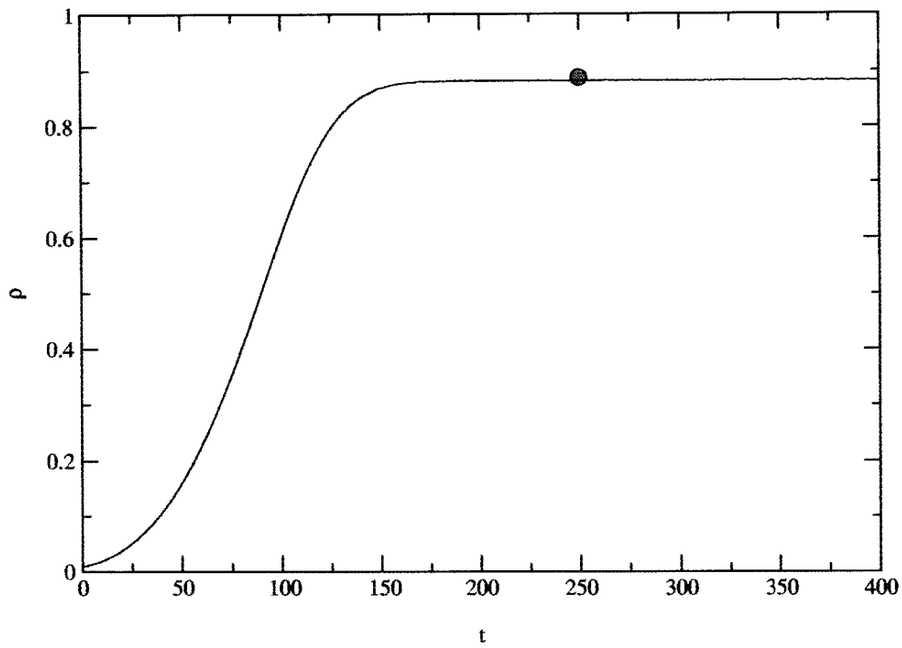


Figura B.1: A curva contínua mostra a evolução temporal da densidade de sítios ativos ρ em uma subrede 23×23 no centro de uma rede infinita para $\tilde{c} = 1$ e $\tilde{s} = 0$. Já o símbolo é o resultado obtido usando condições de contorno periódicas para uma rede 23×23.

Apêndice C

Análise de estabilidade no equilíbrio

Seja p' o valor de p no próximo passo de tempo e $T(p)$ uma função arbitrária que transforma p em p', tal que:

$$p' = T(p). \tag{C.1}$$

A solução de equilíbrio (ou solução estacionária), $\hat{p}$, deve satisfazer à condição $p' = p = \hat{p}$. Este pode ser um equilíbrio estável ou instável. Intuitivamente, esperamos que no caso de equilíbrio estável se iniciarmos a recorrência no ponto $\hat{p}+\epsilon$, onde ϵ é uma pequena pertubação, então o sistema deverá voltar ao ponto $\hat{p}$. Isso equivale a dizer que $T(\hat{p}+\epsilon)$ (isto é, o ponto na próxima iteração) está mais próximo de $\hat{p}$ do que $\hat{p}+\epsilon$, ou seja,

$$\begin{aligned} T(\hat{p}+\epsilon) - \hat{p} &< \hat{p}+\epsilon-\hat{p} \\ &< \epsilon \end{aligned} \tag{C.2}$$

Para ϵ pequeno podemos expandir a função T em série de Taylor e manter a ordem mais baixa,

$$\begin{aligned} T(\hat{p}+\epsilon) &= T(\hat{p}) + \epsilon \left.\frac{dT(p)}{dp}\right|_{\hat{p}} + \frac{\epsilon^2}{2!} \left.\frac{d^2T(p)}{dp^2}\right|_{\hat{p}} + \dots \\ &\approx T(\hat{p}) + \epsilon \left.\frac{dT(p)}{dp}\right|_{\hat{p}}. \end{aligned} \tag{C.3}$$

Lembrando que por definição $T(\hat{p}) = \hat{p}$ podemos reescrever esta equação como

$$T(\hat{p}+\epsilon) - \hat{p} \approx \epsilon \left.\frac{dT(p)}{dp}\right|_{\hat{p}} = \epsilon \left.\frac{dp'}{dp}\right|_{\hat{p}}. \tag{C.4}$$

Comparando essa equação com a desigualdade (C.2), que define matematicamente a noção de equilíbrio estável, concluímos que a condição para que $\hat{p}$ seja um ponto fixo estável é

simplesmente

$$\left.\frac{dp'}{dp}\right|_{\hat{p}} < 1. \tag{C.5}$$

Bibliografia

[1] L. E. Orgel, *As Origens da Vida: Moléculas e Seleção Natural* (Editora Universidade de Brasília, Brasília, 1988).

[2] W. Gilbert, Nature **319**, 618 (1986).

[3] L. E. Orgel, Nature **358**, 203 (1992).

[4] S. W. Fox and K. Dose, *Molecular Evolution and the Origin of Life* (Marcel Dekker, New York, 1977).

[5] F. Dyson, *Origins of Life* (Cambridge University Press, Cambridge, 1985).

[6] M. Eigen, Naturwissenschaften **58**, 465 (1971).

[7] M. Eigen and P. Schuster, Naturwissenchaften **65**, 7 (1978).

[8] M. Eigen, J. McCaskill and P. Schuster, Adv. Chem. Phys. **75**, 149 (1989).

[9] R. Dawkins, *The Selfish Gene* (Oxford University Press, Oxford, 1976).

[10] J. Swetina and P. Schuster, Biophys. Chem. **16**, 329 (1982).

[11] J. Maynard Smith, Nature **280**, 445 (1979).

[12] S. A. Boorman and P. R. Levitt, *The Genetics of Altruism* (Academic Press, New York, 1980).

[13] D. S. Wilson, *The Evolution of Populations and Communities* (Benjamin/Cumings, Menlo Park, 1980).

[14] M. R. Michod, Amer. Zool. **23**, 15 (1983).

[15] D. Alves, P. R. A. Campos, A. T. C. Silva and J. F. Fontanari, Phys. Rev. E **63**, 011911 (2001).

[16] M. C. Boerlijst and P. Hogeweg, Physica D **48**, 17 (1991).

[17] M. C. Boerlijst and P. Hogeweg, Physica D **88**, 29 (1995).

[18] M. B. Cronhjort and C. Blomberg, Physica D **101** 289 (1997).

[19] S. Wolfram, *Theory and Applications of Cellular Automata* (World Scientific, Singapore, 1986).

[20] T. Toffoli and N. Margolus, *Cellular Automata Machines: A New Environment for Modeling* (MIT Press, Cambridge, 1987).

[21] P. Grassberger and A. de La Torre, Ann. Phys. **122**, 373 (1979).

[22] P. Grassberger, Math. Biosc. **63**, 157 (1983).

[23] G. Landini, G. P. Misson and P. I. Murray, Fractal in the Natural and Applied Sciences **A-41** 241 (1994).

[24] D. Stauffer and A. Aharony, *Introduction to Percolation Theory* (Taylor & Francis, Londres, 1992).

[25] M. B. Isichenko, Rev. Mod. Phys. **64**, 961 (1992).

[26] G. Camelo-Neto and S. Coutinho, Fractals **4**, 113 (1996).

[27] R.M.Z. dos Santos, Annual Reviews of Computational Physics VI, 159-202 ed. by D. Stauffer, World Scientific (1999).

[28] N. Boccara, O. Roblin and M. Roger, Phys. Rev. E **50**, 4531 (1994).

[29] M. Eigen and P. Schuster, Naturwissenchaften **64**, 541 (1977)

[30] C. Castellano, M. Marsili, A. Vespignani, Phys. Rev. Letters **85**, 3536 (2000)

[31] C. Blomberg, J. Theor. Biol. **187**, 541 (1997)

[32] C. P. Ferreira and J. F. Fontanari, Phys. Rev. E **65** (2001)

[33] P. Grassberger, J. Phys. A **22**, 3673 (1989).

[34] I. Jensen, H. C. Fogedby and R. Dickman, Phys. Rev. A **41**, 3411 (1990).

[35] I. Jensen, J. Phys. Math. Gen **26**, 3921 (1993).

[36] P. R. A. Campos, J. F. Fontanari and P. F. Stadler, Phys. Rev. E **61**, 2996 (2000).

[37] F. Schlögl, Z. Phys. **253**, 147 (1972).

[38] H. K.Janssen, Z. Phys. B **42**, 151 (1981).

[39] P. Grassberger, Z. Phys. B **47**, 365 (1982).

[40] T. J. Liesegang, Ophtalmology **99**, 781 (1992).

[41] C. R. Dawson, B. Togni and T. E. Moore, Arch. Ophthalmol. **79**, 740 (1968).

[42] M. Yamaguti, 'Caracterização mutifractal', tese de doutorado, Instituto de Física de São Paulo, orientadora C. P. C. do Prado

[43] D. Hiebeler, J. Theor. Biol. **187**, 307 (1997).

[44] J. Adler and A. Aharony, J. Phys. A **21**, 1387 (1988).

[45] H. J. Jensen, 'Self- organized criticality: Emergent complex behavior in physycal and biology systems', Cambridge Lecture Notes in Physics, **10** (1990).

[46] P. Bak, K. Chen and C. Tang, Phys. Lett. A **147**, 297 (1990).

[47] P. Grassberger and H. Kantz, J. Stat. Phys. **63**, 685 (1991).

[48] G. Landini, G. P. Misson and P. I. Murray, Cornea **11**, 510 (1992).

[49] B. Drossel and F. Schwabl, Physica A **199**, 183 (1993).

[50] E. V. Albano, J. Phys. A **27**, L881 (1994).

[51] P. Grassberger, J. Stat. Phys. **79**, 13 (1995).

[52] C. P. Ferreira, R. M Z. dos Santos and J. F. Fontanari, Phys. Rev E 6404 **2** 1903+- Part1 Oct (2001)

[53] P. Schuster and K. Sigmund, J. Theor. Biol. **100**, 533 (1983).

[54] G. Wächtershäuser, Microb. Rev. **52**, 452 (1988)

[55] J. Maynard Smith and E. Szathmáry, *The Major Transitions in Evolution* (Freeman, Oxford, 1995).

[56] K. Binder, *Monte Carlo Methods in Statistical Physics* (Springer-Verlag, Heidelberg, 1986).