

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação

Modelagem computacional de flutuações térmicas em glóbulos vermelhos

Mateus Paranaíba Ribeiro

Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências de Computação e Matemática Computacional (PPG-CCMC)

SERVIÇO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO ICMC-USP

Data de Depósito:

Assinatura: _____

Mateus Paranaíba Ribeiro

Modelagem computacional de flutuações térmicas em glóbulos vermelhos

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação – ICMC-USP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências – Ciências de Computação e Matemática Computacional. *VERSÃO REVISADA*

Área de Concentração: Ciências de Computação e Matemática Computacional

Orientador: Prof. Dr. Roberto Federico Ausas

USP – São Carlos
Abril de 2020

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi
e Seção Técnica de Informática, ICMC/USP,
com os dados inseridos pelo(a) autor(a)

P223m Paranaíba Ribeiro, Mateus
Modelagem computacional de flutuações térmicas em
glóbulos vermelhos / Mateus Paranaíba Ribeiro;
orientador Roberto Federico Ausas. -- São Carlos,
2020.
86 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
em Ciências de Computação e Matemática
Computacional) -- Instituto de Ciências Matemáticas
e de Computação, Universidade de São Paulo, 2020.

1. Hemácias. 2. Flutuações térmicas. 3. Modelagem
computacional. I. Federico Ausas, Roberto, orient.
II. Título.

Mateus Paranaíba Ribeiro

Numerical assessment of thermal fluctuations on red blood
cells

Dissertation submitted to the Institute of Mathematics
and Computer Sciences – ICMC-USP – in
accordance with the requirements of the Computer
and Mathematical Sciences Graduate Program, for
the degree of Master in Science. *FINAL VERSION*

Concentration Area: Computer Science and
Computational Mathematics

Advisor: Prof. Dr. Roberto Federico Ausas

USP – São Carlos
April 2020

Aos meus avós.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao INCT-MACC (Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Assistida por Computação Científica), CAPES e CNPq pelo apoio financeiro, ao ICMC pela oportunidade e todo suporte necessário, ao Gustavo C. Buscaglia e Luca Meacci por contribuições significativas no trabalho.

RESUMO

MATEUS, P. R. **Modelagem computacional de flutuações térmicas em glóbulos vermelhos.** 2020. 86 p. Dissertação (Mestrado em Ciências – Ciências de Computação e Matemática Computacional) – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, 2020.

Neste trabalho se estuda um modelo computacional para hemácias que considera flutuações térmicas, as quais aparecem como um termo forçante nas equações de governo. O modelo adotado para as hemácias inclui dois componentes, uma membrana lipídica e um citoesqueleto, os quais estão completamente aderidos entre si. Para estudar o tratamento numérico deste problema, inicialmente, são introduzidos conceitos básicos de equações diferenciais estocásticas e métodos numéricos para a sua solução, os quais são aplicados a um sistema mecânico unidimensional simplificado, que inclui alguns dos ingredientes do problema objetivo, no qual vários métodos numéricos foram testados. Por fim é apresentado o modelo matemático completo e sua discretização por elementos finitos. Testes numéricos em três dimensões espaciais são exibidos. A formulação proposta foi validada reproduzindo resultados teóricos preditos pela teoria de Milner-Safran para os modos de Fourier presentes nas ondulações da linha equatorial de uma hemácia.

Palavras-chave: Hemácias, flutuações térmicas, modelagem computacional.

ABSTRACT

MATEUS, P. R. **Numerical assessment of thermal fluctuations on red blood cells**. 2020. 86 p. Dissertação (Mestrado em Ciências – Ciências de Computação e Matemática Computacional) – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, 2020.

In this work we study a computational model for red blood cells that considers thermal fluctuations, which appear as a forcing term in the governing equations. The model adopted for red blood cells includes two components, a lipid membrane and a cytoskeleton, which are completely adhered one to each other. To study the numerical treatment of this problem, initially, basic concepts of stochastic differential equations and numerical methods for their solution are introduced, which are applied to a simplified one-dimensional mechanical system, but which still includes some of the ingredients of the objective problem, where several numerical methods were tested. Finally, the complete mathematical model and its finite element discretization are presented. Numerical tests in three spatial dimensions are presented. The proposed formulation was validated by reproducing theoretical results predicted by the Milner-Safran theory for the Fourier modes present in the equatorial line undulations of a red blood cell.

Keywords: Red blood cells, thermal fluctuations, computational modeling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Componentes da hemácia.	17
Figura 2 – Citoesqueleto	19
Figura 3 – Representação de uma espectrina em estrutura de tripla-hélice	19
Figura 4 – Oscilações na posição de um ponto arbitrário sobre o equador de uma hemácia. À esquerda, a oscilação a partir da posição média. À direita, um histograma (frequência) para os valores das perturbações.	20
Figura 5 – Solução do Exemplo (2.8) para $\mu = 2$, $\sigma = 1$ e $X_0 = 1$. Os valores de z_i foram salvos para que a comparação seja válida.	25
Figura 6 – Teste de convergência forte do método Euler-Maruyama para o Exemplo (2.8) para $\mu = 2$, $\sigma = 1$ e $X_0 = 1$	26
Figura 7 – Sistema massa-mola unidimensional	36
Figura 8 – Erro com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) em função do número de realizações para os métodos Euler-Maruyama e θ com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$ com diferentes Δt	42
Figura 9 – Erro com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) em função do número de realizações para o método Newmark com diferentes Δt	42
Figura 10 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método Euler-Maruyama com diferentes parâmetros.	43
Figura 11 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método Euler-Maruyama com diferentes parâmetros.	43
Figura 12 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método Euler-Maruyama no caso com massa desprezível.	44
Figura 13 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método Euler-Maruyama no caso com massa desprezível.	44
Figura 14 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método Runge-Kutta 2 com diferentes parâmetros.	45
Figura 15 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método Runge-Kutta 2 com diferentes parâmetros.	45
Figura 16 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método θ com diferentes parâmetros.	46
Figura 17 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método θ com diferentes parâmetros.	46

Figura 18 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para método Newmark com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$	47
Figura 19 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método Newmark com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$	47
Figura 20 – Comparação entre os métodos Euler-Maruyama, Runge-kutta 2 e θ com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$	48
Figura 21 – Comparação entre os métodos Euler-Maruyama, Runge-kutta 2 e θ com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$	48
Figura 22 – Correlação das oscilações obtidas pelo simulador satisfazendo a expressão do Processo de Ornstein–Uhlenbeck (POU) (3.47)	49
Figura 23 – Esquema do problema completo.	52
Figura 24 – Um exemplo da qualidade do modelo WLC. Em amarelo dados retirados de um segmento de DNA de 12 kb e sua respectiva força WLC.	56
Figura 25 – Comparação da energia obtida pelo nosso simulador e a literatura, variando o valor de p	65
Figura 26 – Decomposição em modos de Fourier das ondulações de uma hemácia sujeita a flutuações térmicas.	67
Figura 27 – Hemácia sem citoesqueleto a distintos tempos sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$	69
Figura 28 – Hemácia com citoesqueleto a distintos tempos sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$	70
Figura 29 – Flutuações de um ponto arbitrário \mathbf{x}_p sobre o equador da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$. Acima: Sem citoesqueleto, Embaixo: Com citoesqueleto.	71
Figura 30 – Energia, área e volume como função do tempo para uma hemácia (com citoesqueleto) sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$	72
Figura 31 – Evolução da área (esquerda) e o volume (direita) em função do tempo da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$ considerando distintos valores para pseudo passo de tempo τ_A e τ_V	73
Figura 32 – Evolução do raio médio da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$. Esquerda: Sem citoesqueleto; Direita: Com citoesqueleto.	74
Figura 33 – Ondulações do equador a distintos tempos numa hemácia com citoesqueleto sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$	74
Figura 34 – Média temporal quadrática dos modos de Fourier das ondulações do equador da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$. Esquerda (sem citoesqueleto), Direita (com citoesqueleto).	75

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Estrutura dos tópicos apresentados	20
2	MÉTODOS NUMÉRICOS PARA SDES	21
2.1	Solução de SDEs	21
2.2	Métodos computacionais para SDEs	24
2.3	Convergência forte dos métodos para SDEs	25
2.4	Convergência fraca dos métodos para SDEs	28
2.5	SDEs multidimensionais	29
3	PRIMEIRAS APLICAÇÕES	33
3.1	O teorema de flutuação-dissipação	33
3.2	Osciladores acoplados unidimensionais	36
3.2.1	<i>Integração temporal</i>	38
3.2.2	<i>Testes</i>	39
3.2.3	<i>Experimentos numéricos</i>	41
4	FLUTUAÇÕES TÉRMICAS EM HEMÁCIAS	51
4.1	Modelo matemático de uma hemácia	51
4.1.1	<i>Modelo contínuo para a bicamada lipídica</i>	52
4.1.2	<i>Modelo do citoesqueleto</i>	53
4.1.2.1	<i>Constantes do modelo WLC-POW</i>	54
4.1.3	<i>Modelo de adesão ou contato membrana-citoesqueleto</i>	55
4.1.4	<i>Modelo para os fluidos circundantes</i>	56
4.2	Modelo matemático simplificado	57
4.2.1	<i>Simplificações no modelo</i>	58
4.3	Discretização e formulação numérica	59
4.3.1	<i>Formulação matricial</i>	61
4.3.2	<i>Tratamento das flutuações térmicas</i>	62
4.4	Resultados numéricos	65
4.4.1	<i>Propriedades mecânicas e flutuações do equador de uma hemácia</i>	65
4.4.1.1	<i>Transformada de Fourier das ondulações</i>	71
4.4.2	<i>Capacidade calorífica de uma hemácia</i>	76

5 DISCUSSÃO E TRABALHOS FUTUROS 79

REFERÊNCIAS 83

INTRODUÇÃO

Os glóbulos vermelhos ou hemácias são células muito importantes para o sistema circulatório, devido a sua indispensável função no transporte do oxigênio. Essas células são anucleadas e consistem basicamente de uma bicamada lipídica fluídica a qual contribui para a resistência à flexão, conectada por proteínas transmembrana à uma rede de espectrina (citoesqueleto) que ajuda a manter seu formato durante o movimento. Estes são os dois principais componentes das hemácias relacionados com o seu comportamento micromecânico.

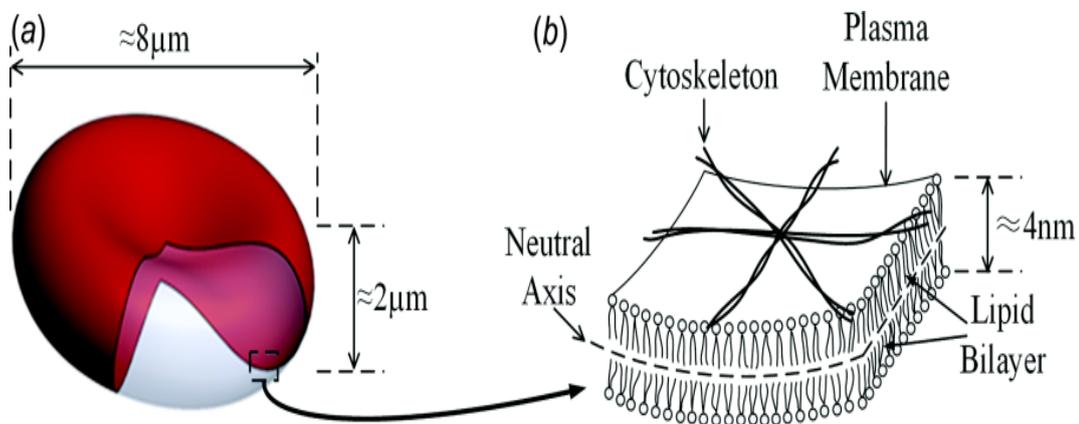


Figura 1 – Componentes da hemácia.

Fonte: (CHEN; BOYLE, 2017)

A micromecânica das hemácias tem íntima relação com seu papel funcional (BAO; SURESH, 2003). Este comportamento é governado pelas propriedades mecânicas do conjunto citoesqueleto-membrana lipídica, o qual sofre deformações pelas forças presentes no ambiente.

No corpo humano, um glóbulo vermelho consiste em uma forma de disco bicôncava, achatada e com uma depressão no centro, com um corte transversal na forma de haltere (LI-GUO *et al.*, 2010a). Em um estado não deformado, seu diâmetro varia entre 6 – 8 μm (micrômetros), o volume algo próximo a 90 μm^3 e a área da superfície em torno de 136 μm^2 (JU *et al.*, 2015).

Nos vasos com diâmetro maior que $200\mu m$ (como artérias), podemos negligenciar o impacto das hemácias devido ao seu tamanho e, então, considerar o sangue como um fluido não-newtoniano. Por outro lado, se considerarmos a circulação dentro de vasos com diâmetro menor (como capilares), isto é, quando o diâmetro do vaso é comparável ao tamanho da célula, considerar a suspensão e a evolução do glóbulo vermelho é essencial. No segundo caso, as hemácias podem passar por capilares com diâmetro interno menor do que o da célula, fazendo-a alterar sua forma originalmente bicôncava para algo parecido com um projétil ou um paraquedas e então retornar à forma original. Sendo assim, é fundamental simular o comportamento micromecânico de hemácias para entender o fluxo sanguíneo e suas funções na microcirculação.

Geralmente, em pesquisas na área da saúde, são feitas simulações considerando milhões de células (no caso de células simples) (ANDERSSON; BERG, 2007). Entretanto, células em um mesmo ambiente (simultaneamente) podem apresentar comportamentos distintos e então algum detalhe importante pode não ser capturado por este tipo de técnica (BAO *et al.*, 2014). De fato, estudos de uma única célula são importantes para entender sistemas complexos, como tecidos e organismos, e então técnicas terapêuticas possam ser desenvolvidas (CARLO; LEE, 2006).

Um modelo computacional que trata cada componente separadamente se mostrou útil para a análise da integridade das hemácias (LI *et al.*, 2014; CHANG *et al.*, 2016). Sendo assim, se justifica, até certo ponto, o estudo de uma única célula considerando apenas o citoesqueleto. A modelagem do citoesqueleto consiste de junções de molas que são governadas pela lei não linear "worm-like-chain" (HANSEN *et al.*, 1996; FEDOSOV; CASWELL; KARNIADAKIS, 2010a; FEDOSOV *et al.*, 2011). O comprimento típico de um filamento de espectrina é em torno de $70nm$ (nanômetros), logo, existem cerca de 10^5 arestas no citoesqueleto de uma hemácia real. Esse número, apesar de grande, é tratável numericamente. Ademais existem técnicas para diminuir o custo computacional, como em (PIVKIN; KARNIADAKIS, 2008).

Atualmente há um novo modelo sendo desenvolvido pelo grupo (MEACCI; BUSCAGLIA; AUSAS, 2017). Este modelo considera as duas componentes da hemácia, onde o citoesqueleto é mantido discreto, porém a bicamada lipídica é modelada como uma superfície fluídica contínua. A discretização da bicamada segue a feita em (RODRIGUES *et al.*, 2015), a qual é a primeira a obter a generalidade suficiente para cumprir a tarefa. No modelo completo consideram-se forças de interação entre o citoesqueleto e a bicamada, usando um modelo de adesão proposto em (SAUER; LI, 2007).

Dada a dimensão microscópica do problema, forças de baixa magnitude influenciam de forma determinante a forma, e conseqüentemente, o comportamento das hemácias (ATZBERGER; KRAMER; PESKIN, 2007). Sendo assim, pequenos desvios em seu estado de equilíbrio (flutuações térmicas) devem ser considerados para se obter um modelo mais realístico. A inserção dessa variável vem através de um termo estocástico, o qual transforma a equação a ser resolvida em uma equação diferencial estocástica [SDE (do inglês, *stochastic differential equation*)] re-

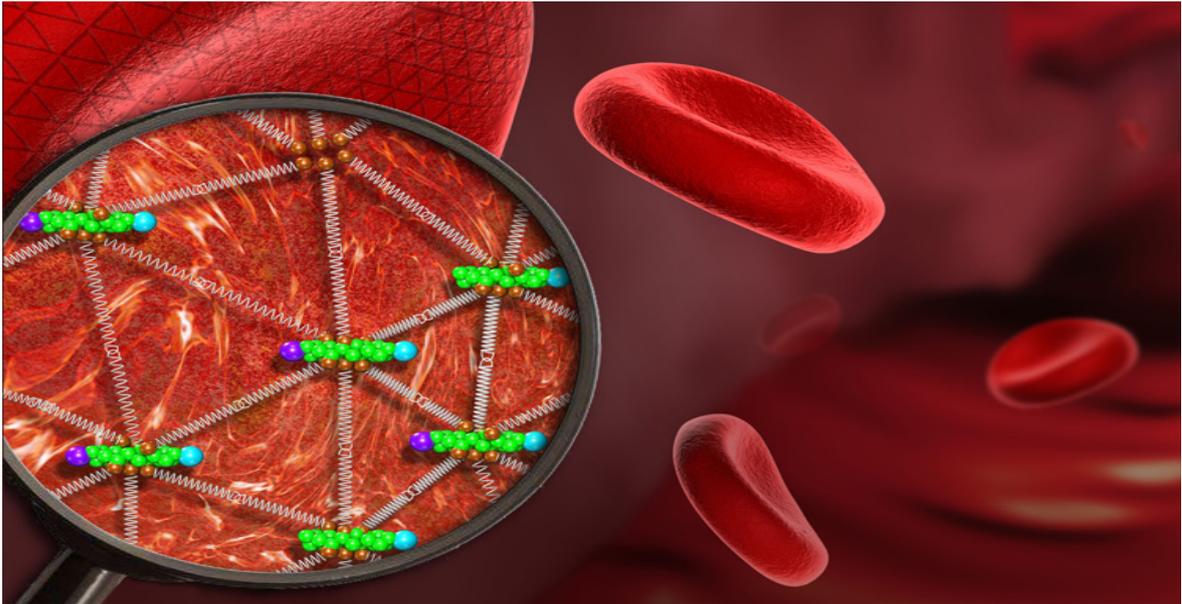


Figura 2 – Citoesqueleto

Fonte: (XU, 2018).

querendo um certo cuidado para tratá-la corretamente. O objetivo deste trabalho é incrementar o simulador do grupo (citado anteriormente), adicionando sensibilidade às flutuações térmicas tanto no citoesqueleto como na bicamada lipídica e, eventualmente, no modelo completo.



Figura 3 – Representação de uma espectrina em estrutura de tripla-hélice

Fonte: (MEACCI, 2017).

Métodos numéricos precisos e robustos, que permitam tratar as flutuações térmicas, são de fundamental importância para determinar, por meio de experimentação virtual e via comparação com experimentos de laboratório, várias propriedades fundamentais das hemácias ou outras células. Por exemplo, existem comportamentos que podem ser explicados ao considerarmos a presença de flutuações térmicas no sistema. Informações como esta justificam o trabalho e ao mesmo tempo garantem outra maneira para validar os resultados. Isto é ilustrado na Figura 4, em que se observam oscilações na posição de um ponto arbitrário sobre o equador de uma hemácia, as quais aparentam se comportar como uma equação diferencial estocástica (o que será explicado em detalhes nos próximos capítulos).

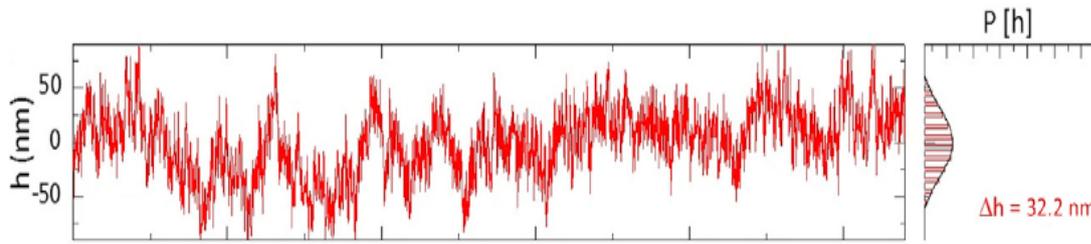


Figura 4 – Oscilações na posição de um ponto arbitrário sobre o equador de uma hemácia. À esquerda, a oscilação a partir da posição média. À direita, um histograma (frequência) para os valores das perturbações.

Fonte: Adaptado de (RODRÍGUEZ-GARCÍA *et al.*, 2015).

Além disso, através da correta determinação do espectro das flutuações térmicas é possível determinar propriedades tais como o módulo de flexão κ da membrana. Trabalhando no espaço de Fourier e considerando a aproximação de Monge Gauge (ver (BROWN, 2008)) pode-se verificar, segundo o teorema de flutuação-dissipação, (que será introduzido posteriormente), que

$$\langle |h_{q_m}|^2 \rangle = \frac{k_B T A}{\sigma q_m^2 + \kappa q_m^4} \quad (1.1)$$

em que k_B é a constante de Boltzmann, T a temperatura absoluta, A a área de membrana, σ a tensão superficial, q_m o número de onda e h a amplitude das oscilações ao redor da posição de equilíbrio. A partir de simulações numéricas, podemos prever as flutuações na forma e, a partir destas, via um ajuste achar o valor de κ . Exemplos como este motivaram os estudos realizados nesta dissertação.

1.1 Estrutura dos tópicos apresentados

O presente trabalho está dividido da seguinte maneira:

Métodos numéricos para SDEs (Capítulo 2). É feita uma introdução aos conceitos básicos da teoria das equações diferenciais estocásticas, resolvendo alguns exemplos e apresentando alguns métodos numéricos para a solução dessas equações. O trabalho (SAUER, 2013) é a principal referência.

Primeiras aplicações (Capítulo 3). São apresentadas aplicações da teoria de SDEs em problemas relacionados ao objetivo do trabalho e alguns testes numéricos.

Flutuações térmicas em hemácias (Capítulo 4). É apresentado o modelo completo da hemácia com algumas simplificações necessárias. Em seguida é feita a discretização pelo método de elementos finitos e, então, os resultados numéricos são exibidos e comparados com a literatura.

Discussão e trabalhos futuros (Capítulo 5). É feita uma breve discussão sobre o desenvolvimento do trabalho e são apresentadas ideias para possíveis continuções.

MÉTODOS NUMÉRICOS PARA SDES

Equações diferenciais estocásticas (SDEs) aparecem na modelagem de processos difusivos nas ciências físicas e biológicas, tais como processos de transferência de calor, movimento e mistura de moléculas e transporte de substâncias por meio de membranas.

Neste capítulo fazemos uma revisão de métodos para resolver SDEs. Estes métodos são, grosso modo, análogos aos métodos para EDOs, adaptados para levar em conta efeitos estocásticos. Primeiramente é feita uma introdução ao cálculo estocástico e, então os métodos são abordados. Além disso, são explicados os conceitos de convergência fraca e forte. E por fim uma seção sobre equações multidimensionais.

2.1 Solução de SDEs

Neste capítulo seguimos o trabalho de (SAUER, 2013). SDEs têm soluções que são processos estocásticos contínuos no tempo. Os métodos para a solução computacional de SDEs são baseados em técnicas para EDOs, porém, modificadas para lidar com a dinâmica estocástica.

Alguns conceitos básicos do cálculo estocástico são necessários para descrever os métodos numéricos. Um conjunto A de variáveis aleatórias X_t indexadas por números reais $t \in [0, T]$ é chamado de *processo estocástico contínuo no tempo*. Cada realização do processo estocástico é uma escolha da variável aleatória X_t para cada t , logo, uma função de t .

Qualquer função (determinística) $f(t)$ pode ser considerada um processo estocástico (com variância $V(f(t)) = 0$). Um exemplo é o processo de Wiener W_t , um processo estocástico contínuo no tempo com três propriedades:

- $W_0 = 0$;
- Para $0 \leq s < t \leq T$, $W_t - W_s \sim \sqrt{t-s} \mathcal{N}(0, 1)$, em que $\mathcal{N}(0, 1)$ denota uma variável aleatória normalmente distribuída com média 0 e variância 1;

- Para $0 \leq s < t < u < v \leq T$, os incrementos $W_t - W_s$ e $W_v - W_u$ são independentes.

O processo de Wiener é uma versão formal do comportamento aleatório, primeiramente descrito por Robert Brown ([BROWN, 1828](#)), conhecido como movimento browniano. O movimento browniano é crucial na modelagem de processos estocásticos, já que ele representa a integral do ruído idealizado que é independente da frequência, chamado de ruído branco. Frequentemente, o processo de Wiener é utilizado para representar influências externas aleatórias em um sistema determinístico ou, até mesmo, dinâmicas que, por uma série de razões, não podem ser deterministicamente modeladas.

Um processo de difusão típico é modelado como uma equação diferencial envolvendo termos determinísticos ou de “drift” e estocásticos ou termo de difusão, os quais são representados pelos processos de Wiener, assim como na equação abaixo:

$$dX = a(t, X)dt + b(t, X)dW_t. \quad (2.1)$$

SDEs são escritas na forma integral, ao contrário da forma diferencial das EDOs. Isso ocorre, pois muitos processos estocásticos são contínuos, porém, não diferenciáveis. Sendo assim, o significado da SDE (2.1) é, por definição, a equação integral

$$X(t) = X(0) + \int_0^t a(s, y)ds + \int_0^t b(s, y)dW_s, \quad (2.2)$$

em que o significado da última integral, chamada de integral de Ito, é definida a seguir.

Seja $c = t_0 < t_1 < \dots < t_{n-1} < t_n = d$ uma partição do intervalo $[c, d]$. A integral de Riemann é definida pelo limite

$$\int_c^d f(x)dx = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n f(t_i) \Delta t_i, \quad (2.3)$$

em que $\Delta t_i = t_i - t_{i-1}$ e $t_{i-1} \leq t_i^* \leq t_i$. A integral de Ito é definida pelo limite

$$\int_c^d f(t)dW_t = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n f(t_{i-1}) \Delta W_i, \quad (2.4)$$

em que $\Delta W_i = W_{t_i} - W_{t_{i-1}}$, um passo do movimento browniano através do intervalo. A diferença seria que enquanto o t_i^* na integral de Riemann pode ser escolhido em qualquer ponto no intervalo $[t_{i-1}, t_i]$, o ponto correspondente na integral de Ito necessita ser o início do intervalo, pois f e W_t são variáveis aleatórias.

Então a integral de Ito é dada por $I = \int_c^d f(t)dW_t$. Logo, a diferencial dI é uma notação convencional, tal que

$$dI = f dW_t. \quad (2.5)$$

A diferencial dW_t do movimento browniano W_t é o chamado ruído branco.

Para resolver SDEs analiticamente, é necessário introduzir a regra da cadeia para diferenciais estocásticos, chamada *fórmula de Ito*. Seja X definido em (2.1) e seja $Y = f(t, X)$. Então

$$dY = \frac{\partial f}{\partial t}(t, X)dt + \frac{\partial f}{\partial x}(t, X)dX + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(t, X)dXdX \quad (2.6)$$

em que o termo $dXdX$ é interpretado a partir das identidades

$$\begin{aligned} dt dt &= dt dW_t = dW_t dt = 0 \\ dW_t dW_t &= dt. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Por exemplo, para mostrar que $Y = W_t^2$ é a solução para a SDE $dY = 1dt + 2W_t dW_t$, basta aplicar a fórmula de Ito com $f(t, x) = x^2$ e $X = W_t$. Então

$$\begin{aligned} dY &= \frac{\partial f}{\partial t}(t, X)dt + \frac{\partial f}{\partial x}(t, X)dX + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(t, X)dXdX \\ &= 0 + 2W_t dW_t + \frac{1}{2} 2dW_t dW_t \\ &= 2W_t dW_t + 1dt. \end{aligned}$$

A fórmula de Ito é expressada na forma diferencial para facilitar o entendimento, mas seu significado é precisamente igual à integral de Ito dos dois lados da equação. Isso pode ser provado sobre hipóteses ainda mais gerais. Mais detalhes podem ser encontrados em (GIHMAN, 1972) e (MAO, 2007).

Como segundo exemplo, considere-se a SDE

$$\begin{cases} dX = \mu X dt + \sigma X dW_t \\ X(0) = X_0 \end{cases} \quad (2.8)$$

com μ e σ constantes. A solução para essa SDE é o Movimento Browniano geométrico

$$X(t) = X_0 e^{(\mu - \frac{1}{2}\sigma^2)t + \sigma W_t} \quad (2.9)$$

Para verificar isso, basta tomar $X = f(t, Y) = X_0 e^Y$, onde $Y = (\mu - \frac{1}{2}\sigma^2)t + \sigma W_t$. Aplicando a fórmula de Ito,

$$\begin{aligned} dX &= \frac{\partial f}{\partial t}(t, Y)dt + \frac{\partial f}{\partial Y}(t, Y)dY + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial Y^2}(t, Y)dYdY \\ &= 0 + X_0 e^Y dY + \frac{1}{2} X_0 e^Y dYdY \end{aligned}$$

onde $dY = (\mu - \frac{1}{2}\sigma^2)dt + \sigma dW_t$. Usando as identidades das diferenciais da fórmula de Ito,

$$dYdY = \sigma^2 dt, \quad (2.10)$$

logo

$$\begin{aligned}
 dX &= X_0 e^Y \left(\left(\mu - \frac{1}{2} \sigma^2 \right) dt + \sigma dW_t \right) + \frac{1}{2} X_0 e^Y \sigma^2 dt \\
 &= X_0 e^Y \left(\mu - \frac{1}{2} \sigma^2 \right) dt + X_0 e^Y \sigma dW_t + \frac{1}{2} X_0 e^Y \sigma^2 dt \\
 &= X_0 e^Y \mu dt + X_0 e^Y \sigma dW_t \\
 &= X \mu dt + X \sigma dW_t
 \end{aligned}$$

como esperado.

Assim como no caso das EDOs, poucas SDEs possuem solução analítica. Por esse motivo, frequentemente é necessário utilizar técnicas numéricas para aproximação, o que é discutido a seguir.

2.2 Métodos computacionais para SDEs

O método mais simples para solução de EDO é o método de Euler. O método Euler-Maruyama é o análogo ao método de Euler para SDEs. Para aproximar a solução em um intervalo $[c, d]$ define-se a partição

$$c = t_0 < t_1 < \dots < t_{n-1} < t_n = d.$$

Os valores de X

$$x_0, \quad x_1, \quad x_2, \quad \dots, \quad x_n$$

serão determinados nos respectivos pontos t . Dada a SDE,

$$\begin{cases} dX(t) = a(t, X)dt + b(t, X)dW_t \\ X(c) = X_c \end{cases} \quad (2.11)$$

O Método de **Euler-Maruyama** pode ser escrito como

$$\begin{aligned}
 x_0 &= X_0 \\
 x_{i+1} &= x_i + a(t_i, x_i)\Delta t_i + b(t_i, x_i)\Delta W_i
 \end{aligned} \quad (2.12)$$

onde

$$\begin{aligned}
 \Delta t_{i+1} &= t_{i+1} - t_i \\
 \Delta W_{i+1} &= W(t_{i+1}) - W(t_i)
 \end{aligned} \quad (2.13)$$

O movimento browniano é modelado pelos incrementos ΔW_i , os quais são determinados por um gerador de números aleatórios com distribuição normal. Define-se $\mathcal{N}(0, 1)$ uma variável

aleatória normalmente distribuída com média 0 e desvio padrão 1. O incremento aleatório ΔW_i é calculado por

$$\Delta W_i = z_i \sqrt{\Delta t_i} \quad (2.14)$$

onde $z_i \in N(0, 1)$.

Essa é uma diferença clara comparando com o método de Euler clássico. Cada conjunto de $\{w_0, \dots, w_n\}$ produzido pelo método de Euler-Maruyama é uma realização aproximada da solução do processo estocástico $X(t)$, a qual depende dos números aleatórios z_i que foram escolhidos. Considerando que W_t é um processo estocástico, cada realização será diferente, logo as aproximações também.

Como um primeiro exemplo de aplicação do método Euler-Maruyama, utilizar-se-á a SDE (2.8), resultando em:

$$\begin{aligned} x_0 &= X_0 \\ x_{i+1} &= x_i + \mu x_i \Delta t_i + \sigma x_i \Delta W_i, \end{aligned} \quad (2.15)$$

cuja solução pode ser observada abaixo.

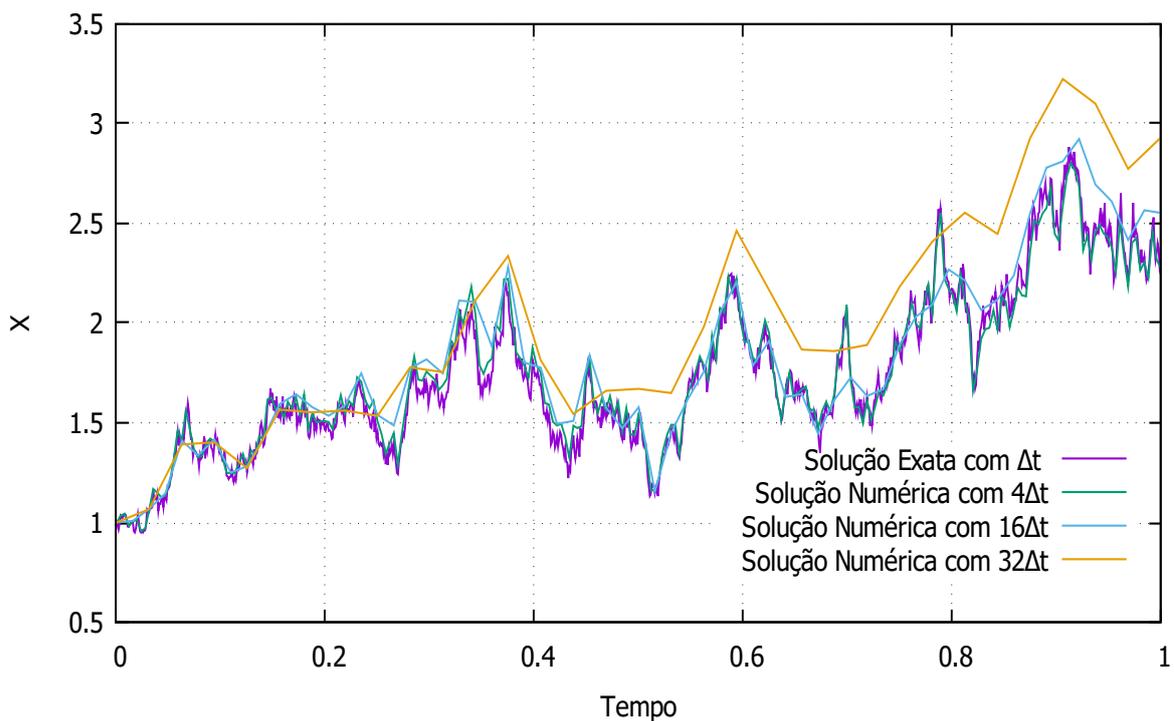


Figura 5 – Solução do Exemplo (2.8) para $\mu = 2$, $\sigma = 1$ e $X_0 = 1$. Os valores de z_i foram salvos para que a comparação seja válida.

2.3 Convergência forte dos métodos para SDEs

A definição de convergência para métodos numéricos para SDEs é similar à utilizada para EDOs, com destaque para as diferenças causadas pelo fato da solução ser um processo estocástico

e cada trajetória calculada é somente uma realização deste processo. Cada caminho de solução numérica $w(t)$, nos dá um valor aleatório em T , então $w(T)$ também é uma variável aleatória. A diferença entre os valores no tempo T , $e(T) = X(T) - x(T)$, é, portanto, uma variável aleatória.

Um método numérico *converge fortemente* para a solução $X(t)$ no tempo T se

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} E\{|X(T) - x_{\Delta t}(T)|\} = 0$$

onde $x_{\Delta t}$ é a solução numérica com passo de tempo Δt constante, e E representa o valor esperado. Um método numérico para SDE é dito *fortemente convergente com ordem m* se o valor esperado do erro é da m -ésima ordem, isto é

$$E\{|X(T) - x_{\Delta t}(T)|\} = O((\Delta t)^m)$$

para um Δt suficientemente pequeno. Esta definição generaliza a definição de convergência para ODEs, recaindo sobre a definição padrão quando o termo estocástico tende a zero.

Apesar do método de Euler ter ordem 1, a ordem forte do método Euler-Maruyama é $1/2$. Isso está provado em (SAUER, 2012). Em particular o termo $a(t, x)$ em (2.11) deve ser Lipschitz contínuo em todo o domínio ou crescer, pelo menos, linearmente na variável x .

O teste de convergência forte do método Euler-Maruyama para o Exemplo (2.8) pode ser visto na figura abaixo.

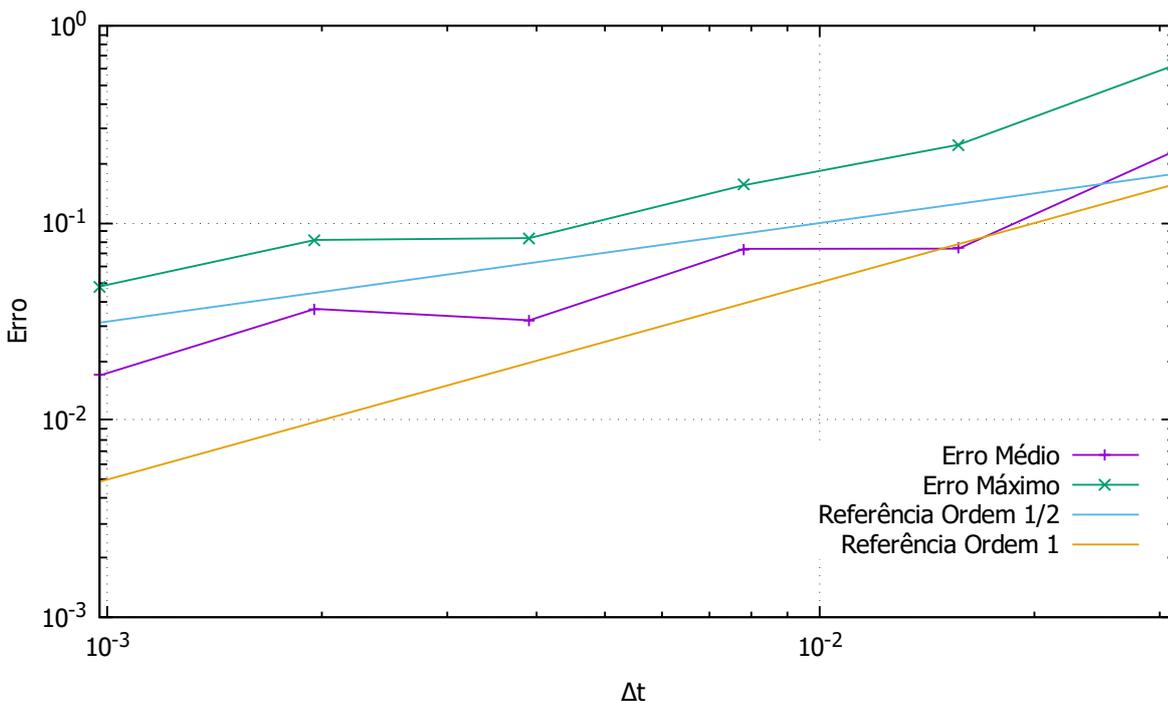


Figura 6 – Teste de convergência forte do método Euler-Maruyama para o Exemplo (2.8) para $\mu = 2$, $\sigma = 1$ e $X_0 = 1$.

Uma maneira para produzir métodos de mais alta ordem seria usar mais termos da série de Taylor da solução. Usamos uma abordagem parecida para construir um método de ordem 1 de convergência forte para SDEs. A análoga da série de Taylor para SDEs é a expansão de Ito-Taylor (KLOEDEN, 1992). O método de Milsten, introduzido nos anos 70, inclui um termo a mais dessa expansão. Consideremos a SDE

$$\begin{cases} dX(t) = a(X, t)dt + b(X, t)dW_t \\ X(0) = X_0 \end{cases} \quad (2.16)$$

O **Método de Milstein** pode ser escrito como

$$\begin{aligned} x_0 &= X_0 \\ x_{i+1} &= x_i + a(x_i, t_i)\Delta t_i + b(x_i, t_i)\Delta W_i \\ &\quad + \frac{1}{2}b(x_i, t_i)\frac{\partial b}{\partial x}(x_i, t_i)(\Delta W_i^2 - \Delta t_i). \end{aligned} \quad (2.17)$$

O método de Milstein tem ordem 1, o que significa que converge mais rapidamente para solução do que o método de Euler-Maruyama, quando $\Delta t \rightarrow 0$. Note-se que são exatamente o mesmo método se não há o termo X na parte relacionada à difusão ($b(X, t)$).

Este método é do tipo Ito-Taylor, o que quer dizer que veio do truncamento da série de Ito-Taylor da solução. Isso em muitos casos é uma desvantagem, já que a derivada parcial aparece no método e deve ser fornecida explicitamente pelo usuário. Isso é análogo aos métodos de Taylor de alta ordem, os quais são pouco utilizados por essa razão. Para tentar contornar esse problema, os métodos Runge-Kutta foram desenvolvidos para EDOs, os quais trocam essas derivadas parciais extras na série de Taylor por mais pontos da função diferencial.

No contexto das SDEs, pode-se fazer o mesmo, resultando em um método de ordem forte 1, que requer o valor de $b(X)$ em dois pontos para cada passo. Uma derivação heurística pode ser realizada fazendo essa substituição

$$b_x(x_i) \approx \frac{b(x_i + b(x_i)\sqrt{\Delta t_i}) - b(x_i)}{b(x_i)\sqrt{\Delta t_i}} \quad (2.18)$$

na fórmula de Milstein (2.17), o que resulta em um método Runge-Kutta.

Método Runge-Kutta com ordem 1 de convergência forte

$$\begin{aligned} x_0 &= X_0 \\ x_{i+1} &= x_i + a(x_i, t_i)\Delta t_i + b(x_i, t_i)\Delta W_i \\ &\quad + \frac{1}{2}[b(x_i + b(x_i)\sqrt{\Delta t_i}) - b(x_i)](\Delta W_i^2 - \Delta t_i)/\sqrt{\Delta t_i}. \end{aligned} \quad (2.19)$$

As ordens dos métodos até agora seriam consideradas baixas para EDOs, porém quando se trata de SDEs o grau de complexidade dos métodos sobe muito ao tentar aumentar a ordem

dos métodos. Um exemplo disso seria o método com ordem 1.5 de convergência forte proposto em (WAGNER, 1982).

Método de Taylor com ordem 1.5 de convergência forte

$$\begin{aligned}
 x_0 &= X_0 \\
 x_{i+1} &= x_i + a(x_i, t_i)\Delta t_i + b(x_i, t_i)\Delta W_i + \frac{1}{2}bb_x(\Delta W_i^2 - \Delta t_i) \\
 &\quad + a_y b \Delta Z_i + \frac{1}{2}(aa_x + \frac{1}{2}b^2 a_{xx})\Delta t_i^2 \\
 &\quad + (ab_x + \frac{1}{2}b^2 b_{xx})(\Delta W_i \Delta t_i - \Delta Z_i) \\
 &\quad + \frac{1}{2}b(bb_{xx} - b_x^2)(\frac{1}{3}\Delta W_i^2 - \Delta t_i)\Delta W_i
 \end{aligned} \tag{2.20}$$

em que as derivadas parciais são denotadas pelos sub-índices e, a variável aleatória adicional ΔZ_i é normalmente distribuída com média 0 e variância $E(\Delta Z_i^2) = \frac{1}{3}\Delta t_i^3$ e correlacionada com ΔW_i com covariância $E(\Delta Z_i \Delta W_i) = \frac{1}{2}\Delta t_i^2$. Note que ΔZ_i pode ser gerado por

$$\Delta Z_i = \frac{1}{2}\Delta t_i(\Delta W_i + \Delta V_i/\sqrt{3}) \tag{2.21}$$

em que ΔV_i é escolhido independentemente de $\sqrt{\Delta t_i} N(0, 1)$.

A necessidade do uso de métodos de alta ordem depende de como a solução aproximada será utilizada. No caso das EDOs, é comum assumir que as condições iniciais e a equação são conhecidos com precisão. Então faz sentido calcular a solução com precisão e, é para isso que os métodos de alta ordem servem. No caso das SDEs, em particular, se as condições iniciais foram escolhidas de uma distribuição de probabilidades, as vantagens de se utilizar um método de alta ordem são menores. Ademais, o custo computacional pode não valer a pena.

2.4 Convergência fraca dos métodos para SDEs

A convergência forte permite aproximações mais precisas em uma única base de realização. Para alguns propósitos, ter informações detalhadas sobre os caminhos é importante. Em outras aplicações, o objetivo é obter a distribuição de probabilidade da solução $X(T)$; realizações individuais podem não ser interessantes.

Métodos “fracos” são desenvolvidos para preencher essa necessidade. Em geral, esses métodos são mais simples do que seus correspondentes com convergência forte, já que seu objetivo é replicar somente a distribuição de probabilidade. Analogamente ao procedimento realizado para a convergência forte, tem-se a definição de convergência fraca.

Um método numérico *converge fracamente* para a solução $X(T)$ se

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} E\{f(x_{\Delta t}(T))\} = E\{f(X(T))\}$$

para todos os polinômios $f(x)$. De acordo com essa definição, todos os momentos convergem quando $\Delta t \rightarrow 0$. Se a parte estocástica da equação for nula, então a definição recairá sobre a definição de convergência de EDO. Um método numérico para SDE é dito *fracamente convergente com ordem m* se o erro nos momentos é da m-ésima ordem, isto é

$$|E\{f(x_{\Delta t}(T))\} - E\{f(X(T))\}| = O((\Delta t)^m)$$

para um Δt suficientemente pequeno.

Em geral, as ordens de convergência fraca e forte não são as mesmas, como no caso do método Euler-Maruyama, o qual tem ordem 1 para convergência fraca e ordem 1/2 para convergência forte. Comparado com os métodos de convergência forte, os de convergência fraca são bem mais simples para se obter maior ordem de convergência. Um exemplo seria

Método de Taylor com ordem 2 de convergência fraca

$$\begin{aligned} x_0 &= X_0 \\ x_{i+1} &= x_i + a\Delta t_i + b\Delta W_i + \frac{1}{2}bb_x(\Delta W_i^2 - \Delta t_i) \\ &\quad + a_x b\Delta Z_i + \frac{1}{2}(aa_x + \frac{1}{2}b^2a_{xx})\Delta t_i^2 \\ &\quad + (ab_x + \frac{1}{2}b^2b_{xx})(\Delta W_i\Delta t_i - \Delta Z_i) \end{aligned} \tag{2.22}$$

em que $\Delta W_i \in \sqrt{\Delta t_i} \mathcal{N}(0, 1)$ e ΔZ_i é distribuído como no método com convergência forte de ordem 1.5.

Métodos fracos são usados para modelos de difusão nos quais a informação principal está nas médias ou variâncias, como em muitos modelos biológicos e moleculares. De maneira simples, a quantidade de interesse é expressa como o valor esperado de uma variável aleatória, o qual é aproximado pela média da variável aleatória sobre várias realizações.

2.5 SDEs multidimensionais

Até agora foram vistos métodos para solução de SDEs escalares. É possível estender diretamente esses métodos para um sistema de SDEs, desde que os ruídos não estejam correlacionados. Primeiro abordaremos o tipo mais simples e depois veremos as mudanças necessárias para tratar ruídos correlacionados.

Um modelo para ativos na finança contemporânea é o modelo de Heston ([HESTON, 1993](#))

$$\begin{aligned} dX_t &= rX_t dt + \sqrt{V_t}X_t dW_t^1 \\ dV_t &= \kappa(\theta - V_t)dt + c\sqrt{V_t}dW_t^2 \end{aligned} \tag{2.23}$$

onde X_t e V_t representam preço e volatilidade do ativo, respectivamente. O modelo de Heston é uma generalização da equação (2.8), onde se permite que a volatilidade mude estocasticamente e, ainda produz uma forma analítica para o preço dos ativos contingentes como opção. Se assumirmos que W_1 e W_2 são processos de Wiener independentes, o método de Euler-Maruyama ficaria

$$\begin{aligned}x_0 &= X_0 \\v_0 &= V_0 \\x_{i+1} &= x_i + rx_i\Delta t_i + \sqrt{v_i}x_i\Delta W_i^1 \\v_{i+1} &= v_i + \kappa(\theta - v_i)\Delta t_i + c\sqrt{v_i}\Delta W_i^2\end{aligned}\tag{2.24}$$

com incrementos do movimento browniano independentes $\Delta W_i^1 = z_i^1\sqrt{\Delta t_i}$, $\Delta W_i^2 = z_i^2\sqrt{\Delta t_i}$, onde z_i^1 e z_i^2 são números independentes da distribuição normal padrão.

Entretanto, sistemas de SDEs frequentemente envolvem ruídos que são governados por um processo de Wiener multidimensional correlacionado. A solução deste caso é complicada em geral, apenas alguns problemas serão abordados.

Para os processos de Wiener com multifatores (W_t^1, \dots, W_t^k), é necessária a generalização da fórmula de Ito, ou seja, que as identidades sejam substituídas por

$$\begin{aligned}dt dt &= dt dW_t^i = dW_t^i dt = 0 \\dW_t^i dW_t^j &= \rho_{ij} dt.\end{aligned}\tag{2.25}$$

onde ρ_{ij} representa a correlação estatística ente dW_t^i e dW_t^j . A correlação ρ de duas variáveis X_1 e X_2 é definida por

$$\rho(X_1, X_2) = \frac{\text{cov}(X_1, X_2)}{\sqrt{V(X_1)}\sqrt{V(X_2)}}.\tag{2.26}$$

Note-se que $\rho(X_1, X_1) = 1$, e X_1 e X_2 são não correlacionadas se $\rho(X_1, X_2) = 0$.

Para construir processos de Wiener correlacionados discretos para uso em métodos para resolver SDEs, é necessária uma matriz de correlação

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} \rho_{11} & \cdots & \rho_{1k} \\ \vdots & & \vdots \\ \rho_{k1} & \cdots & \rho_{kk} \end{bmatrix}\tag{2.27}$$

para os processos de Wiener W^1, \dots, W^k . A matriz \mathbf{R} é simétrica positiva semi-definida com unidades na diagonal. Uma maneira direta para criar processos com ruídos com uma correlação específica é tomando a matriz raiz quadrada de \mathbf{R} . Pode-se usar a fatoração de Cholesky $\mathbf{R} = \mathbf{C}\mathbf{C}^\top$ para esse propósito.

Para criar um processo com ruído com correlação \mathbf{R} , comecemos com k processos de Wiener independentes, não correlacionados Z_1, \dots, Z_k , satisfazendo $dZ_i dZ_i = dt$, $dZ_i dZ_j = 0$

para $i \neq j$. Definemos o vetor coluna $dW = CdZ$ e verifiquemos que a matriz de covariância e a matriz de correlação, de dW é

$$\begin{aligned} dWdW^\top &= CdZ(CdZ)^\top \\ &= CdZdZ^\top C^\top \\ &= \mathbf{C}\mathbf{C}^\top dt = \mathbf{R}dt. \end{aligned}$$

Por exemplo, poderíamos considerar dois processos moleculares X_1 e X_2 que são governados negativamente por um ruído correlacionado, com matriz de correlação

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} 1 & \rho \\ \rho & 1 \end{bmatrix} \quad (2.28)$$

A matriz

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ \rho & \sqrt{1-\rho^2} \end{bmatrix} \quad (2.29)$$

é a matriz de Cholesky de R , então o ruído pode ser gerado

$$\begin{aligned} dW^1 &= dZ^1 \\ dW^2 &= \rho dZ^1 + \sqrt{1-\rho^2} dZ^2 \end{aligned} \quad (2.30)$$

$$(2.31)$$

No próximo capítulo, são considerados sistemas mecânicos em presença de ruído correlacionado e alguns métodos são testados com o intuito de analisar qual apresenta características mais relevantes para utilização em sistemas mais complexos.

PRIMEIRAS APLICAÇÕES

3.1 O teorema de flutuação-dissipação

Nesta seção pretendemos apresentar os fundamentos do conceito de fricção ou atrito e como estes se relacionam com as flutuações de equilíbrio num sistema em contato com o ambiente a uma dada temperatura. Para isto, iremos nos fundamentar na mecânica estatística, para descrever o chamado movimento Browniano. Vamos seguir as notas de [Eastman \(2014\)](#).

Teorema de equipartição - Fricção e Dissipação

Vamos supor um sistema com uma energia (ou função Hamiltoniana \mathcal{E}) e graus de liberdade generalizados x_n . O teorema de equipartição de energia estabelece que no equilíbrio térmico com um ambiente à temperatura absoluta T se verifica que

$$\left\langle x_m \frac{\partial \mathcal{E}}{\partial x_n} \right\rangle = \delta_{mn} k_B T \quad (3.1)$$

em que δ_{mn} é a delta de Kronecker e $\langle \cdot \rangle$ denota a média. Por exemplo, para um oscilador harmônico, em que a energia total é a soma da energia cinética (que depende quadraticamente da velocidade da partícula) e da energia potencial (que depende quadraticamente do valor de um grau de liberdade, seja a sua posição), o sistema possui uma energia média dada por

$$\langle \mathcal{E} \rangle = \langle \mathcal{E}^{\text{kin}} \rangle + \langle \mathcal{E}^{\text{pot}} \rangle = \frac{1}{2} k_B T + \frac{1}{2} k_B T. \quad (3.2)$$

Na sequência, introduzimos o conceito de fricção no sistema. Primeiro, vamos supor que temos uma partícula em movimento. Como é bem conhecido, na sua interação com o meio ambiente a sua energia cinética é **dissipada**, o que acontece pelas colisões com as partículas do ambiente. Suponhamos que exista uma partícula em repouso. É curioso notar, que neste caso, a interação com o meio ambiente, pelas colisões com as suas moléculas, fará que esta comece

a se movimentar (conhecido como movimento browniano). Em ambos os casos, no equilíbrio, cada grau de liberdade da partícula estará associada uma energia cinética $k_B T/2$, pelo teorema de equipartição. O movimento da partícula parecerá randômico, com sua velocidade e direção oscilando constantemente. Este movimento intitula-se flutuações no equilíbrio. Portanto, o que vemos é que os conceitos de *atrito* e *flutuações* estão intimamente ligados, ambos são produzidos pela interação do sistema com um banho térmico.

Equação de Langevin

A ideia é tentar descrever matematicamente o comportamento de uma partícula de massa m que interage com as do meio ambiente. Para isto vamos utilizar a segunda lei de Newton

$$m \frac{d^2 \mathbf{x}}{dt^2} = m \frac{d \mathbf{v}}{dt} = -\gamma \mathbf{v} + \eta(t) \quad (3.3)$$

em que γ é o coeficiente de atrito da partícula com o meio e $\eta(t)$ é uma força randômica que representa as colisões da partícula com o ambiente, a qual satisfaz

- (i) $\langle \eta(t) \rangle = 0$;
- (ii) $\langle \eta_i(t) \eta_i(t + \delta t) \rangle = 0$ se $\delta t > \tau$ para algum τ ;
- (iii) a taxa de decaimento das correlações não depende de t , ela depende só do intervalo δt .

A suposição (ii) quer dizer que a força estocástica η não está correlacionada consigo mesma, exceto em curtos intervalos de tempo τ . Multiplicando a equação (3.3) escalarmente por \mathbf{x} e tomando a média, resulta

$$\left\langle \mathbf{x} \cdot \frac{d \mathbf{v}}{dt} \right\rangle + \frac{\gamma}{m} \langle \mathbf{x} \cdot \mathbf{v} \rangle = \frac{1}{m} \langle \mathbf{x} \cdot \eta(t) \rangle = 0. \quad (3.4)$$

Sendo que $\frac{d}{dt}(\mathbf{x}^2) = 2 \mathbf{x} \cdot \mathbf{v}$ e por outra parte $\frac{d}{dt}(\mathbf{x} \cdot \mathbf{v}) = \mathbf{v}^2 + \mathbf{x} \cdot \frac{d \mathbf{v}}{dt}$, podemos chegar na equação do movimento browniano, para o qual precisamos supor que o operador de derivada temporal comuta com o operador de média e finalmente usar o teorema de equipartição, com o qual chegamos a

$$m \frac{d}{dt}(\langle \mathbf{x} \cdot \mathbf{v} \rangle) = 3k_B T - \gamma \langle \mathbf{x} \cdot \mathbf{v} \rangle \quad (3.5)$$

fazendo a mudança de variável

$$z = \frac{d}{dt}(\langle \mathbf{x} \cdot \mathbf{x} \rangle) = \frac{d}{dt} \langle \mathbf{x}^2 \rangle = 2 \mathbf{x} \cdot \mathbf{v} \quad (3.6)$$

chegamos em

$$\frac{dz}{dt} = \frac{1}{m} (6k_B T - \gamma z) \quad (3.7)$$

uma típica equação diferencial cuja solução é

$$z = C e^{-\gamma t/m} + \frac{6 k_B T}{\gamma} \quad (3.8)$$

Logo, considerando a solução da equação para tempos grandes e integrando com relação ao tempo, temos a equação que corresponde a difusão de uma partícula ou caminhada aleatória (*random walk*) em 3D a qual é dada por

$$\langle \mathbf{x}^2 \rangle = \frac{6 k_B T}{\gamma} t \quad (3.9)$$

Isto foi descoberto por Einstein e publicado em 1956 (EINSTEIN, 1956), mas a derivação seguindo este método foi proposta por Langevin (1908). Novamente, vemos como difusão e atrito aparecem relacionados.

Notamos que, tem-se chegado no resultado sem considerar os detalhes do termo forçante estocástico $\eta(t)$. Se resolvermos a equação (3.3), para tempos grandes resulta

$$\mathbf{v} = \frac{1}{m} \int_0^t e^{-\frac{\gamma}{m}(t-s)} \eta(s) ds \quad (3.10)$$

do qual pode-se calcular a velocidade quadrática média,

$$\langle \|\mathbf{v}\|^2 \rangle = \frac{1}{m^2} \int_0^t dr \int_0^t e^{-\frac{\gamma}{m}(2t-s-r)} \langle \eta(s) \cdot \eta(r) \rangle ds \quad (3.11)$$

Introduzindo algumas mudanças de variáveis, tomando o limite para tempos grandes (i.e., $t \rightarrow \infty$) e usando o teorema de equipartição, chega-se no resultado

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \langle \|\mathbf{v}\|^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{\gamma}{m}s} \langle \eta(0) \cdot \eta(s) \rangle ds = 6 \gamma k_B T \quad (3.12)$$

Assume-se que o intervalo τ sobre o qual o termo estocástico está autocorrelacionado é muito menor que a escala de tempo sobre a qual o atrito opera, que é justamente m/γ , portanto, chegamos no resultado conhecido como teorema de flutuação-dissipação (ver (WEBER, 1956)).

$$\int_{-\infty}^{\infty} \langle \eta(0) \cdot \eta(s) \rangle ds = 6 \gamma k_B T \quad (3.13)$$

Uma vez entendidos os fundamentos do movimento browniano e a sua relação com os processos de dissipação, o atrito e as flutuações térmicas, podemos estudar outros sistemas, tais como osciladores acoplados ou alguns mais complexos, como células ou hemácias, que é o principal objetivo desta dissertação. Para isto, o enfoque será distinto do apresentado acima. Em vez de tentar encontrar a solução exata das equações, serão utilizados métodos numéricos. Inicialmente, estudaremos sistemas de osciladores harmônicos acoplados em uma dimensão espacial e serão testados vários métodos de integração para SDEs. No capítulo seguinte, serão apresentados sistemas formados por um certo tipo de mola não linear em 3D, as quais servem como modelo simplificado do citoesqueleto de um glóbulo vermelho.

3.2 Osciladores acoplados unidimensionais

Um dos objetivos deste capítulo é simular um sistema formado por massas e molas em presença de forças estocásticas. Vamos considerar o sistema unidimensional representado na figura abaixo

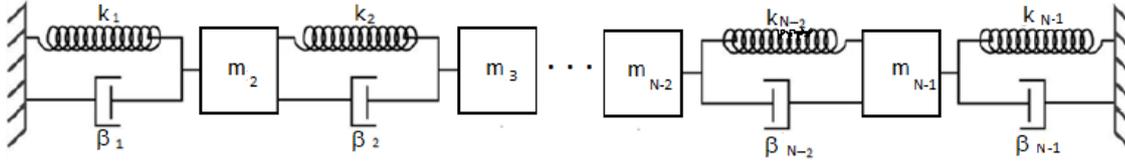


Figura 7 – Sistema massa-mola unidimensional

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Este é um sistema bastante simples, mas já considera boa parte dos ingredientes de interesse deste trabalho. As forças estocásticas representam a interação do sistema com o ambiente a uma dada temperatura. Espera-se que seu efeito seja importante em sistemas microscópicos como no caso das hemácias.

Para cada massa escrevemos a segunda lei de Newton

$$\begin{cases} \frac{dx^i}{dt} = v^i \\ \frac{dv^i}{dt} = (-k_l(x^i - x^{i_l}) - k_r(x^i - x^{i_r}) - \beta_l(v^i - v^{i_l}) - \beta_r(v^i - v^{i_r}) - \gamma^i v^i + F_{th}(t, T)) / m^i \end{cases} \quad (3.14)$$

em que v^i é a velocidade da i -ésima partícula, m^i é a massa, x^i é a posição relativa à sua posição de equilíbrio, k_l é o coeficiente elástico da mola à esquerda da partícula i , analogamente, k_r refere-se à mola à direita, β_l é o coeficiente de atrito entre as partículas ligadas pela mola l , γ é o coeficiente de atrito de cada partícula e t é o tempo. Observe-se que este sistema é resolvido para $i = 1, \dots, N$ com N o número de partículas, incluindo as que se encontram presas às paredes por molas. Além disso, (i_l) refere-se à partícula à esquerda da partícula (i) , analogamente (i_r) refere-se à partícula à direita. F_{th} representa as forças estocásticas, nesse caso ruído térmico, que vem da interação com o meio ambiente à temperatura T .

É possível escrever este sistema na forma matricial. Seja \mathbf{x} o vetor de posições e \mathbf{v} o vetor de velocidades e seja $\mathbf{r} = (\mathbf{x}, \mathbf{v})^T$. O sistema se escreve

$$\dot{\mathbf{r}}(t) = \mathbf{A}\mathbf{r}(t) + F_{th}(t, T) \quad (3.15)$$

em que \mathbf{A} é

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} 0 & \cdots & 0 & 1 & & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & & \ddots & \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & & 1 \\ & & -\mathbf{M}^{-1}\mathbf{K} & & -\mathbf{M}^{-1}\mathbf{D} & \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

e $\mathbf{M} = \text{diag}(m^1, \dots, m^N)$; \mathbf{K} a matriz de rigidez no sistema, e \mathbf{D} a matriz que representa a influência do atrito no sistema.

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} k_1 & -k_1 & 0 & \dots & 0 \\ -k_1 & k_1 + k_2 & -k_2 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -k_{N-2} & k_{N-2} + k_{N-1} & -k_{N-1} \\ 0 & \dots & 0 & -k_{N-1} & k_{N-1} \end{bmatrix}, \quad (3.17)$$

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} \beta_1 + \gamma_1 & -\beta_1 & 0 & \dots & 0 \\ -\beta_1 & \beta_1 + \beta_2 + \gamma_2 & -\beta_2 & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -\beta_{N-2} & \beta_{N-2} + \beta_{N-1} + \gamma_{N-1} & -\beta_{N-1} \\ 0 & \dots & 0 & -\beta_{N-1} & \beta_{N-1} + \gamma_N \end{bmatrix}. \quad (3.18)$$

Lembremos que na presença do termo estocástico a forma correta de se escrever o sistema seria como uma SDE, isto é

$$\begin{cases} \mathbf{dx} = \mathbf{v}dt \\ \mathbf{M}d\mathbf{v} = -(\mathbf{K}\mathbf{x} + \mathbf{D}\mathbf{v})dt + \sigma d\mathbf{W} \end{cases} \quad (3.19)$$

Dada uma matriz \mathbf{D} geral, onde os ruídos estejam correlacionados, teremos que o termo estocástico satisfaz

$$\sigma^2 d\mathbf{W}d\mathbf{W}^\top = 2k_B T \mathbf{D} dt, \quad (3.20)$$

como explicado no capítulo anterior.

No caso discreto, considerando um intervalo finito Δt temos

$$\sigma \Delta W = \sqrt{2k_B T \Delta t} \mathbf{C}^\top \xi, \quad (3.21)$$

em que $\mathbf{C}\mathbf{C}^\top = \mathbf{D}$ e ξ possui componentes obtidas de $\mathcal{N}(0, 1)$. Além disso k_B é a constante de Boltzmann, que, nesse caso, devido à adimensionalização utilizada, faz com que $k_B T = 1$.

Também é de interesse analisar o que acontece com o sistema quando desprezamos a massa.

$$\begin{cases} \mathbf{dx} = \mathbf{v}dt \\ \mathbf{M}d\mathbf{v} = -(\mathbf{K}\mathbf{x} + \mathbf{D}\mathbf{v})dt + \sigma d\mathbf{W} \end{cases} \quad (3.22)$$

$$\begin{cases} \mathbf{dx} = \mathbf{v}dt \\ 0 = -(\mathbf{K}\mathbf{x} + \mathbf{D}\mathbf{v})dt + \sigma d\mathbf{W} \end{cases} \quad (3.23)$$

$$d\mathbf{x} = -\mathbf{D}^{-1}\mathbf{K}\mathbf{x}dt + \mathbf{D}^{-1}\sigma d\mathbf{W} \quad (3.24)$$

Como condição de contorno os deslocamentos e as velocidades das partículas presas às paredes por molas foram fixadas em todos os passos de tempo. Além disso, no tempo inicial as partículas interiores sofreram pequenas perturbações randômicas de suas posições de equilíbrio (condição inicial).

3.2.1 Integração temporal

Denotaremos o vetor de variáveis de estado no tempo n por

$$\mathbf{r}^n = \begin{bmatrix} \mathbf{x}^n \\ \mathbf{v}^n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x^{1,n} \\ x^{2,n} \\ \vdots \\ x^{N-1,n} \\ x^{N,n} \\ v^{1,n} \\ v^{2,n} \\ \vdots \\ v^{N-1,n} \\ v^{N,n} \end{bmatrix} \quad (3.25)$$

Os métodos implementados foram:

1. Método de Euler-Maruyama ([HIGHAM, 2001](#))

$$\mathbf{r}^{i+1} = \mathbf{r}^i + \Delta t \mathbf{A} \mathbf{r}^i + \sigma \Delta W^i. \quad (3.26)$$

em que Δt é o espaçamento temporal.

2. Método Runge-Kutta 2 (Preditor-Corretor nos gráficos)

$$\mathbf{r}^{i+1} = \mathbf{r}^i + \frac{\Delta t}{2} \mathbf{A} \left(\mathbf{r}^i + \hat{\mathbf{r}}^{i+1} \right) + \sigma \Delta W^i \quad (3.27)$$

em que $\hat{\mathbf{r}}$ se dá pelo resultado do método 1.

3. Método θ , este método consiste em considerar um parâmetro $\theta \in [0, 1]$, tendo a seguinte forma

$$\left(I - \mathbf{A} \theta \Delta t \right) \mathbf{r}^{i+1} = \left(I + \mathbf{A} (1 - \theta) \Delta t \right) \mathbf{r}^i + \sigma \Delta W^i \quad (3.28)$$

notemos que o método 3 é um método implícito e que envolve a inversão de uma matriz.

4. 4 - Método de Newmark

$$\mathbf{Lr}^{i+1} = \mathbf{Rr}^i + \mathbf{P}\sigma\Delta W^{i+1} \quad (3.29)$$

$$\mathbf{L} = \begin{bmatrix} \mathbf{M} + \Delta t \varepsilon \mathbf{D} + \frac{\Delta t^2 \delta}{2} \mathbf{K} & -\frac{\Delta t^2 \varepsilon}{2} \mathbf{D} \\ \mathbf{D} + \Delta t \varepsilon \mathbf{K} & \mathbf{M} - \frac{\Delta t^2 \varepsilon}{2} \mathbf{K} \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} \mathbf{M} + \Delta t \varepsilon \mathbf{D} + \frac{\Delta t^2 (\delta - 1)}{2} \mathbf{K} & \Delta t \mathbf{M} + \frac{\Delta t^2 (\varepsilon - 1)}{2} \mathbf{M} \\ \mathbf{D} + \Delta t (\varepsilon - 1) \mathbf{K} & \mathbf{M} + \frac{\Delta t^2 (\varepsilon - 1)}{2} \mathbf{K} \end{bmatrix} \quad (3.31)$$

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} \frac{\Delta t \sqrt{\Delta t}}{2} \mathbf{B} & \frac{\Delta t \sqrt{\Delta t}}{\sqrt{12}} \mathbf{B} \\ \sqrt{\Delta t} \mathbf{B} & 0 \end{bmatrix} \quad (3.32)$$

Esta é a família de métodos de Newmark (BERNARD; FLEURY, 2002), em que a cada escolha de parâmetros temos um método particular. Uma escolha comum de parâmetros é $\delta = 0.5$ e $\varepsilon = 0.5$ com \mathbf{B} uma matriz constante que multiplica o vetor $\sigma\Delta W$.

3.2.2 Testes

Após a resolução deste sistema, determinamos as velocidades e deslocamentos das massas para cada passo de tempo, então é possível calcular energia cinética, energia elástica, energia total, valor médio da energia e seu desvio padrão.

- Energia cinética:

$$E_k = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m^i (v^i)^2 = \frac{1}{2} \mathbf{v}^T \mathbf{M} \mathbf{v} \quad (3.33)$$

- Energia elástica:

$$E_e = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N-1} k_i (l_i - l_{0i})^2 = \frac{1}{2} \mathbf{x}^T \mathbf{K} \mathbf{x} \quad (3.34)$$

em que l_i é o comprimento atual da i -ésima mola e l_{0i} é o comprimento de equilíbrio da i -ésima mola.

- Energia total:

$$E_t = E_k + E_e \quad (3.35)$$

- Média temporal da energia total

$$\langle E_t \rangle = \frac{1}{t_f} \int_0^{t_f} E_t(t) dt \approx \frac{1}{n_t \Delta t} \sum_{i=1}^{n_t} \Delta t E_{t_i} = \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t} E_{t_i} \quad (3.36)$$

em que t_f é o tempo final de simulação.

- Desvio padrão numérico da energia total

$$\sigma^2 = \frac{1}{t_f} \int_0^{t_f} (E_t(t) - \langle E_t \rangle)^2 dt \approx \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t} (\langle E_t \rangle - E_{t_i})^2 \quad (3.37)$$

onde E_{t_i} é a energia total no tempo i e n_t o número de passos no tempo.

Além da média temporal, também pode-se calcular uma média sobre as realizações, nos testes utilizamos 5 mil realizações ($n_r = 5000$) e então calculamos a média dos valores gerados em cada realização (no caso, desvio padrão e média temporal da energia total).

- Média das n_r realizações da média temporal:

$$\bar{E}_t = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^{n_r} \langle E_t \rangle_i. \quad (3.38)$$

Neste caso seria o mesmo que rodar $n_r \times n_t$ passos de tempo, com exceção de que a condição de contorno inicial em cada realização também é escolhida aleatoriamente.

- Média das n_r realizações sobre o desvios padrão:

$$\bar{\sigma} = \frac{1}{n_r} \sum_{i=1}^{n_r} \sigma_i \quad (3.39)$$

onde $\sigma_i = (\langle E_t \rangle - E_{t_i})^2$.

Baseado no teorema da equipartição, sabe-se que:

- A média temporal da energia total esperada é dada por:

$$\langle E_t \rangle^e = nk_B T. \quad (3.40)$$

Notemos que no caso do sistema com massa desprezível, a energia esperada é a metade, já que pelo teorema da equipartição da energia, metade da energia é energia cinética e a outra metade é energia elástica, e como a massa é nula, a energia cinética é nula.

- O desvio padrão da energia total esperado é dado por:

$$\sigma^e = \sqrt{n} T \quad (3.41)$$

pois

$$\frac{d\langle E_t \rangle^e}{dT} = \frac{(\sigma^e)^2}{k_B T^2} \quad (3.42)$$

Note que no caso do sistema com massa = 0, o desvio padrão é dado por:

$$\sigma^e = \sqrt{\frac{n}{2}} T \quad (3.43)$$

Neste caso avaliaremos a convergência fraca dos métodos, pois a solução exata do caso geral não é conhecida. Sendo assim, o erro é calculado da seguinte forma:

- Erro da energia média:

$$e_{\langle E_t \rangle} = |\bar{E}_t - \langle E_t \rangle^e| \quad (3.44)$$

- Erro do desvio padrão:

$$e_{\sigma} = |\bar{\sigma} - \sigma^e| \quad (3.45)$$

- Processo de Ornstein–Uhlenbeck

O processo Ornstein–Uhlenbeck (POU) descreve a velocidade de uma partícula browniana sob a influência de atrito. Um POU x_t satisfaz a seguinte SDE:

$$dx_t = \theta(\mu - x_t)dt + \sigma dW_t \quad (3.46)$$

em que θ , μ e σ são parâmetros positivos e W_t é um processo de Wiener.

O POU é um protótipo de um processo de relaxação perturbado. No estudo feito, temos molas que tenderiam para seu comprimento de equilíbrio, porém com a adição das flutuações térmicas a mola oscila estocasticamente em torno dessa posição. Essa dinâmica estocástica é descrita por um POU com:

$$\begin{aligned} \theta &= k/\gamma \\ \mu &= x_0 \\ \sigma &= \sqrt{2k_B T/\gamma} \end{aligned}$$

em que x_0 é a posição de equilíbrio da partícula.

Essas oscilações estão correlacionadas por

$$\langle (x(t_0) - x_0) \times (x(t_0 + t) - x_0) \rangle = \frac{k_B T}{k} \exp(-|t|/\tau) \quad (3.47)$$

onde $\tau = \gamma/k$.

3.2.3 Experimentos numéricos

Os resultados abaixo foram obtidos com a temperatura ambiente igual a 1 (trabalhando adimensionalmente), com passos de tempo distintos e com parâmetros iguais para todas as partículas (diferentes de teste para teste). Em todos os testes foram usadas dez partículas. Com isso foi possível verificar o comportamento dos métodos em diferentes situações.

A Figura 8 mostra claramente as características dos métodos em questão. O método de Euler-Maruyama apresenta erros maiores para os passos de tempo (Δt) 0.1 e 0.01, porém se estabilizam rapidamente em um valor, e esse valor cai ao diminuirmos Δt . Apesar dos erros do método θ serem menores, estes não se estabilizam para nenhum dos casos e não reduzem ao diminuirmos Δt .

Analisando as Figuras 8 e 9 é possível notar que para os métodos Euler-Maruyama e Newmark, ao diminuirmos o passo de tempo, a média do erro converge mais lentamente para

algum valor, esse valor também se torna cada vez menor (o método é convergente), ao contrário do método θ . O método Newmark é um método implícito, porém, foi desenvolvido com o

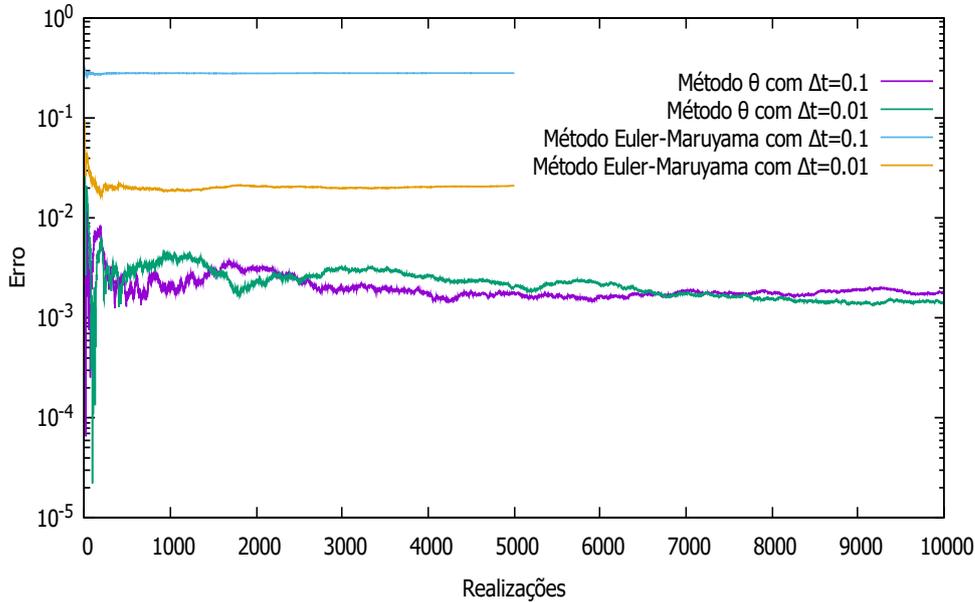


Figura 8 – Erro com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) em função do número de realizações para os métodos Euler-Maruyama e θ com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$ com diferentes Δt .

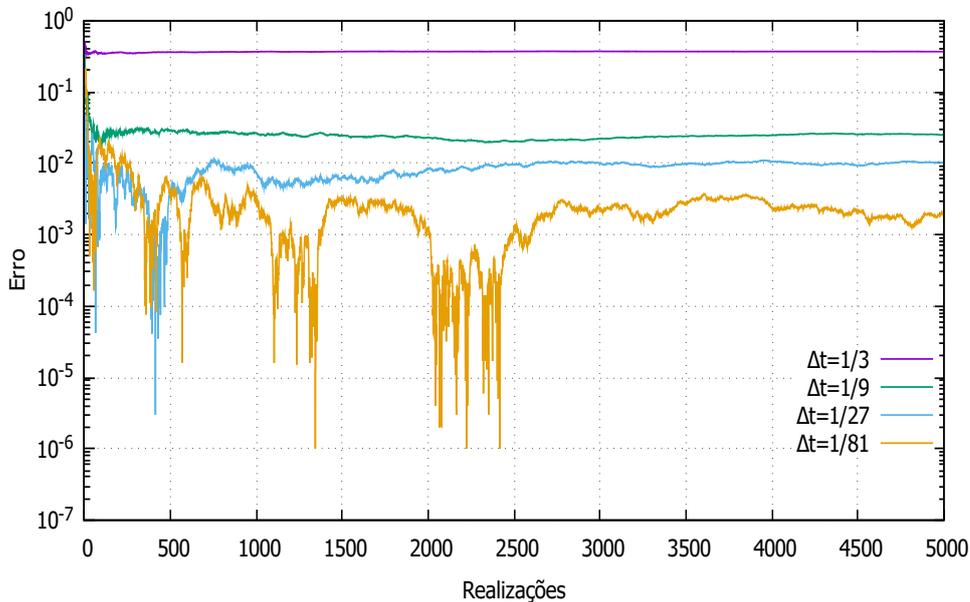


Figura 9 – Erro com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) em função do número de realizações para o método Newmark com diferentes Δt .

objetivo de ser estatisticamente convergente (BERNARD; FLEURY, 2002). Este método só foi testado para $\gamma = 1$ e $\beta = 1$.

Nas Figuras 10 e 11 estão representados os erros referentes aos testes com o método Euler-Maruyama com diferentes valores para o coeficiente de atrito entre as partículas (β) e

o atrito de cada partícula (γ). A curva azul escuro e amarela são as referências de ordem 1 e 2, respectivamente. A ordem esperada para este método é 1 (convergência fraca) e as curvas têm inclinações próximas da esperada. Observe que no caso $\beta = 0$ e $\gamma = 10$, com o maior Δt , o método não é estável.

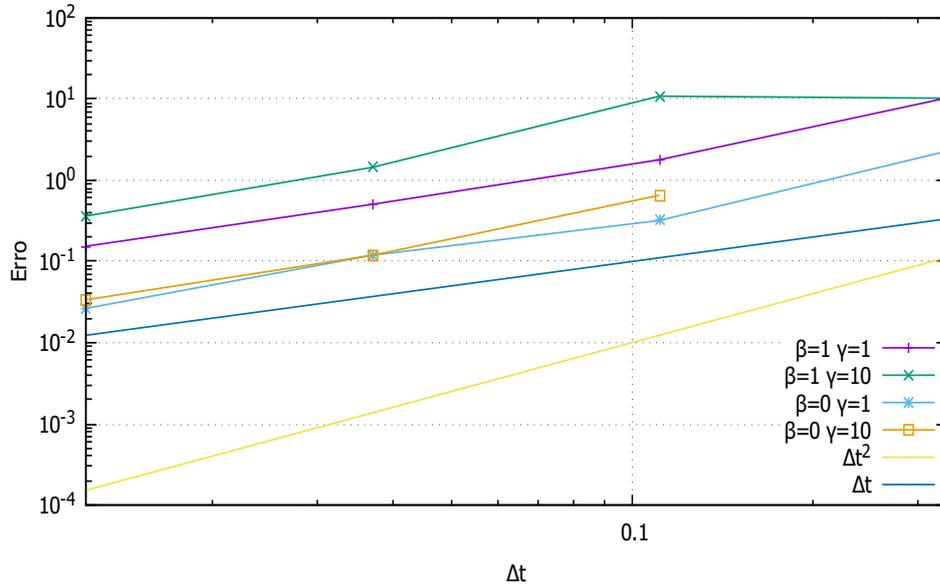


Figura 10 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método Euler-Maruyama com diferentes parâmetros.

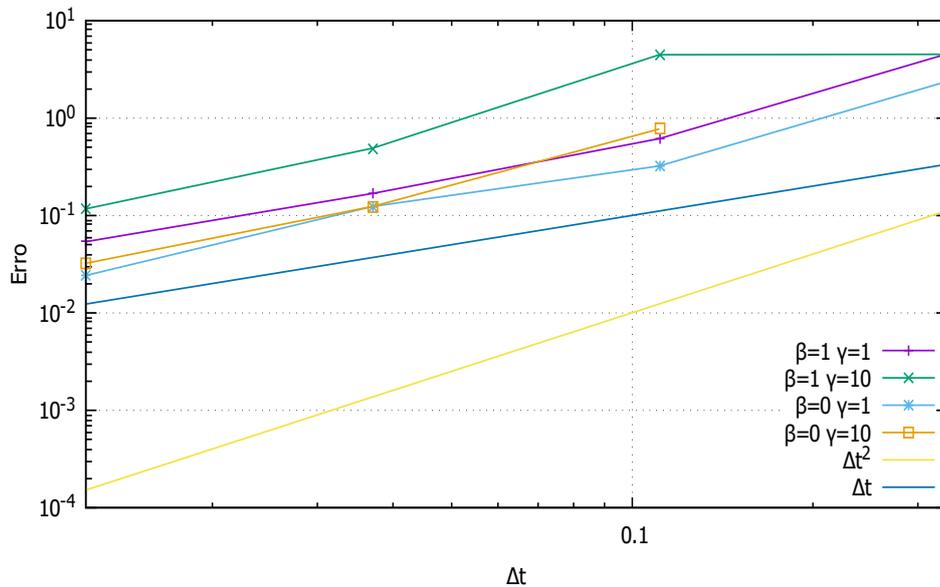


Figura 11 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método Euler-Maruyama com diferentes parâmetros.

Nas Figuras 12 e 13 tem-se os resultados para o caso onde a massa é desprezada com o método Euler-Maruyama (único método testado nesse caso).

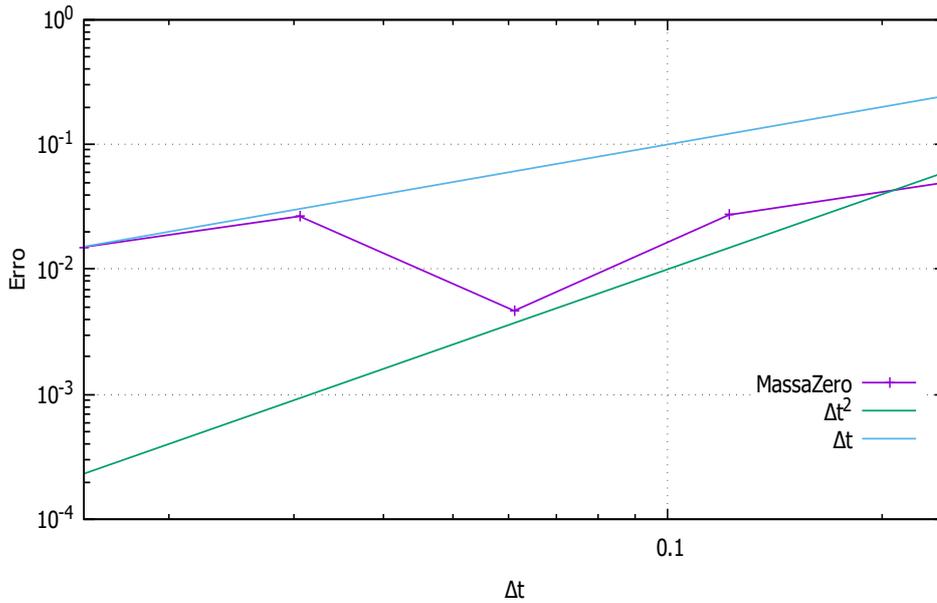


Figura 12 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método Euler-Maruyama no caso com massa desprezível.

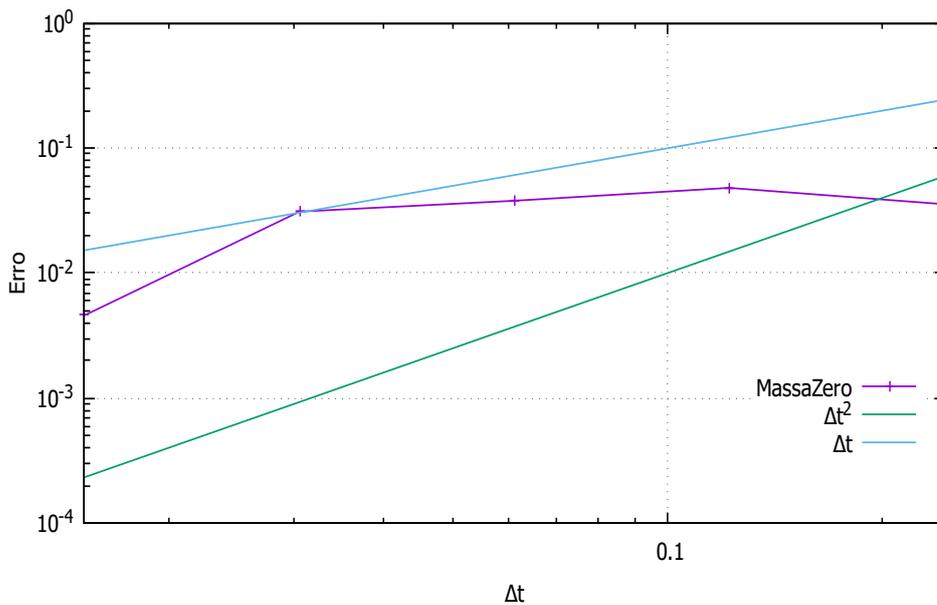


Figura 13 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método Euler-Maruyama no caso com massa desprezível.

Nas Figuras 14 e 15 estão representados os erros referentes aos testes com o método Runge-Kutta 2 com diferentes valores para os coeficientes β e γ . A curva azul escuro e amarela são as referências de ordem 1 e 2, respectivamente. A ordem esperada para este método é 2 (convergência fraca). Observe que no caso $\beta = 0$ e $\gamma = 10$, com o maior Δt , o método não é estável.

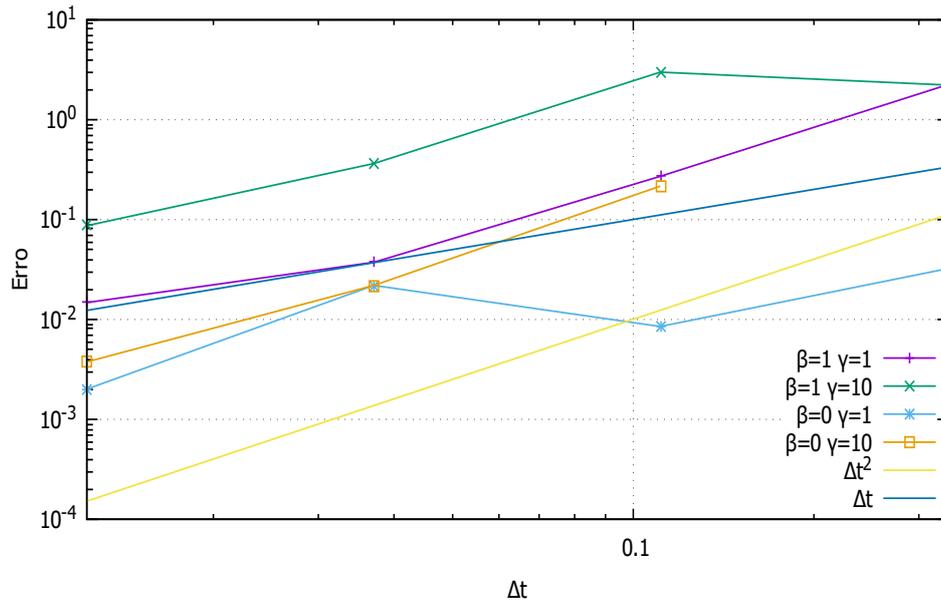


Figura 14 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método Runge-Kutta 2 com diferentes parâmetros.

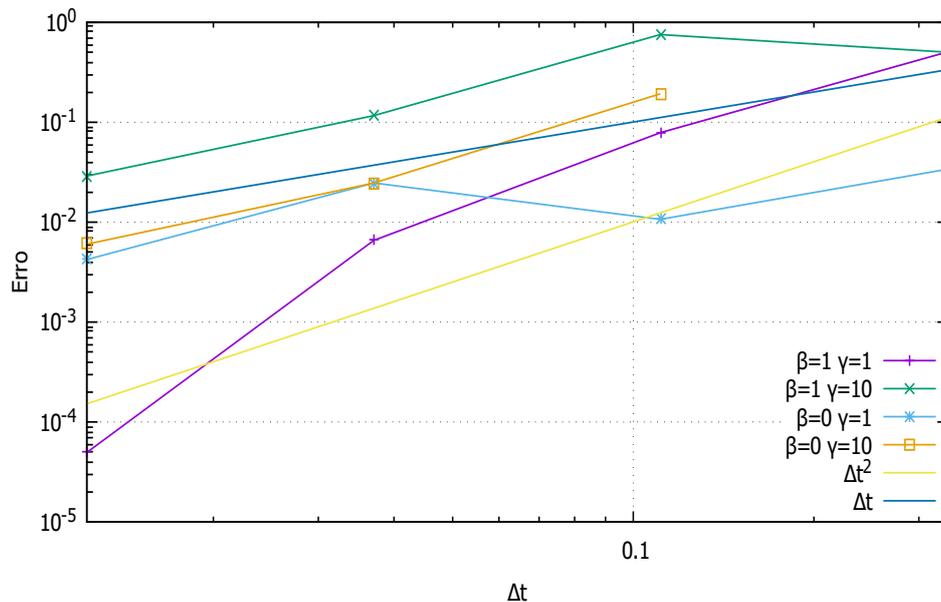


Figura 15 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_σ) para o método Runge-Kutta 2 com diferentes parâmetros.

Nas Figuras 16 e 17 estão representados os erros referentes aos testes com o método θ com diferentes valores para os coeficientes β e γ . A curva azul escuro e amarela são as referências de ordem 1 e 2, respectivamente. A ordem esperada para este método é 2 quando $\theta = \frac{1}{2}$ e 1 (convergência fraca), caso contrário. As curvas apresentadas são praticamente retas horizontais, o que indica que o método não está convergindo quando $\Delta t \rightarrow 0$. Neste método o caso $\beta = 0$ e $\gamma = 10$ é estável (diferente dos anteriores). Foi utilizado $\theta = \frac{1}{2}$.

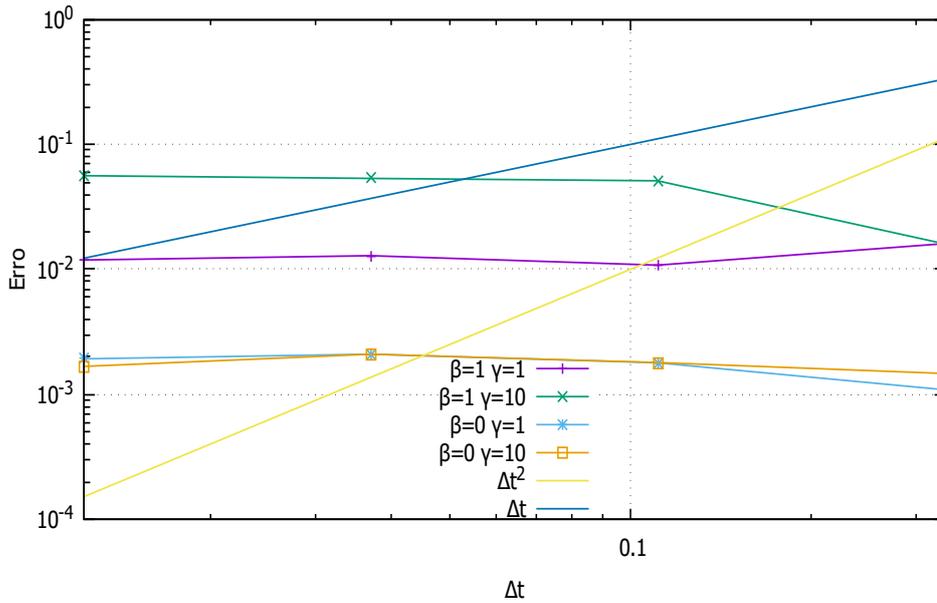


Figura 16 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para o método θ com diferentes parâmetros.

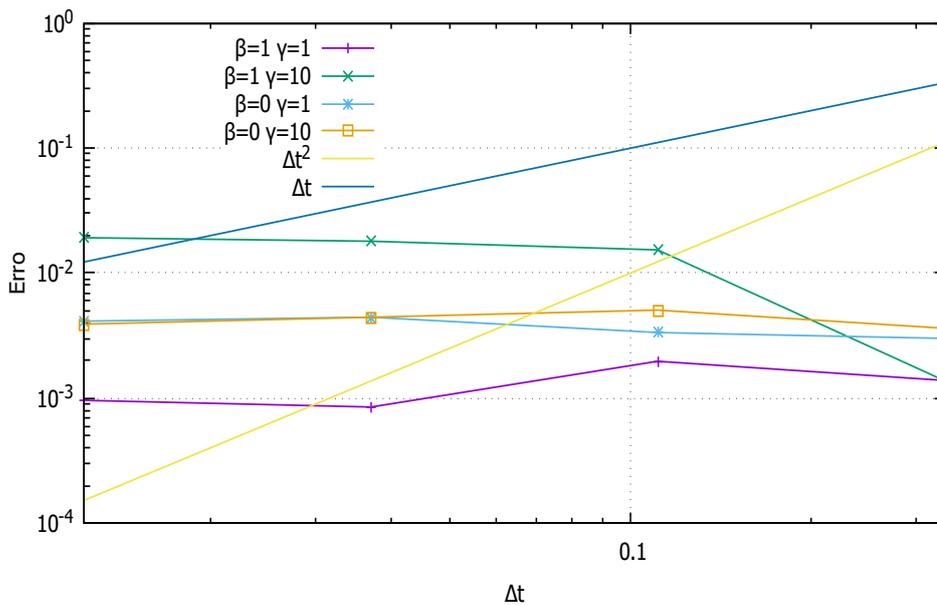


Figura 17 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método θ com diferentes parâmetros.

Nas Figuras 18 e 19 estão representados os erros referentes aos testes com o método Newmark com $\beta = 1$ e $\gamma = 1$. A curva azul e verde são as referências de ordem 1 e 2, respectivamente. A ordem esperada para este método é 2 (BERNARD; FLEURY, 2002). As curvas apresentadas têm inclinação próxima da de segunda ordem, confirmando a convergência do método.

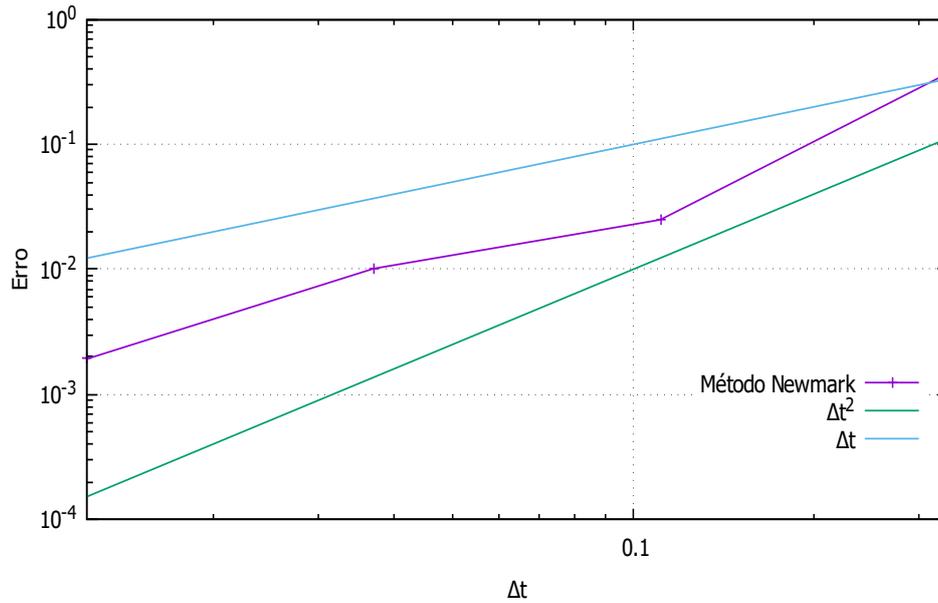


Figura 18 – Teste de convergência com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) para método Newmark com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$.

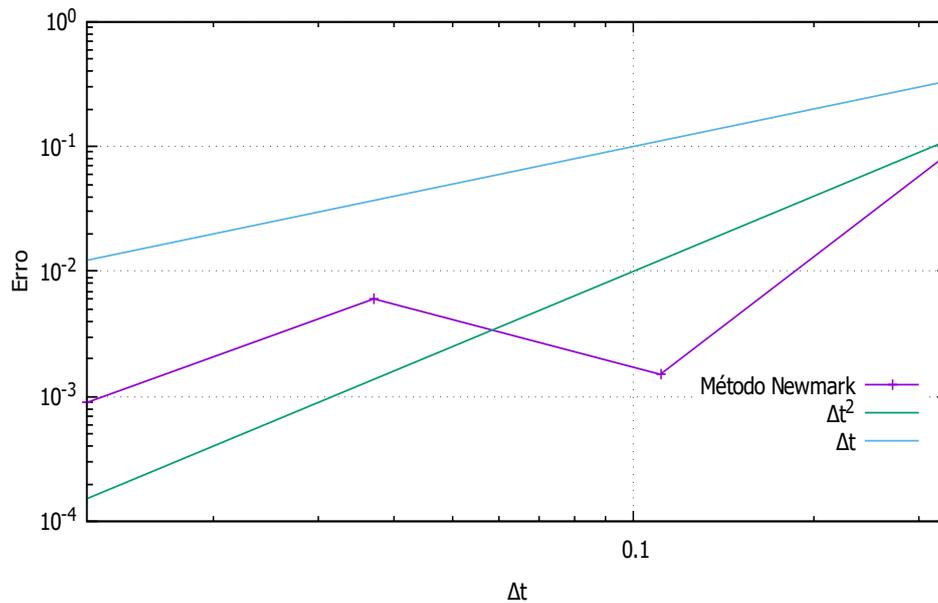


Figura 19 – Teste de convergência com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) para o método Newmark com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$.

Como observado anteriormente, os parâmetros não afetam as características dos métodos. Sendo assim, escolhemos $\beta = 1$ e $\gamma = 1$ e podemos comparar a magnitude dos erros, isto é feito nas Figuras abaixo:

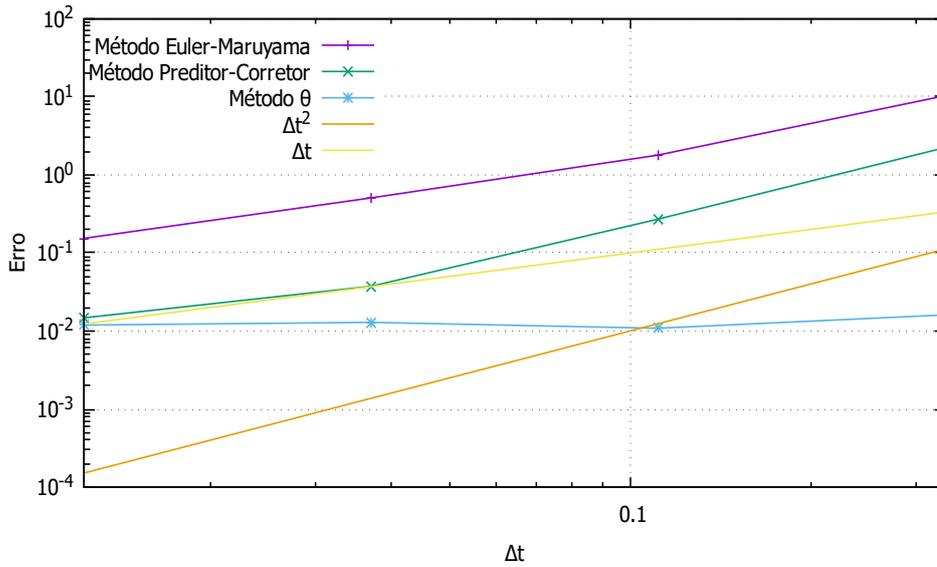


Figura 20 – Comparação entre os métodos Euler-Maruyama, Runge-kutta 2 e θ com relação à média da energia ($e_{\langle E_t \rangle}$) com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$.

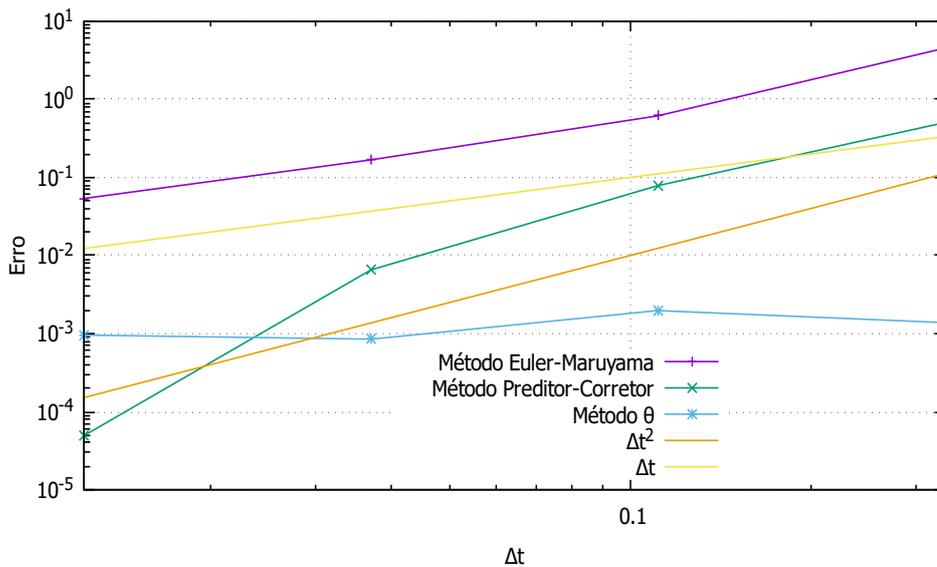


Figura 21 – Comparação entre os métodos Euler-Maruyama, Runge-kutta 2 e θ com relação ao desvio padrão da energia (e_{σ}) com parâmetros $\beta = 1$ e $\gamma = 1$.

Comparando as figuras acima com os resultados do método Newmark (18 e 19), tem-se que o método Newmark apresenta os menores erros dentre os métodos convergentes. Porém, é importante ressaltar que o método θ apresenta erros menores para um Δt maior, o que pode ser uma vantagem em alguma situação em que não seja eficiente refinar muito o passo de tempo.

Na Figura 22 podemos ver que as oscilações estão satisfazendo a correlação (3.47).

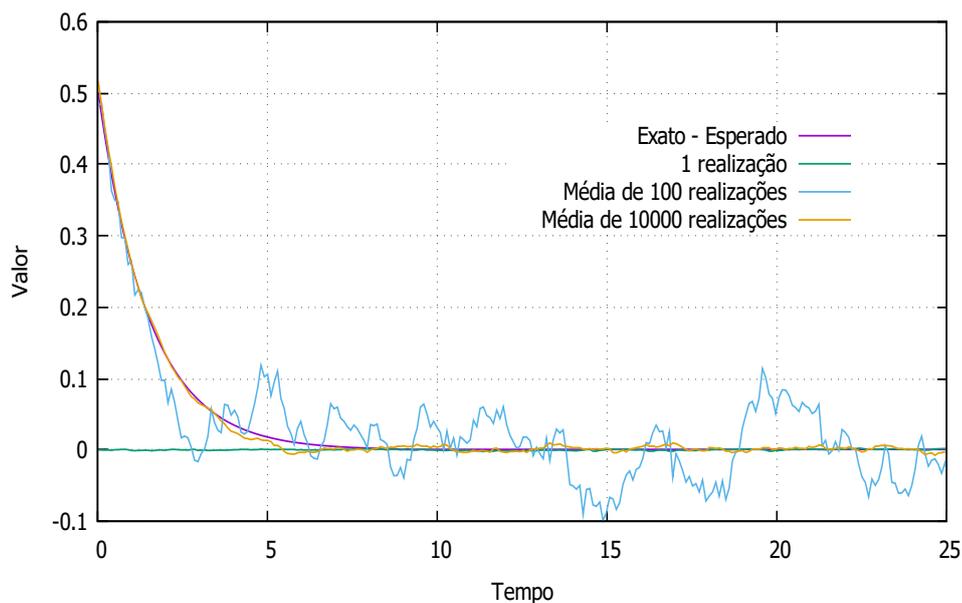


Figura 22 – Correlação das oscilações obtidas pelo simulador satisfazendo a expressão do Processo de Ornstein-Uhlenbeck (POU) (3.47) .

Para que os testes de convergência fossem mais conclusivos, seria necessário testar mais passos de tempo. Porém estes foram estudos preliminares, feitos com o intuito de se obter experiência, para então partirmos para um modelo mais complexo, o qual daremos mais detalhes no próximo capítulo.

FLUTUAÇÕES TÉRMICAS EM HEMÁCIAS

4.1 Modelo matemático de uma hemácia

Nesta seção introduzimos os ingredientes essenciais que devem ser considerados na modelagem de uma hemácia ou glóbulo vermelho. Estes ingredientes são especificamente:

- (i) A bicamada lipídica ou membrana celular;
- (ii) O citoesqueleto ou rede de espectrinas;
- (iii) A interação (adesão) entre o citoesqueleto e a bicamada lipídica.
- (iv) Os fluidos circundantes (fluido interno e fluido externo).

Aqui apresentamos as equações no caso contínuo. *A posteriori* serão realizadas uma série de simplificações do modelo, as quais são essenciais para tornar o problema no caso discreto tratável, do qual a formulação adotada neste trabalho será detalhada na sequência.

Antes de apresentar os modelos a serem usados para a membrana e o citoesqueleto, observe-se que:

- O número de grupos lipídicos que fazem parte da membrana é notavelmente grande ($\sim 10^9$), portanto, um modelo contínuo se torna mais apropriado para representar a superfície da membrana. Este modelo será posteriormente discretizado via método de elementos finitos.
- O citoesqueleto é basicamente formado por uma rede de espectrinas ligadas à membrana. O número de conexões ou nós que formam a rede é consideravelmente menor ($\sim 10^5$). Portanto, um modelo discreto baseado em partículas é mais conveniente neste caso. Vide Figura 23.

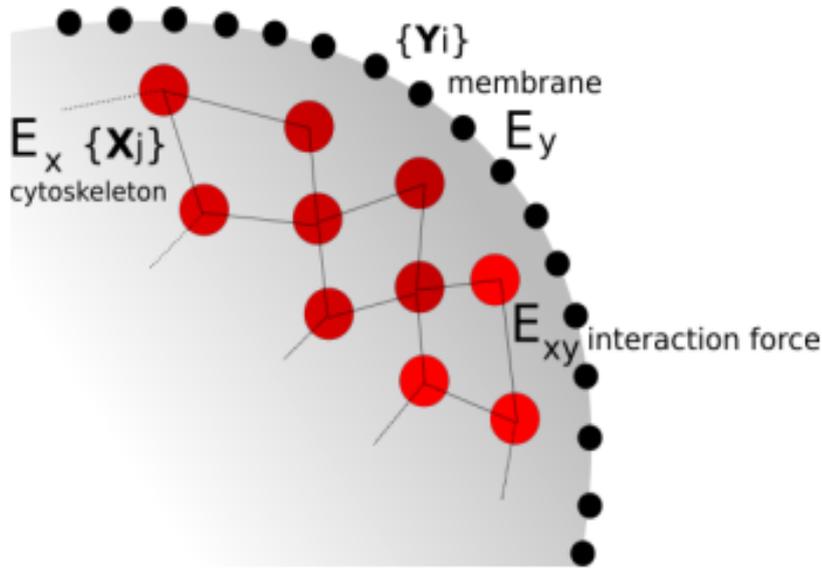


Figura 23 – Esquema do problema completo.

Fonte: (MEACCI, 2017)

4.1.1 Modelo contínuo para a bicamada lipídica

O modelo da bicamada lipídica foi desenvolvido anteriormente e apresentado em (RODRIGUES *et al.*, 2015). O modelo que se detalha na sequência segue o formalismo introduzido no mesmo.

Denotemos por Γ a superfície da membrana lipídica,

$$\Gamma = \{\mathbf{y} \in \mathbb{R}^3, \mathbf{y} \text{ pertence à superfície da membrana}\}. \quad (4.1)$$

A velocidade dos pontos sobre a superfície da membrana é dada por

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}) = \frac{d\mathbf{y}(\mathbf{x})}{dt}, \quad \mathbf{x} \in \Gamma \quad (4.2)$$

Primeiramente, definimos energia de flexão (ou *bending*) da membrana, também conhecida como energia de Canham-Helfrich (CANHAM, 1970), a qual é dada por

$$\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\Gamma) = \frac{1}{2} \kappa \int_{\Gamma} (\|\mathcal{H}(\mathbf{x})\|_2 - \mathcal{H}_0)^2 d\mathbf{x}^{\Gamma},$$

em que $\|\mathcal{H}(\mathbf{x})\|_2 = \kappa = \mathcal{H}_1 + \mathcal{H}_2$ é a curvatura média em cada ponto da membrana, \mathcal{H} o vetor de curvatura, \mathcal{H}_i , $i = 1, 2$ as curvaturas principais e \mathcal{H}_0 a chamada curvatura espontânea, que neste trabalho será ignorada por simplicidade.

Para chegar nas equações de equilíbrio dinâmico aplicamos o princípio das potências virtuais: “A potência virtual das forças internas no sistema ao longo de um campo de velocidades virtual, compatível com os vínculos cinemáticos é igual à potência das forças externas”. Disto

resulta o seguinte problema variacional: "Encontrar $(\mathbf{u}, p_s) \in V \times Q$ tal que

$$\int_{\Gamma} \rho_{\Gamma} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \cdot \mathbf{w} - \int_{\Gamma} p_s \nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{w} + \mathcal{D}_{\Gamma}(\mathbf{u}, \mathbf{w}) + \langle d\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\mathbf{y}), \mathbf{w} \rangle = \int_{\Gamma} \mathbf{f}_e \cdot \mathbf{w}, \quad \forall \mathbf{w} \in V \quad (4.3)$$

$$\int_{\Gamma} \xi \nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{u} = 0, \quad \forall \xi \in Q \quad (4.4)$$

$\forall (\mathbf{w}, \xi) \in V \times Q$ ", em que temos omitido o símbolo $d\mathbf{x}^{\Gamma}$ por simplicidade de notação. Na Eq. (4.3), \mathbf{f}_e representa as forças externas atuando na membrana, o primeiro termo do lado esquerdo corresponde à inércia da membrana, sendo ρ_{Γ} uma densidade superficial, o segundo termo está relacionado com a restrição de inextensibilidade da membrana, sendo p_s uma pressão superficial, i.e., um multiplicador de Lagrange para Eq. (4.4). O símbolo ∇_{Γ} refere-se ao gradiente superficial de uma função, i.e.,

$$\nabla_{\Gamma}(\cdot) = \mathbf{P} \nabla(\cdot) \quad (4.5)$$

em que $\mathbf{P} = \mathbf{I} - \check{\mathbf{n}} \otimes \check{\mathbf{n}}$ é o projetor tangente sobre Γ . As forças de flexão na membrana são obtidas calculando a derivada de forma da energia de Canham-Helfrich, i.e.,

$$\langle d\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\mathbf{y}), \mathbf{w} \rangle = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\mathbf{y} + \varepsilon \mathbf{w}) - \mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\mathbf{y})}{\varepsilon} \quad (4.6)$$

Seguindo (BONITO; NOCHETTO; PAULETTI, 2010), resulta a seguinte expressão para a derivada de forma

$$\langle d\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\mathbf{y}), \mathbf{w} \rangle = \kappa \int_{\Gamma} \left[(\mathbf{I} - 2 \mathbf{P}) \nabla_{\Gamma} \mathbf{v} : \nabla_{\Gamma} \mathcal{K} + \frac{1}{2} (\nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{v}) (\nabla_{\Gamma} \cdot \mathcal{K}) \right]$$

De fato, a curvatura acaba sendo uma incógnita do problema, para o qual precisa ser resolvido o seguinte problema variacional (Laplace-Beltrami): "Encontrar \mathcal{K} tal que

$$\int_{\Gamma} \mathcal{K} \cdot \xi = \int_{\Gamma} \mathbf{P} : \nabla_{\Gamma} \xi \quad (4.7)$$

$\forall \xi \in [H^1(\Gamma)]^3$ ". Finalmente, o termo dissipativo na equação (4.3) corresponde à dissipação viscosa superficial intrínseca na membrana e é dada pela lei de Boussinesq-Scriven

$$\mathcal{D}_{\Gamma}(\mathbf{u}, \mathbf{w}) = \int_{\Gamma} \Sigma_{\Gamma} : (\mathbf{P} \nabla_{\Gamma} \mathbf{v}) = \int_{\Gamma} [\lambda_s \mathbf{P} \nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{u} + 2\mu_s D_{\Gamma}(\mathbf{u})] : (\mathbf{P} \nabla_{\Gamma} \mathbf{v})$$

em que λ_s e μ_s são coeficientes de viscosidade e D_{Γ} é definido como

$$D_{\Gamma}(\mathbf{u}) = \frac{1}{2} \mathbf{P} (\nabla_{\Gamma} \mathbf{u} + \nabla_{\Gamma} \mathbf{u}^{\top}) \mathbf{P} \quad (4.8)$$

4.1.2 Modelo do citoesqueleto

Lembremos que o citoesqueleto é formado por uma rede de espectrinas com conexões à membrana, portanto este é um sistema genuinamente discreto. No entanto, a rede do citoesqueleto interage com a superfície da membrana que é um sistema contínuo tal como foi explicado acima, ou seja, estamos na presença de um problema de interação fluido-estrutura.

Para iniciar, vamos fornecer alguns detalhes da força interna na rede de espectrinas que é do tipo **worm-like chain** (WLC) para o citoesqueleto. Para isto, seja o potencial de interação dado por

$$\mathcal{E}_C^{\text{wlc}} = \sum_{j \in 1, \dots, N_e} \left[\frac{k_B T \ell_m (3r_j^2 - 2r_j^3)}{4p(1 - r_j)} + \frac{k_p}{(n-1)\ell_j^{n-1}} \right], \quad (4.9)$$

em que ℓ_j é o tamanho da mola j , ℓ_m a extensão máxima das molas (o qual é considerado igual para todas), $r_j = \ell_j/\ell_m$, p é chamado de comprimento de persistência, k_p é uma constante da mola, n é um parâmetro, do termo repulsivo, a ser escolhido, o qual nos experimentos numéricos será tomado igual a 2, k_B é a constante de Boltzmann e T é a temperatura absoluta. O primeiro termo na equação (4.9) é um potencial atrativo e o segundo termo define uma força repulsiva para $n > 0$ que é denotada por POW, motivo pelo qual a este modelo é dado o nome de WLC-POW (FEDOSOV; CASWELL; KARNIADAKIS, 2010a).

4.1.2.1 Constantes do modelo WLC-POW

As constantes a serem utilizadas na equação (4.9) são determinadas da seguinte forma, como tem sido proposto em (MEACCI, 2017):

- Comprimento de persistência: $p = \frac{\ell_0}{14}$, em que ℓ_0 é o tamanho de equilíbrio dos filamentos de espectrina;
- Constantes das molas: $k_p = \frac{k_B T \ell_0^2}{p}$;
- Extensão máxima: $\ell_m = r \ell_0$, em que o parâmetro r é usualmente escolhido igual a 2.2.

Denotaremos as posições das partículas que conformam o citoesqueleto por $\{\mathbf{x}^i\}_{i=1}^{N_p}$ e as suas velocidades por

$$\mathbf{v}^i = \frac{d\mathbf{x}^i}{dt}, \quad i = 1, \dots, N_p \quad (4.10)$$

Notar que na equação (4.9), a energia depende das posições das partículas através do comprimento das molas

$$\ell_j = \sqrt{\sum_{k=1}^3 (x_k^{j_1} - x_k^{j_2})^2} \quad (4.11)$$

em que j_1 e j_2 são os índices das partículas conectadas pela aresta j da rede do citoesqueleto. Consideremos N_p partículas no citoesqueleto. A equação de equilíbrio dinâmico para o sistema de partículas é dada por

$$m_i \frac{d\mathbf{v}^i}{dt} = \mathbf{F}_{\text{wlc}}^i - \beta \mathbf{v}^i + \mathbf{F}_e^i, \quad i = 1, \dots, N_p \quad (4.12)$$

em que $\mathbf{v}^i = \frac{d\mathbf{x}^i}{dt}$ é a velocidade da i -ésima partícula. A força elástica $\mathbf{F}_{\text{wlc}}^i$ é calculada utilizando o gradiente da energia $\mathcal{E}_C^{\text{wlc}}$, resultando

$$\mathbf{F}_{\text{wlc}}^i = -\frac{\partial \mathcal{E}_C^{\text{wlc}}}{\partial \mathbf{x}^i} = \sum_{j \in \mathcal{J}_i} \left[\left(\frac{k_B T (4r_j^3 - 9r_j^2 + 6r_j)}{4p(1-r_j)^2} - \frac{k_p}{\ell_m^2 r_j^2} \right) \frac{\partial \ell_j}{\partial \mathbf{x}^i} \right] \quad (4.13)$$

em que \mathcal{J}_i é o conjunto de arestas que possuem a partícula i . Entende-se que as três componentes de $\mathbf{F}_{\text{wlc}}^i$, i.e., $\mathbf{F}_{\text{wlc},1}^i$, $\mathbf{F}_{\text{wlc},2}^i$ e $\mathbf{F}_{\text{wlc},3}^i$ são obtidas via derivação com relação às componentes correspondentes de \mathbf{x}^i . Devido ao caráter não linear do potencial e da força correspondente, é necessário determinar as derivadas de $\mathbf{F}_{\text{wlc}}^i$ para o cálculo da Jacobiana do sistema. Por exemplo, para o termo $\frac{\partial \mathbf{F}_{\text{wlc},k_i}^i}{\partial x_{k_m}^m}$ a derivada é dada por

$$\left[\frac{\partial \mathbf{F}_{\text{wlc}}(\mathbf{x}^{n+\theta})}{\partial \mathbf{x}^{n+1}} \right]^{I_1, I_2} = \sum_{j \in \mathcal{J}_i} \left[\frac{\partial \mathcal{E}_j}{\partial r_j} \frac{\partial^2 r_j}{\partial x^{I_1} \partial x^{I_2}} + \frac{\partial^2 \mathcal{E}_j}{\partial r_j^2} \frac{\partial r_j}{\partial x^{I_1}} \frac{\partial r_j}{\partial x^{I_2}} \right] \quad (4.14)$$

em que o índice globais de incógnitas $I_1 = 3(i-1) + k_i$, $I_2 = 3(m-1) + k_m$, $i = 1, \dots, N_p$, $m \in \mathcal{M}_i$ (sendo \mathcal{M}_i o conjunto dos nós que estão conectados com a partícula i através da aresta $j \in \mathcal{J}_i$, incluindo o mesmo nó i), $k_i, k_m = 1, 2, 3$. Na fórmula acima x^{I_1} refere-se à componente k_i do vetor de coordenadas da partícula i e similarmente para x^{I_2} . Assim,

$$\mathcal{E}_j = \frac{k_B T}{4p} \frac{(3r_j^2 - 2r_j^3)}{(1-r_j)} + \frac{k_p}{\ell_m r_j} \quad (4.15)$$

$$\frac{\partial \mathcal{E}_j}{\partial r_j} = \frac{k_B T}{4p} \frac{4r_j^3 - 9r_j^2 + 6r_j}{(1-r_j)^2} - \frac{k_p}{\ell_m^2 r_j^2} \quad (4.16)$$

$$\frac{\partial^2 \mathcal{E}_j}{\partial r_j^2} = \frac{k_B T}{4p} \frac{(12r_j^2 - 18r_j + 6)(1-r_j) + (8r_j^3 - 18r_j^2 + 12r_j)}{(1-r_j)^3} + \frac{2k_p}{\ell_m^3 r_j^3} \quad (4.17)$$

A Figura 24 mostra uma comparação entre o modelo adotado e resultados experimentais, observando-se uma boa concordância entre ambos.

O segundo termo do lado direito de (4.12) corresponde ao atrito com o ambiente, sendo β um parâmetro. Por enquanto será considerado este modelo simples para o termo de atrito. As forças externas são denotadas por \mathbf{F}_e^i . Serão omitidas as flutuações térmicas, as quais serão introduzidas no modelo final no caso discreto que será apresentado posteriormente.

4.1.3 Modelo de adesão ou contato membrana-citoesqueleto

Finalmente, para a interação entre o citoesqueleto e a membrana lipídica, é necessário introduzir um modelo de adesão, que inclui um potencial de interação entre as partículas do citoesqueleto (consideradas esféricas e de tamanho finito) e as moléculas da membrana. O modelo foi reproduzido a partir do trabalho de Sauer (SAUER; LI, 2007) e adaptado à simulação de hemácias por (MEACCI, 2017).

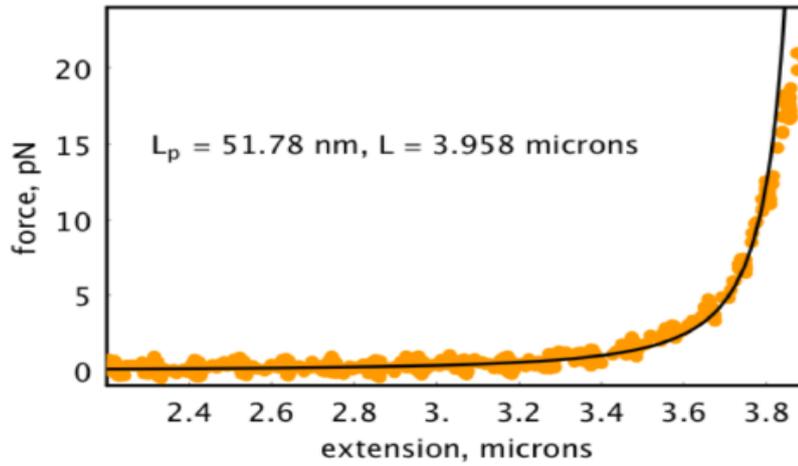


Figura 24 – Um exemplo da qualidade do modelo WLC. Em amarelo dados retirados de um segmento de DNA de 12 kb e sua respectiva força WLC.

Fonte: (BIOCURIOS, 2006).

Neste caso, pode ser considerada a energia de interação (vide (SAUER, 2012))

$$\mathcal{E}_A^{\text{con}} = \int_{\Gamma} \int_{\Upsilon} \beta_{\Gamma} \beta_{\Upsilon} \phi(\|\mathbf{x}^{\Gamma} - \mathbf{x}^{\Upsilon}\|) d\mathbf{x}^{\Gamma} d\mathbf{x}^{\Upsilon} \quad (4.18)$$

em que Υ representa a superfície das partículas do citoesqueleto, as quais são consideradas esféricas, ϕ é um potencial (p.e., o potencial de Lennard-Jones, que é amplamente usado em dinâmica molecular) e $\beta_{\Gamma, \Upsilon}$ são constantes. Partindo desta energia é possível obter as forças de interação. No ponto \mathbf{x}^{Γ} da membrana lipídica a força total que o citoesqueleto faz é

$$\mathbf{f}^{\text{con}, \Gamma}(\mathbf{x}^{\Gamma}) = -\beta_{\Gamma} \int_{\Upsilon} \beta_{\Upsilon} \phi'(\|\mathbf{x}^{\Gamma} - \mathbf{x}^{\Upsilon}\|) \frac{\mathbf{x}^{\Gamma} - \mathbf{x}^{\Upsilon}}{\|\mathbf{x}^{\Gamma} - \mathbf{x}^{\Upsilon}\|} d\mathbf{x}^{\Upsilon}. \quad (4.19)$$

4.1.4 Modelo para os fluidos circundantes

Pode-se supor que os fluidos circundantes, tanto na parte interna quanto externa são newtonianos e estão governados pelas equações de Stokes incompressíveis, (já que as dimensões do problema são claramente microscópicas, os efeitos inerciais serão negligenciados). As equações de governo para os fluidos são dadas por:

$$\left\{ \begin{array}{l} -\mu \nabla^2 \mathbf{u}_{\text{bulk}} + \nabla p = 0 \text{ em } \Omega \\ \nabla \cdot \mathbf{u}_{\text{bulk}} = 0 \text{ em } \Omega \\ \mathbf{u}_{\text{bulk}} = 0 \text{ em } \partial\Omega_{\text{ext}} \\ \mathbf{u}_{\text{bulk}} = \mathbf{u} \text{ em } \Gamma \end{array} \right. \quad (4.20)$$

em que Ω denota a região de \mathbb{R}^3 em que a membrana encontra-se imersa e μ é a viscosidade do fluido. Denotando por $V(\Gamma)$ o volume fechado por Γ , podemos notar que a restrição global de incompressibilidade (ou volume) pode ser expressa como:

$$\frac{dV(\Gamma(t))}{dt} = \int_{\Gamma} \mathbf{u} \cdot \mathbf{\check{n}} = 0 \quad (4.21)$$

que pode ser facilmente obtida integrando sobre $V(\Gamma)$ e aplicando o teorema de Gauss. Isto é, o campo de velocidades sobre a superfície da membrana tem que preservar o volume total. Efeitos osmóticos poderiam ser levados em conta adicionando um termo fonte no lado direito de (4.21). A formulação variacional do problema é dada por: “Encontrar o campo de velocidades $\mathbf{u}_{\text{bulk}} \in H^1(\Omega)$ e campo de pressões $p \in L^2(\Omega) \setminus \mathbb{R}$ tal que

$$\underbrace{\int_{\Omega} 2D(\mathbf{u}_{\text{bulk}}) : D(\mathbf{v})}_{\text{(Dissipação bulk)}} - \int_{\Omega} p \nabla \cdot \mathbf{v} = \int_{\Omega} \mathbf{f} \cdot \mathbf{v} \quad \forall \mathbf{v} \in H^1(\Omega)$$

$$\int_{\Omega} q \nabla \cdot \mathbf{u}_{\text{bulk}} = 0 \quad \forall q \in L^2(\Omega)$$

em que $D(\mathbf{v}) = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{v} + \nabla \mathbf{v}^T)$. Notemos que neste caso, o campo de pressões nos fluidos circundantes serve para impor a restrição de incompressibilidade ou constância do volume e não deve ser confundida com a tensão superficial variável p_s , a qual é usada para impor a restrição de inextensibilidade da membrana.

Apresentamos apenas as ideias fundamentais do modelo desenvolvido no grupo de pesquisa. Na sequência, será apresentado um modelo de adesão completa membrana-citoesqueleto, que permitirá simplificar o tratamento numérico do problema na presença de flutuações térmicas, que é o foco principal deste trabalho.

4.2 Modelo matemático simplificado

Deve-se notar que estamos na presença de um problema de interação fluido-estrutura: por um lado a superfície de membrana interage com a rede de espectrinas dos citoesqueleto e o conjunto encontra-se imerso num fluido incompressível. Resumindo, a membrana é uma superfície bidimensional imersa no espaço tridimensional, a qual está governada por uma energia total obtida pela soma da energia cinética, energia de flexão, energia do citoesqueleto e energia de contato, i.e.,

$$\mathcal{E} = \mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\mathbf{y}) + \mathcal{E}_C^{\text{wlc}}(\mathbf{x}) + \mathcal{E}_A^{\text{con}}(\mathbf{y}, \mathbf{x}) + \mathcal{E}^{\text{kin}}(\dot{\mathbf{x}}, \dot{\mathbf{y}}) \quad (4.22)$$

A dinâmica da membrana está governada pela dissipação viscosa nos fluidos circundantes e a dissipação intrínseca

$$\mathcal{D} = \mathcal{D}_{\text{bulk}}(\mathbf{u}_{\text{bulk}}, \mathbf{u}_{\text{bulk}}) + \mathcal{D}_{\Gamma}(\mathbf{u}, \mathbf{u}) + \mathcal{D}_{\text{cito}}(\dot{\mathbf{x}}) \quad (4.23)$$

junto com as restrições de área e volume, i.e.,

$$A_{\Gamma}(\mathbf{X}) = A_0, \quad V_{\Gamma}(\mathbf{X}) = V_0 \quad (4.24)$$

em que A_0 e V_0 denotam a área e o volume iniciais da hemácia. Notemos que as restrições formalmente poderiam ser incluídas dentro da energia total do sistema, i.e.,

$$\mathcal{E} = \dots + \underbrace{\frac{\kappa_a}{2} [(A_{\Gamma}(\mathbf{X}) - A_0)]^2}_{\mathcal{E}^{\text{area}}(\mathbf{X})} + \underbrace{\frac{\kappa_v}{2} [V_{\Gamma}(\mathbf{X}) - V_0]^2}_{\mathcal{E}^{\text{vol}}(\mathbf{X})} \quad (4.25)$$

em que κ_a e κ_v são parâmetros de penalização.

Tomando variações independentes nas posições dos pontos da membrana e do citoesqueleto e aplicando o princípio das potências virtuais, uma formulação variacional completa do problema pode ser obtida. Isto está fora do escopo deste trabalho, podendo-se encontrar os detalhes em (MEACCI, 2017).

A resolução numérica do modelo completo que acabamos de detalhar apresenta desafios. Entre as dificuldades que surgem naturalmente, podemos mencionar:

- Refinamento local das malhas de elementos finitos, é necessário para capturar as formas complexas que a superfície da membrana poderia assumir;
- Restrições severas de passo de tempo, principalmente devido ao potencial de Lennard-Jones que governa a interação entre a membrana e o citoesqueleto;
- Tratamento das não linearidades inerentes do problema, devido aos termos da energia WLC da rede do citoesqueleto e à interação desta com a membrana;
- Resolução de sistemas lineares de grande porte ao longo de um grande número de passos de tempo, necessário para realizar simulações por longos períodos de tempo a fim de obter resultados estatisticamente significativos quando considerados os efeitos estocásticos.

Como mencionado anteriormente, neste trabalho serão consideradas certas simplificações para facilitar o tratamento numérico do problema, as quais são essenciais para poder incluir no problema as chamadas flutuações térmicas, que introduzem no sistema mudanças abruptas na forma da hemácia.

4.2.1 Simplificações no modelo

- **Fluidos internos e externos:** Os fluidos circundantes serão ignorados. No entanto, a restrição de incompressibilidade ou constância de volume ainda é levada em conta. Esta apareceria de maneira natural, se fossem considerados os fluidos internos e/ou externos. Para isto, será adicionado um multiplicador de Lagrange ou, equivalentemente, uma pressão interna p_0 com a finalidade de impor a incompressibilidade dos fluidos circundantes. Isto significa adicionar ao modelo a restrição de volume.
- **Interação Membrana-Citoesqueleto:** Será considerado um modelo de adesão completa ou total da membrana ao citoesqueleto. Isto significa que ambas estruturas, a membrana lipídica e o citoesqueleto, serão representados pela mesma superfície. Isto é claramente questionável. É conhecido que a dinâmica da hemácia é regulada pelas reconfigurações contínuas das uniões do citoesqueleto à membrana lipídica (ver (RODRÍGUEZ-GARCÍA

et al., 2015)), que é um processo dinâmico. Isto seria o que possibilitaria à hemácia experimentar grandes deformações e que estas sejam reversíveis. Neste caso seria necessário adotar o modelo introduzido em (MEACCI, 2017), resultando fora do escopo do presente trabalho pelas dificuldades computacionais já mencionadas.

- **Inércia:** Devido ao tamanho do sistema ser da ordem de $\sim 10\mu\text{m}$, pode-se assumir que a densidade superficial da membrana é desprezível ($\rho_\Gamma \rightarrow 0$) assim como as massas das partículas do citoesqueleto ($m_i \rightarrow 0$), i.e., podemos negligenciar os termos inerciais nas equações que governam a evolução da hemácia.

Com estas simplificações, podemos escrever a formulação variacional contínua do problema simplificado: Supondo a superfície Γ em um tempo fixo, o problema consiste em: "Encontrar $(\mathbf{u}, p_s, \mathcal{K}, p_0) \in V \times Q \times K \times \mathbb{R}$ tais que

$$-\int_{\Gamma} p_s \nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{w} + \mathcal{D}_{\Gamma}(\mathbf{u}, \mathbf{w}) + \int_{\Gamma} p_0 \mathbf{v} \cdot \check{\mathbf{n}} + \int_{\Gamma} \beta \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} + \langle d\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{bend}}(\mathbf{y}), \mathbf{w} \rangle + \langle d\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{WLC}}(\mathbf{y}), \mathbf{w} \rangle = \int_{\Gamma} \mathbf{f}_e \cdot \mathbf{w}, \quad \forall \mathbf{w} \in V \quad (4.26)$$

$$\int_{\Gamma} \xi \nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{u} = 0, \quad \forall \xi \in Q \quad (4.27)$$

$$\int_{\Gamma} \mathbf{u} \cdot \check{\mathbf{n}} = 0, \quad (4.28)$$

$$\int_{\Gamma} \mathcal{K} \cdot \xi = \int_{\Gamma} \mathbf{P} : \nabla_{\Gamma} \xi, \quad \forall \xi \in K \quad (4.29)$$

Nesta formulação, o tratamento do termo $\langle d\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{WLC}}(\mathbf{y}), \mathbf{w} \rangle$ merece atenção. Lembremos que o citoesqueleto é governado pela energia de WLC-POW (ver equação (4.9)). Portanto, as forças que surgem nas partículas (ou uniões) do citoesqueleto na membrana são pontuais. Para inserir isto na formulação variacional podemos escrever

$$\langle d\mathcal{E}_{\Gamma}^{\text{WLC}}(\mathbf{y}), \mathbf{w} \rangle = \int_{\Gamma} \delta_{\mathbf{x}_i} \mathbf{F}_{\text{wlc}}^i \cdot \mathbf{w} \quad (4.30)$$

em que $\delta_{\mathbf{x}_i}$ é o delta de Dirac centrado na posição da partícula i .

4.3 Discretização e formulação numérica

Foi adotado um modelo contínuo para a membrana; Porém no caso discreto, Γ é representada por uma malha de elementos finitos feita de triângulos com tamanho característico h . Esta pode ser considerada uma aproximação de um espaço de dimensão finita de uma variedade em \mathbb{R}^3 . A superfície será parametrizada pela posição dos nós. Vamos denotar por $\{\mathbf{y}^i\}_{i=1}^{N_{\Gamma}}$ as suas coordenadas. Neste trabalho, o citoesqueleto é representado pela mesma malha de elementos finitos, cujas arestas representaram os filamentos de espectrina governados pelo potencial de

interação não linear WLC-POW. Denotaremos pelo supraíndice n à solução do problema ao tempo n . Seguindo o trabalho de [Rodrigues et al. \(2015\)](#), vamos considerar os espaços discretos:

$$V_h^n = [P_1(\Gamma^n)]^3 / \mathbf{R}, \quad Q_h^n = P_1(\Gamma^n), \quad K_h^n = [P_1(\Gamma^n)]^3 \quad (4.31)$$

sendo $P_1(\Gamma^n)$ os espaço de funções lineares por elemento na superfície atual Γ^n e \mathbf{R} o espaço dos movimentos rígidos infinitesimais. Notemos que estes espaços dependem do tempo, pois a superfície encontra-se evoluindo. Os vértices da partição são transportados lagrangianamente pelo campo de velocidades, i.e.,

$$\mathbf{y}^{i,n+1} = \mathbf{y}^{i,n} + \mathbf{u}^{i,n+1} \Delta t \quad (4.32)$$

em que Δt é o passo de tempo. A formulação totalmente discreta (no espaço e no tempo) pode ser escrita como: “Dada a solução ao tempo $t_n = n\Delta t$, encontrar a solução no tempo $n + 1$ $(\mathbf{u}_h^{n+1}, p_{s_h}^{n+1}, \mathcal{K}_h^{n+1}, p_0^{n+1}) \in V_h^n \times Q_h^n \times K_h^n \times \mathbb{R}$ tal que

$$\begin{aligned} & - \int_{\Gamma^n} p_{s_h}^{n+1} \nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{w} + \mathcal{D}_{\Gamma}(\mathbf{u}_h^{n+1}, \mathbf{w}) + \int_{\Gamma^n} p_0^{n+1} \mathbf{v} \cdot \check{\mathbf{n}} + \\ & + \kappa \int_{\Gamma^n} \left[(\mathbf{I} - 2 \mathbf{P}) \nabla_{\Gamma} \mathbf{v} : \nabla_{\Gamma} \mathcal{K} + \frac{1}{2} (\nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{v}) (\nabla_{\Gamma} \cdot \mathcal{K}) \right] + \\ & + \int_{\Gamma^n} \beta \mathbf{u}_h^{n+1} \cdot \mathbf{w} - \int_{\Gamma^n} \delta_{y_i} \frac{\partial \mathcal{E}_C^{\text{wlc}}}{\partial y^i} \cdot \mathbf{w} = \int_{\Gamma} \mathbf{f}_e \cdot \mathbf{w}, \quad \forall \mathbf{w} \in V \quad (4.33) \end{aligned}$$

$$\int_{\Gamma^n} \xi \nabla_{\Gamma} \cdot \mathbf{u}_h^{n+1} + \int_{\Gamma^n} \tau_h (\nabla_{\Gamma} p_s^{n+1} - \mathbf{g}_h) \cdot \nabla_{\Gamma} \xi = \frac{A(t) - A_0}{\tau_A A_0} \int_{\Gamma} \xi, \quad \forall \xi \in \mathcal{Q} \quad (4.34)$$

$$\int_{\Gamma^n} \mathbf{u}_h^{n+1} \cdot \check{\mathbf{n}} = \frac{V(t) - V_0}{\tau_V}, \quad (4.35)$$

$$\int_{\Gamma^n} \mathcal{K}_h^{n+1} \cdot \xi - \Delta t \int_{\Gamma^n} \nabla_{\Gamma} \mathbf{u}_h^{n+1} : \nabla_{\Gamma} \xi = \int_{\Gamma^n} \mathbf{P} : \nabla_{\Gamma} \xi, \quad \forall \xi \in K \quad (4.36)$$

onde $\mathbf{g}_h \doteq \Pi \nabla_{\Gamma} p_s^n$ é a projeção do gradiente da pressão membranal p_s^n sobre o espaço de pressões Q_h^n e τ_h é o parâmetro de estabilização definido como $\frac{h^2}{4\mu_s}$.

Com relação à formulação discreta que acabamos de apresentar, podemos tecer alguns comentários:

- (i) Para achar a solução no passo de tempo $n + 1$, é tomada a superfície no tempo n . Os espaços de elementos finitos são portanto definidos nesse tempo.
- (ii) A diferença do trabalho apresentado em [\(RODRIGUES et al., 2015\)](#) é que o problema não é linear devido à presença das forças WLC-POW. Portanto, um processo iterativo é necessário a cada passo de tempo para determinar a solução $(\mathbf{u}_h^{n+1}, p_{s_h}^{n+1}, \mathcal{K}_h^{n+1}, p_0^{n+1})$.
- (iii) Devido à igual interpolação utilizada para velocidade e pressão, tem sido adicionado um termo de estabilização baseado na projeção do gradiente de pressão na equação de inextensibilidade, a fim de satisfazer a chamada condição inf-sup e evitar modos espúrios de pressão, tal como sugerido em [\(RODRIGUES et al., 2015\)](#).

- (iv) Também temos adicionado um termo de estabilização na equação de cálculo de curvatura. Este último permite evitar restrições severas no passo de tempo e também contribui para suavizar o campo de curvatura da membrana.

4.3.1 Formulação matricial

A fim de introduzir os efeitos das flutuações térmicas, é mais conveniente trabalhar com a forma matricial do problema, i.e., o sistema de equações discreto algébrico (DAE). Definiremos o vetor de incógnitas global \underline{Z} , o qual é definido por partes como

$$\underline{Z} = \begin{bmatrix} \underline{X} \\ \underline{U} \\ \underline{P}_s \\ p_0 \\ \underline{K} \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^N, \quad N = (3 + 3 + 1 + 3)N_v + 1 \quad (4.37)$$

em que N_v é o número de vértices em \mathcal{T}_h (triangulação com tamanho característico h), \underline{U} denota o vetor global nodal de incógnitas de velocidade, \underline{P}_s são as incógnitas nodais de pressão superficial, p_0 é a pressão interna da hemácia e \underline{K} é o vetor de incógnitas de curvatura. Partindo do problema anterior, denotando por $\underline{X}^n \in \mathbb{R}^{3N_v}$ o vetor de posições nodais dos nós da malha da formulação do problema de evolução algébrico pode ser escrita como

$$\underline{R}_X(\underline{Z}) = \underline{X}^{n+1} - \underline{X}^n - \Delta t \underline{U}^{n+1} = 0 \quad (4.38)$$

$$\underline{R}_u(\underline{Z}) = \underline{D}\underline{U}^{n+1} + \underline{B}\underline{P}_s^{n+1} + \underline{E}p_0^{n+1} + \underline{C}\underline{K}^{n+1} - \mathcal{F}_{\text{WLC}}(\underline{X}^{n+1}) - \underline{F}_{\text{ext}} = 0 \quad (4.39)$$

$$\underline{R}_{p_s}(\underline{Z}) = \underline{B}^T \underline{U}^{n+1} + \underline{S}\underline{P}_s^{n+1} - \underline{F}_{\text{area}} = 0 \quad (4.40)$$

$$\underline{R}_{p_0}(\underline{Z}) = \underline{E}^T \underline{U}^{n+1} - \underline{F}_{\text{volume}} = 0 \quad (4.41)$$

$$\underline{R}_K(\underline{Z}) = \underline{M}\underline{K}^{n+1} - \Delta t \underline{G}\underline{U}^{n+1} - \underline{H}\underline{X}^n = 0 \quad (4.42)$$

em que \underline{D} considera todos os efeitos dissipativos no sistema, i.e., o termo $\mathcal{D}_\Gamma(\mathbf{u}_h^{n+1}, \mathbf{w})$ e o termo de atrito devido à interação com o ambiente. As demais matrizes correspondem aos diferentes termos que aparecem na formulação variacional anterior.

O método de Newton-Raphson foi utilizado para resolver este sistema não linear, i.e.,

$$\underline{Z}^{n+1} = \lim_{s \rightarrow \infty} \underline{Z}_{(s)}^{n+1}, \quad (4.43)$$

em que o subíndice s entre parêntesis denota o número da iteração. A cada iteração o vetor de incógnitas é atualizado por

$$\underline{Z}_{(s+1)}^{n+1} = \underline{Z}_{(s)}^{n+1} + \underline{\delta Z}_{(s)} \quad (4.44)$$

sendo $\delta Z_{(s)}$ solução do sistema linear na sequência

$$\mathcal{J} \left(\underline{Z}_{(s)}^{n+1} \right) \cdot \delta \underline{Z}_{(s)} = -\mathcal{R}(\underline{Z}_{(s)}^{n+1}) \quad (4.45)$$

A matriz jacobiana global do sistema pode ser obtida derivando o resíduo com respeito a \underline{Z}^{n+1} . Escrevendo a matriz por blocos, resulta

$$\mathcal{R}(\underline{Z}_{(s)}^{n+1}) = \begin{bmatrix} \underline{R}_X \\ \underline{R}_u \\ \underline{R}_{p_s} \\ \underline{R}_{p_0} \\ \underline{R}_K \end{bmatrix}_{\underline{Z}_{(s)}^{n+1}}, \quad \mathcal{J}(\underline{Z}_{(s)}^{n+1}) = \begin{bmatrix} \underline{I} & -\Delta t \underline{I} & 0 & 0 & 0 \\ \underline{A} & \underline{D} & \underline{B} & \underline{E} & \underline{C} \\ 0 & \underline{B}^T & \underline{S} & 0 & 0 \\ 0 & \underline{E}^T & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\Delta t \underline{G} & 0 & 0 & \underline{M} \end{bmatrix} \quad (4.46)$$

em que a matriz \underline{A} corresponde à derivada do termo da força de WLC-POW (que é de fato a única fonte de não linearidade no sistema),

$$\underline{A} = \Delta t \frac{\partial \mathcal{F}_{\text{WLC}}}{\partial \underline{X}} \left(\underline{X}_{(s)}^{n+1} \right). \quad (4.47)$$

4.3.2 Tratamento das flutuações térmicas

Existem vários trabalhos que podem ser mencionados nos quais termos estocásticos são considerados junto a métodos de discretização (ver por exemplo (ATZBERGER, 2011; SCHUSS, 2013; KOPACZ; PATANKAR; LIU, 2012)). Nesta seção introduzimos o tratamento das flutuações térmicas utilizado no sistema apresentado acima, obtido após discretização pelo método dos elementos finitos. Conforme mencionado anteriormente, primeiramente introduziremos certas simplificações adicionais para incorporar os termos estocásticos, neste sentido o tratamento aqui adotado pode ser considerado mais simples. Consideremos as equações (4.38) e (4.39)

$$\underline{X}^{n+1} = \underline{X}^n + \Delta t \underline{U}^{n+1} \quad (4.48)$$

$$\underline{D} \underline{U}^{n+1} = -\underline{B} \underline{P}_s^{n+1} - \underline{E} p_0^{n+1} - \underline{C} \underline{K}^{n+1} + \mathcal{F}_{\text{WLC}}(\underline{X}^{n+1}) + \underline{F}_{\text{force}} \quad (4.49)$$

É possível identificar que se as forças externas são estocásticas a evolução do sistema dado pelo vetor de estado das posições nodais \underline{X}^{n+1} também é estocástico. Eliminaremos \underline{U}^{n+1} como incógnita e ignoraremos os termos relacionados com as restrições para simplificar as

manipulações na sequência e entender o tratamento a ser realizado para as flutuações estocásticas. Introduzindo o ruído branco d -dimensional ($d = 3N_v$) discreto $\underline{\Delta W}$, i.e.,

$$\underline{D} \underline{\Delta X}^{n+1} = -\underline{L} \underline{X}^{n+1} + \underline{N} \underline{\Delta W} \quad (4.50)$$

em que $\underline{\Delta W} = \xi(t) \sqrt{\Delta t}$, sendo $\xi_i(t) \sim \mathcal{N}_i(0, 1)$, em que $\mathcal{N}(0, 1)$ é uma distribuição normal centrada em 0 e com desvio padrão igual a 1. Acima, a matriz \underline{L} inclui todos os efeitos de energia de deformação, isto é, a energia de flexão e a energia WLC-POW linearizada

$$\underline{L} = \underline{M}^{-1} \underline{G} + \underline{A} \quad (4.51)$$

e a matriz \underline{N} introduz a correlação espacial do termo estocástico forçante. A questão que resta é como definir esta matriz de correlação. Inicialmente, pode-se reescrever a equação anterior da seguinte forma:

$$\underline{\Delta X}^{n+1} = -\underbrace{\underline{D}^{-1} \underline{L}}_{Q_1} \underline{X}^{n+1} + \underbrace{\underline{D}^{-1} \underline{N}}_{Q_2} \underline{\Delta W} \quad (4.52)$$

Denotando por $\underline{\mu_X} = \langle \underline{X} \rangle$ a média temporal do vetor de estado, a matriz de correlação (introduzida em (2.27)) é definida por:

$$C_{\underline{X}} = \langle (\underline{X} - \underline{\mu_X})(\underline{X} - \underline{\mu_X})^T \rangle \quad (4.53)$$

Supondo que existe uma solução estacionária, então a matriz de correlação $C_{\underline{X}}$ satisfaz uma equação de Lyapunov

$$Q_1 C_{\underline{X}} + C_{\underline{X}} Q_1^T = Q_2 Q_2^T \quad (4.54)$$

Sendo um processo Gaussiano, a distribuição de probabilidades do \underline{X} corresponde a uma distribuição térmica de equilíbrio de Boltzmann, então

$$p(\underline{X}) \sim \exp\left(-\frac{1}{2} \underline{X}^T C_{\underline{X}}^{-1} \underline{X}\right) \sim \exp\left(-\frac{\mathcal{E}(\underline{X})}{k_B T}\right) \approx \exp\left(-\frac{\frac{1}{2} \underline{X}^T \underline{L} \underline{X}}{k_B T}\right) \quad (4.55)$$

e portanto, a matriz de correlação deve ser tal que

$$C_{\underline{X}}^{-1} = \frac{1}{k_B T} \underline{L} \quad (4.56)$$

Usando isto e as equações (4.52) e (4.54) obtemos

$$Q_1 C_{\underline{X}} + C_{\underline{X}} Q_1^T = \underline{D}^{-1} \underline{L} C_{\underline{X}} + C_{\underline{X}} \underline{L} \underline{D}^{-T} = Q_2 Q_2^T = \underline{D}^{-1} \underline{N} \underline{N}^T \underline{D}^{-T} \quad (4.57)$$

usando (4.56) resulta

$$\underline{L} C_{\underline{X}} \underline{D} + \underline{D} C_{\underline{X}} \underline{L} = 2 \underline{D} k_B T = \underline{N} \underline{N}^T \quad (4.58)$$

Neste trabalho escolhemos utilizar a decomposição de Cholesky, i.e.

$$\underline{N} = \sqrt{2k_B T} \text{Chol}(\underline{D}) \quad (4.59)$$

Finalmente resulta

$$\underline{D} \underline{\Delta X}^{n+1} = -\underline{L} \underline{X}^{n+1} + \sqrt{2k_B T \Delta t} \text{Chol}(\underline{D}) \xi(t) \quad (4.60)$$

Para implementar este cálculos tem-se utilizado a biblioteca de cálculo para matrizes esparsas `cholmod` (DAVIS, 2006).

Por fim, faremos os seguintes comentários adicionais

- (i) Devemos notar que no desenvolvimento realizado acima temos trabalhado com o sistema de equações algébrico obtido após discretização no espaço e no tempo, o que simplifica certos detalhes técnicos que aparecem se o ruído térmico fosse introduzido no sistema no nível contínuo e a discretização realizada *a posteriori*.
- (ii) Devemos notar que todas as matrizes que aparecem no sistema a resolver dependem da configuração da membrana \underline{X} , mas esta dependência tem sido omitida por simplicidade de notação, por exemplo, a matriz relacionada com os efeitos dissipativos deveria se escrever $\underline{D}(\underline{X}^n)$, sendo que o método adotado para o tratamento dos termos estocásticos foi explícito. Considerando apenas a equação (4.60), o método proposto é justamente o esquema de Euler-Maruyama. Porém, considerando o modelo completo e o tratamento semi-implícito no cálculo da curvatura, este, deve ser visto como uma variante do mesmo.
- (iii) Para realizar os testes numéricos, precisa ser escolhida uma malha de elementos finitos que possua a quantidade desejada de arestas para representar um determinado citoesqueleto. No caso de realizar refinamento em malha, seria necessário ajustar os parâmetros na energia WLC-POW para então resolver problemas equivalentes, que possam ser comparados. Não é tão claro como definir tais parâmetros equivalentes.

Uma alternativa seria seguir o trabalho realizado por Fedosov, Caswell e Karniadakis (2010b), no qual sabendo que na natureza os glóbulos vermelhos apresentam, em média, um complexo de junção de actina a cada $3000 - 5000 \text{ nm}^2$, $135 \mu\text{m}^2$ de área superficial, tem-se que estas células possuem de $27000 - 45000$ complexos de junção, os quais, em nosso modelo são interpretados pelos vértices. Portanto, pode-se criar um modelo com 27344 vértices com $l_0 = 75.5 \text{ nm}$ calculado pela fórmula abaixo:

$$A = N_t A_0 = (2N_v - 4)A_0 = (2N_v - 4) \frac{\sqrt{3}l_0^2}{4} \quad (4.61)$$

onde A é a área superficial, N_t o número de triângulos usados, N_v o número de vértices e A_0 a área de um triângulo equilátero de lado l_0 . Para este modelo obtém-se $\ell_m = 166.1 \text{ nm}$ pela relação $r = 2.2$. Outros parâmetros como comprimento de persistência p e a constante do método POW k_p são respectivamente 14.68 nm e $1.66 \times 10^{-27} \text{ nm}^2$.

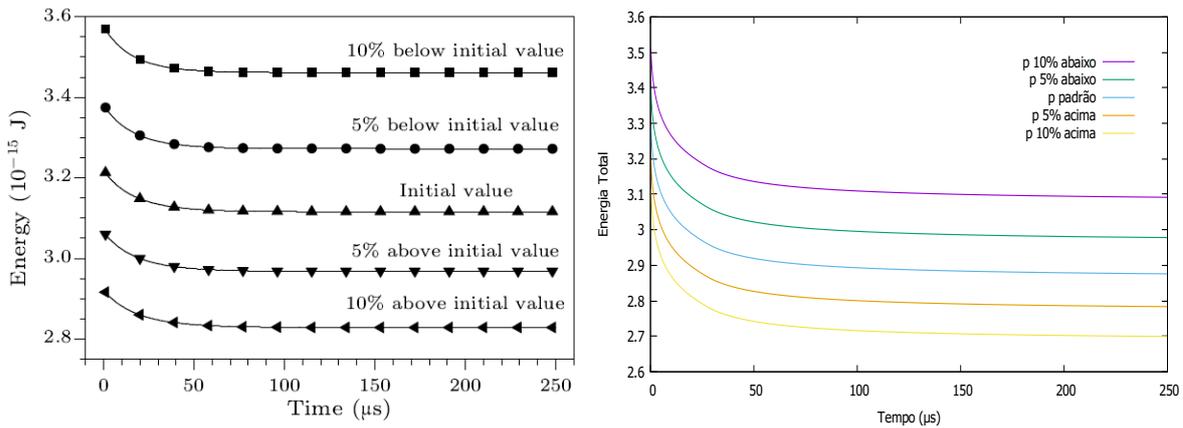
Este seria um modelo bastante “fino”, porém é possível fazer alguns ajustes de modo a obter bons resultados com menos vértices (menor custo computacional). Seguindo as relações abaixo, em que o índice f faz referência ao parâmetro do modelo fino, e g para um modelo com menos vértices.

$$\ell_0^g = \ell_0^f \sqrt{\frac{N_v^f - 2}{N_v^g - 2}} \quad (4.62)$$

$$p^g = p^f \frac{\ell_0^f}{\ell_0^g} \quad (4.63)$$

$$k_p^g = k_p^f \left(\frac{\ell_0^f}{\ell_0^g} \right)^3 \quad (4.64)$$

Foi realizado um teste, seguindo a metodologia descrita em (LI-GUO *et al.*, 2010b), no qual é apresentado o resultado (Figura 25a), que mostra como a energia evolui até atingir o estado de equilíbrio para diferentes valores do parâmetro p , sem a presença de flutuações térmicas. A semelhança com os dados obtidos pelo nosso simulador (Figura 25b) é clara, mesmo utilizando valores diferentes para alguns parâmetros, o que confere certa confiabilidade sobre a escolha dos parâmetros e a qualidade das simulações.



(a) Energia para diferentes valores de p encontrada na literatura. (b) Energia para diferentes valores de p obtida pelo simulador do grupo.

Figura 25 – Comparação da energia obtida pelo nosso simulador e a literatura, variando o valor de p .

4.4 Resultados numéricos

4.4.1 Propriedades mecânicas e flutuações do equador de uma hemácia

As propriedades elásticas das hemácias estão em grande parte determinadas pela deformabilidade da membrana lipídica e pela interação com a rede de espectrinas que formam o citoesqueleto. Esta rede tem a finalidade de acrescentar estabilidade global e conferir rigidez adicional à hemácia.

Inicialmente, consideremos a aproximação quase-plana do modelo, a energia total do conjunto membrana-citoesqueleto poderia ser escrita como a soma de várias contribuições.

Denotando por $h(x,y)$ o deslocamento vertical da superfície, temos

$$\mathcal{E}_{XY} = \frac{1}{2} [\sigma \|\nabla h\|^2 + \kappa (\nabla^2 h)^2] + \mu \left[2 \left(\frac{\partial^2 h}{\partial x \partial y} \right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 h}{\partial y^2} \right)^2 \right] + \frac{1}{2} \gamma \delta h^2 \quad (4.65)$$

O último termo representa um potencial harmônico de interação, i.e., forças de adesão entre a membrana e o citoesqueleto quando considerados independentemente. Se h representar a altura das oscilações da membrana com respeito ao plano $z = 0$ no qual considera-se o citoesqueleto, então $\delta h = h$, como introduzido em (RODRÍGUEZ-GARCÍA *et al.*, 2015). Como mencionado, no presente estudo teremos uma superfície dotada apenas da energia de flexão e WLC-POW e não serão permitidos afastamentos da superfície da membrana da do citoesqueleto. O termo envolvendo μ representa a contribuição de tensões de cisalhamento no plano da membrana.

Neste caso, trabalhando no espaço de Fourier e utilizando o teorema de equipartição de energia, pode-se provar que a média temporal das flutuações quadráticas do modo com número de onda $q_m = m/R_0$ é dado por

$$\langle \hat{h}_{q_m}^2 \rangle = \frac{k_B T}{\sigma q_m^2 + \kappa_{\text{eff}} q_m^4} \quad (4.66)$$

em que κ_{eff} é um coeficiente de flexão efetivo dado por

$$\kappa_{\text{eff}} = \kappa + \frac{9 k_B T}{16 \pi \kappa} \mu q_m^{-2} \quad (4.67)$$

Na ausência do citoesqueleto κ_{eff} reduz-se apenas ao valor κ . É importante notar que, para números de onda pequenos, o comportamento dominante é do tipo $\sim 1/q_m^2$, enquanto que para q_m grande, o comportamento dominante é do tipo $\sim 1/q_m^4$, o que será verificado posteriormente nos experimentos.

Saindo da aproximação plana, o trabalho seminal de Brochard e Lennon (1975) introduziu o estudo do espectro de flutuações para caracterizar a dinâmica das hemácias na aproximação quase-esférica. Os autores apenas consideram a presença da membrana lipídica e portanto o comportamento mecânico está determinado apenas pela constante de flexão κ e a tensão σ . Como explicado em (RODRÍGUEZ-GARCÍA *et al.*, 2015), se utilizada a chamada aproximação de Milner-Safran (MILNER; SAFRAN, 1987), considerando a geometria quase esférica, seria necessário utilizar uma base de harmônicos esféricos. No entanto, nos experimentos de laboratório, baseados na captura de imagens com câmeras de alta velocidade, geralmente encontram-se disponíveis apenas as flutuações da linha equatorial da hemácia, e por este motivo tem sido desenvolvido o formalismo para trabalhar com estas. Isto é equivalente a usar uma base de harmônicos esféricos para parametrizar o problema e restringir estes ao plano $z = 0$ (i.e. o ângulo azimutal $\pi/2$). Aproveitando isto, neste trabalho também iremos analisar as flutuações do equador para simplificar o tratamento. No entanto, em trabalhos futuros podem-se ser avaliadas os modos tridimensionais das ondulações da membrana completa, o que requer o cálculo de transformada de fourier sobre uma superfície 3D.

As flutuações equatoriais de uma hemácia são medidas como os desvios locais do raio do equador com respeito ao raio médio $R_0(t)$, i.e.,

$$h(\mathbf{x}, t) = R(\mathbf{x}, t) - R_0(t), \quad \mathbf{x} \in XY\text{-plane} \quad (4.68)$$

como mostrado na Figura 26.

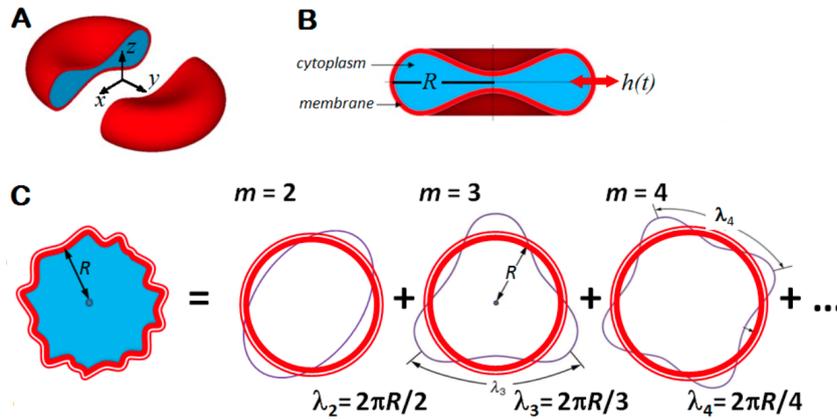


Figura 26 – Decomposição em modos de Fourier das ondulações de uma hemácia sujeita a flutuações térmicas.

Fonte: (RODRÍGUEZ-GARCÍA *et al.*, 2015).

O raio médio R_0 é medido em relação ao centro geométrico do equador, o qual, por sua vez, é achado determinando a interseção do glóbulo vermelho com o plano $z = 0$. Considerando as flutuações do raio equatorial com respeito ao raio médio medido, o tratamento por harmônicos esféricos restrito ao plano equatorial acaba resultando na seguinte expressão

$$\frac{\langle \hat{h}_{q_m}^2 \rangle}{R_0^2} = \frac{k_B T}{\kappa_{\text{eff}}} \sum_{n=m}^{m_{\text{max}}} \frac{1}{(n+1)(n-1)[n(n+1) + \Sigma_{\text{eff}}]} \quad (4.69)$$

em que a tensão superficial efetiva é

$$\Sigma_{\text{eff}} = \frac{\sigma R_0^2}{\kappa} \quad (4.70)$$

e R_0 é a média temporal de $R_0(t)$. Neste caso, também pode-se ver que para números de onda q_m grandes o comportamento dominante é do tipo

$$\sim 1/q_m^4.$$

Ressaltamos que a tensão superficial efetiva depende também da curvatura espontânea κ_0 da bicamada lipídica (ver (RODRÍGUEZ-GARCÍA *et al.*, 2015)), mas, tal como foi mencionado anteriormente, neste trabalho não será considerada no modelo. O valor m_{max} é o número de corte (ou *cut-off*), que representa o menor comprimento de onda que poderia ser representado o qual é $m_{\text{max}} = q_{\text{max}} R_0 = 2\pi R/d \approx 1000$, sendo d a espessura da bicamada lipídica (≈ 5 nm). Se quisermos capturar completamente este comportamento, deveríamos considerar discretizações

espaciais da membrana suficientemente finas, resultando em simulações numéricas com alto custo computacional. No entanto, a importância dos modos superiores é menos significativa. Na prática, nas simulações realizadas neste trabalho, a curva do equador foi discretizada por aproximadamente 270 pontos, dependendo do tempo, pois a malha utilizada para a superfície não é estruturada.

Como ilustração, a Figura 27 mostra a superfície da hemácia a distintos tempos, junto ao corte do equador, sem considerar a presença do citoesqueleto. Por outro lado, a Figura 28 mostra o caso em que o citoesqueleto é considerado no modelo. Nestes tipos de gráficos qualitativos não é fácil notar diferenças entre os resultados. Em ambos os casos, pode-se observar a malha de elementos finitos utilizada, a qual possui ~ 3400 nós e ~ 6880 triângulos. Na figura 29 mostram-se as flutuações $h(\mathbf{x}, t)$ em função do tempo num ponto arbitrário sobre o equador. No mesmo gráfico foi adicionado o histograma dos valores de h , do qual observa-se que a distribuição de amplitude das oscilações é aproximadamente gaussiana. Os resultados, em outros pontos sobre o equador, são similares qualitativamente. Em ambos os casos, o comportamento parece similar ao observado no trabalho de Rodríguez-García *et al.* (2015) (Figura 4 na página 20), quando a hemácia é considerada sadia, porém, a hemácia com citoesqueleto apresenta oscilações levemente menores devido à rigidez que este aporta ao sistema. Espera-se que esta rigidez adicional seja ainda maior, segundo (RODRÍGUEZ-GARCÍA *et al.*, 2015), a presença do citoesqueleto pode induzir uma mudança qualitativa mais significativa na resposta da hemácia quando sujeita a flutuações térmicas. Isto pode significar que os parâmetros empregados para o citoesqueleto, no nosso caso, precisam ser melhor calibrados. Isto deverá ser abordado em trabalhos futuros. Na Figura 30 pode ser observada a energia total da hemácia como função do tempo. Também é interessante observar as variações da área superficial e do volume total ocupado pela hemácia. Embora estes valores não sejam exatamente constantes, pela presença das flutuações, as variações com respeito ao valor de referência, que correspondem ao valor inicial são pequenas, sendo o tempo característico destas variações dado por

$$\tau = \tau_A = \tau_V \sim \Delta t \quad (4.71)$$

É ilustrativo ver o que acontece quando são adotados passos de pseudo-tempo diferentes τ_A ou τ_V . Para isto, na Figura 31 mostra-se a evolução do sistema tomando diferentes valores para estes parâmetros numéricos. Nota-se uma variação importante da área e o volume relativas ao valor de referência nos primeiros instantes da simulação e *a posteriori* o comportamento é essencialmente constante com pequenas flutuações ao redor do valor de equilíbrio. Estes resultados mostram a importância de considerar τ_A e τ_V sendo da ordem de Δt . É possível ver que o glóbulo manifesta oscilações importantes e ondulações circunferenciais, que são conhecidas como "red blood cell flickering". O objetivo nesta seção é estudar os modos presentes nestas ondulações e a partir disto deduzir as propriedades mecânicas da hemácia, como uma forma de avaliar se o tratamento das flutuações térmicas está sendo realizado corretamente.

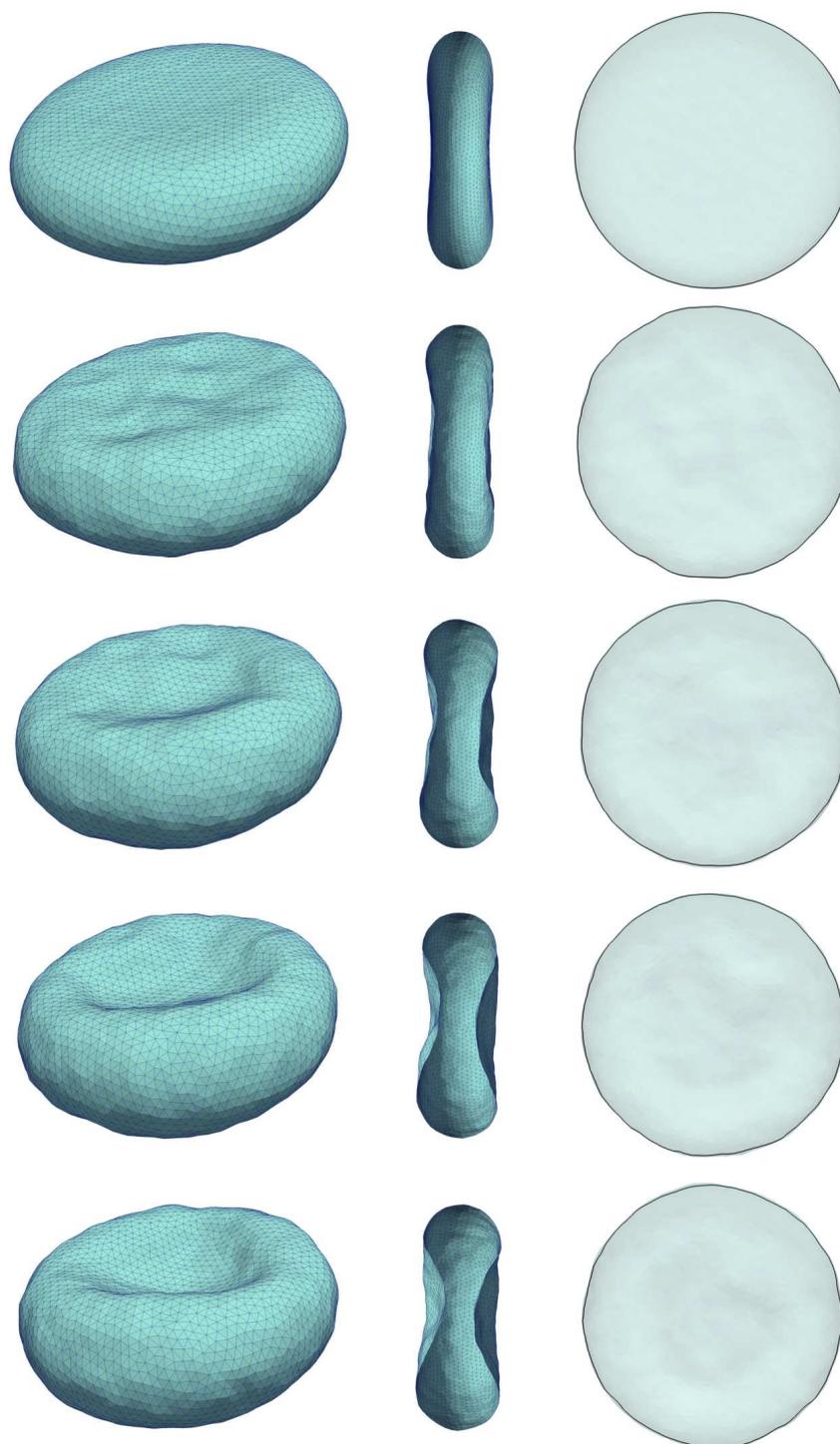


Figura 27 – Hemácia sem citoesqueleto a distintos tempos sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

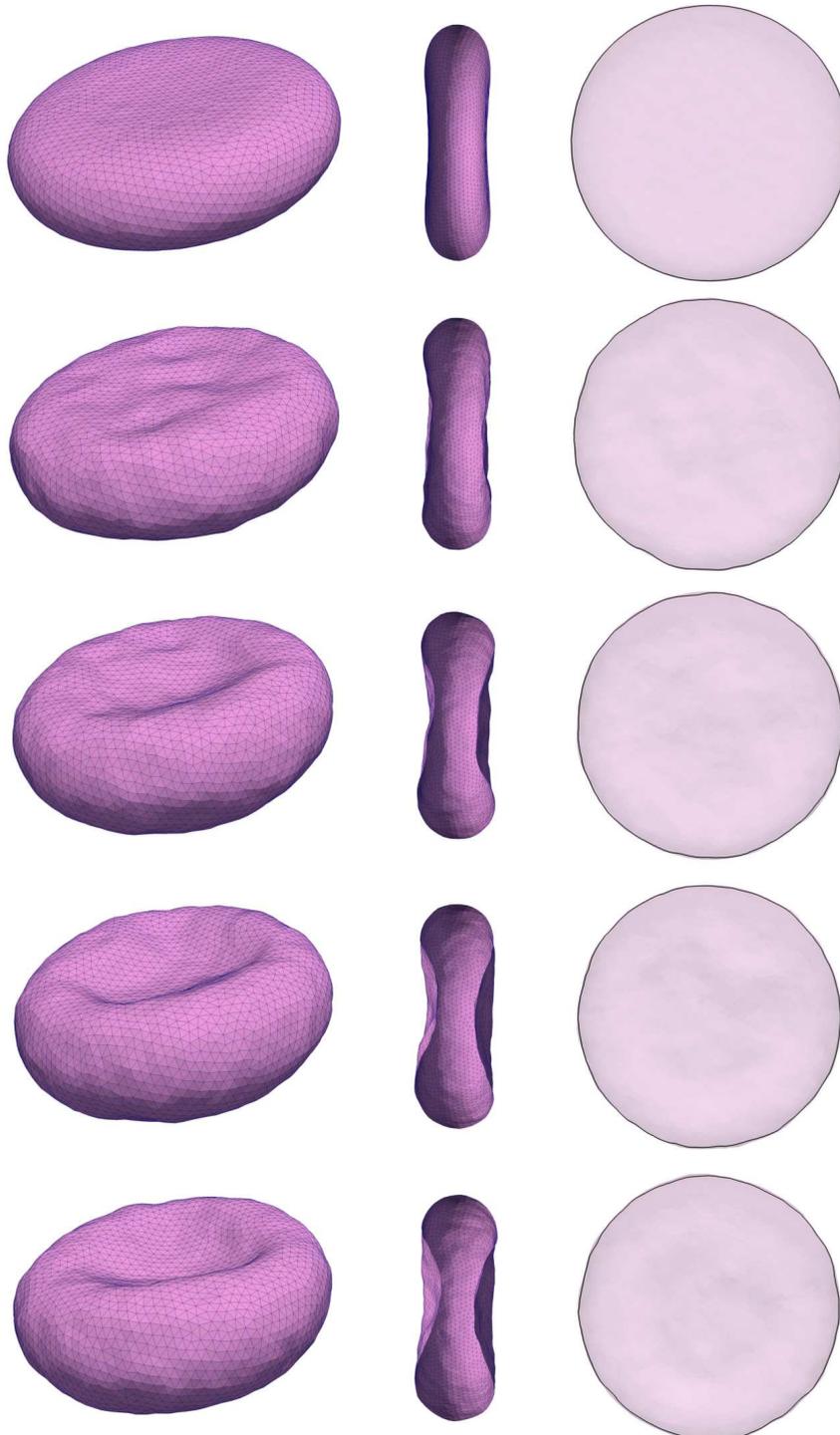


Figura 28 – Hemácia com citoesqueleto a distintos tempos sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

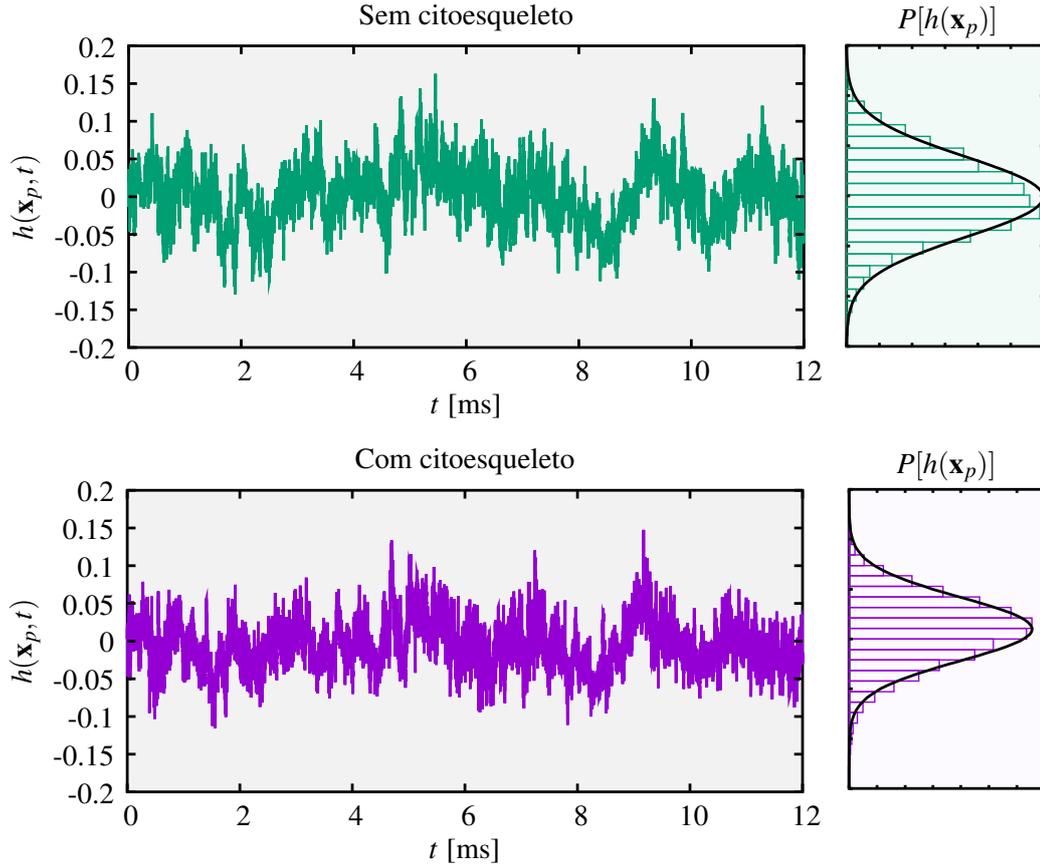


Figura 29 – Flutuações de um ponto arbitrário \mathbf{x}_p sobre o equador da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^\circ\text{C}$. Acima: Sem citoesqueleto, Embaixo: Com citoesqueleto.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

4.4.1.1 Transformada de Fourier das ondulações

Uma vez conhecidas as flutuações $h(\theta, t) = R(\theta, t) - R_0(t)$, obtidas a partir das simulações realizadas, pode-se calcular a decomposição em modos de Fourier. Para isto, definimos a transformada de Fourier como

$$\hat{h}(t) = \mathcal{F}[h(\theta, t)], \quad \hat{h}_{q_m}(t) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} h(\theta, t) e^{-im\theta} d\theta, \quad q_m = m/R_0(t) \quad (4.72)$$

em que $i = \sqrt{-1}$ é a unidade imaginária. Devido ao fato de haver uma realização discreta da função, na prática, isto é feito com um algoritmo de transformada rápida (ou FFT) empregando as bibliotecas `python.scipy.fftpack`. Uma vez feito isto pode-se calcular a média temporal do seu valor quadrático, i.e., $H_{av,q}^2 = \langle \hat{h}_{q_m}^2(t) \rangle$, para cada modo q_m . O processo de extração dos modos de Fourier requereu desenvolver uma ferramenta de pós-processamento das soluções obtidas com o simulador de hemácias. O “workflow” proposto pode ser observado no algoritmo 1. Devido à linha equatorial da hemácia resultar da interseção de uma malha tridimensional não estruturada com o plano $z = 0$, os pontos que a definem não se encontram equidistantes. Porém, para o cálculo da transformada rápida FFT, torna-se conveniente a geração de uma curva discreta com pontos equiespaçados, via interpolação linear.

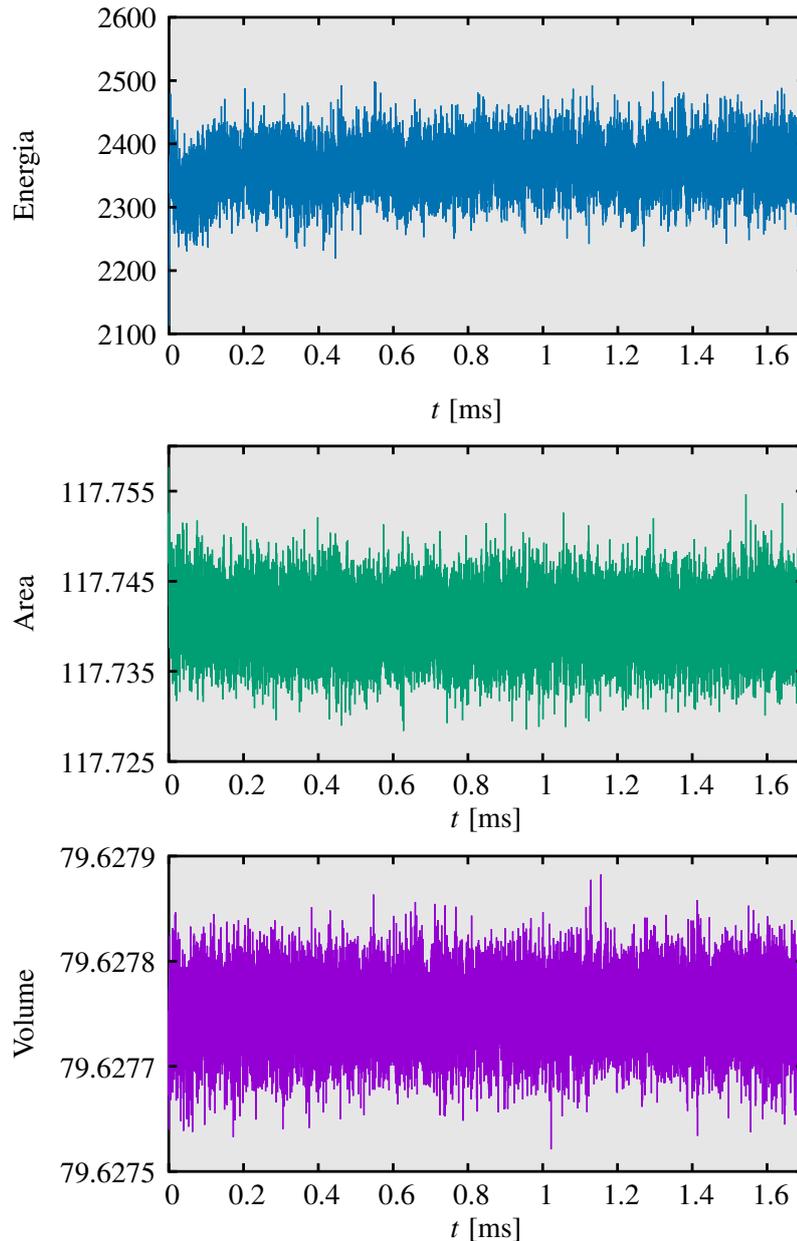


Figura 30 – Energia, área e volume como função do tempo para uma hemácia (com citoesqueleto) sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Tipicamente, em cada simulação realizada, foram processados 10^4 passos de tempo, de um total de $\sim 10^5$ passos efetivamente calculados. Lembremos que a cada passo é necessário ser aplicado o método iterativo de Newton-Raphson, resolvendo em cada iteração um sistema linear, envolvendo $\sim 2 \times 10^4$ incógnitas, o que resulta em um alto custo computacional. Na resolução dos sistemas lineares foram utilizadas as bibliotecas mumps (ver (AMESTOY; DUFF; L'EXCELLENT, 2000)). Para se ter noção do custo envolvido, podemos mencionar que o cálculo de um caso de simulação típica demora aproximadamente 7 dias utilizando um computador com processador Intel Core i7@3GHz.

Sobre os resultados, a Figura 32 mostra a evolução do raio médio do equador como

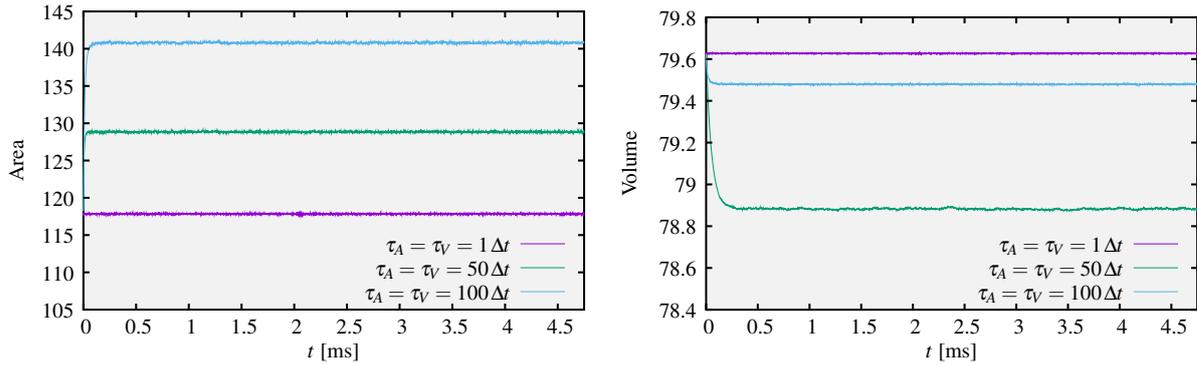


Figura 31 – Evolução da área (esquerda) e o volume (direita) em função do tempo da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^\circ\text{C}$ considerando distintos valores para pseudo passo de tempo τ_A e τ_V .

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Algoritmo 1 – Workflow utilizado para processar os resultados das simulações e extrair os modos de Fourier das ondulações promediadas. Notação: $N_{\mathcal{S}_n}$: Número de pontos na curva reconstruída ao tempo t_n , N_p : número de pontos desejados para calcular a transformada de Fourier (= 1000 nas simulações), (j_ℓ, j_r) : pontos à esquerda e à direita do ponto j .

```

1: procedimento COMPUTEMODES
2:    $H_{av,q}^2 \leftarrow 0$  para  $q = 1, \dots, n_m$ 
3:   para  $n = 1, \dots, n_{steps}$  faça % Loop over time steps
4:      $\Gamma_n = \text{ReadMembraneFile}(t_n)$ 
5:     Find curve  $\mathcal{S}_n = \{\chi^{(i)} \in \mathbb{R}^3, \chi^{(i)} \in \Gamma_n \text{ and } \chi_3^{(i)} = 0\}$ 
6:      $\chi^{CG} = \text{ComputeBarycenter}(\mathcal{S}_n)$ 
7:      $R_0(t_n) \leftarrow 0$ 
8:     para cada  $\chi^{(i)} \in \mathcal{S}_n$  faça
9:        $r^{(i)} \leftarrow \sqrt{(\chi_1^{(i)} - \chi_1^{CG})^2 + (\chi_2^{(i)} - \chi_2^{CG})^2}$ 
10:       $\theta^{(i)} \leftarrow \text{atan}((\chi_2^{(i)} - \chi_2^{CG})/(\chi_1^{(i)} - \chi_1^{CG}))$ 
11:       $R_0(t_n) \leftarrow R_0(t_n) + r^{(i)}/N_{\mathcal{S}_n}$ 
12:     fim para
13:     para  $j = 1, \dots, N_p$  faça
14:        $\tilde{\theta}^{(j)} \leftarrow j \frac{2\pi}{N_p-1}$ 
15:        $\alpha \leftarrow (\tilde{\theta}^{(j)} - \theta^{(j_\ell)})/(\theta^{(j_r)} - \theta^{(j_\ell)})$ 
16:       Create point  $(\tilde{h}^{(j)}, \tilde{\theta}^{(j)})$  s.t.,  $\tilde{h}_j = \alpha(r^{(j_\ell)} - R_0(t_n)) + (1 - \alpha)(r^{(j_r)} - R_0(t_n))$ 
17:     fim para
18:      $\hat{h} = \text{ComputeFFT}(\tilde{h})$ 
19:      $H_{av,q}^2 \leftarrow H_{av,q}^2 + |\hat{h}_q|^2/n_{steps}$  para  $q = 1, \dots, n_m$ 
20:   fim para
21:   retorne  $H_{av,q}^2$  para  $q = 1, \dots, n_m$ 
22: fim procedimento

```

função do tempo, notando que este se estabiliza próximo ao valor $\sim 3.58 \mu\text{m}$ para a hemácia sem citoesqueleto (figura da esquerda) e no valor $\sim 3.63 \mu\text{m}$ no caso da hemácia considerando a presença do citoesqueleto no modelo (figura da direita). Na figura 33 é possível observar as

ondulações em vários tempos (escolhidos arbitrariamente) após o pós-processamento realizado para o cálculo da transformada de Fourier. Os resultados em outros tempos são similares.

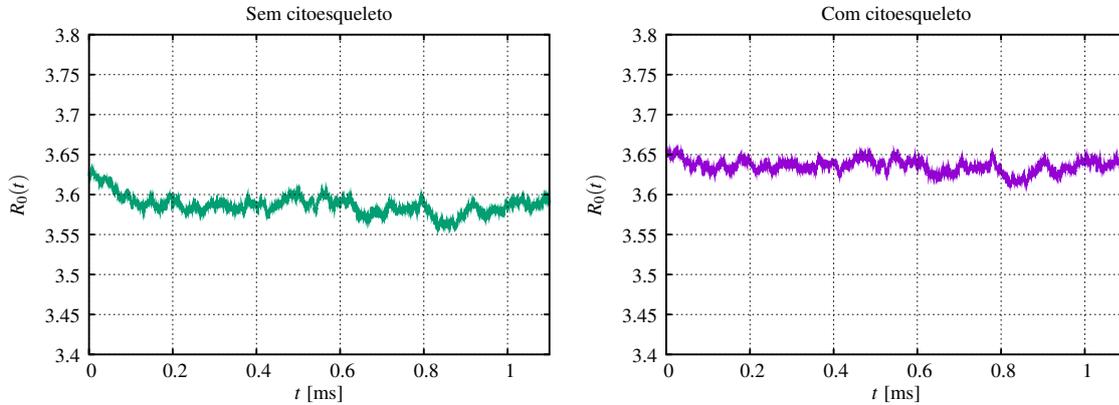


Figura 32 – Evolução do raio médio da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$. Esquerda: Sem citoesqueleto; Direita: Com citoesqueleto.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

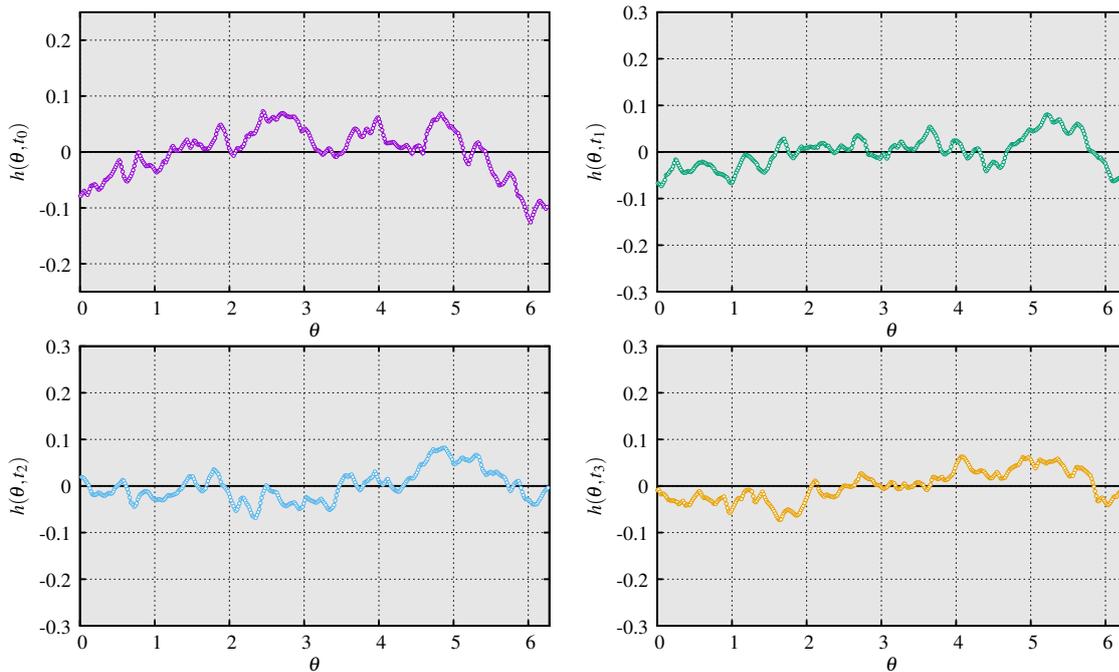


Figura 33 – Ondulações do equador a distintos tempos numa hemácia com citoesqueleto sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^{\circ}\text{C}$.

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A estimativa via regressão das propriedades mecânicas efetivas a partir da expressão (4.69), garante uma maneira interessante para medir a qualidade da aproximação numérica e especificamente, do tratamento dos termos estocásticos associados às flutuações térmicas. Utilizando esta expressão, o problema de regressão para estimar, κ , σ e μ , é não linear, e poderia admitir múltiplas soluções, o qual apresenta desafios para os métodos de regressão. A análise dos dados tem sido realizada da seguinte forma: primeiramente, foi realizado um ajuste dos

dados no caso da hemácia sem o citoesqueleto. Neste caso existem dois parâmetros a serem ajustados: (i) o coeficiente de flexão κ e (ii) o coeficiente de tensão superficial média σ . Na Figura 34 (na esquerda) mostra-se o comportamento da média temporal do valor quadrático dos modos de Fourier $\langle \hat{h}_{q_m}^2 \rangle / R_0^2$ para uma hemácia sem o citoesqueleto. O ajuste dos dados tem sido realizado de maneira manual, pois nenhuma das ferramentas de regressão disponíveis, que foram testadas, teve sucesso em convergir a uma solução aceitável. Isto fica para futuras pesquisas. No mesmo gráfico adicionamos a curva que melhor se ajusta aos dados e duas curvas adicionais que definem um envelope (bastante amplo) no qual todos os pontos obtidos estão contidos. Desta forma, pode-se observar a sensibilidade dos resultados aos valores dos parâmetros obtidos. Na tabela 1 aparecem os valores propostos para κ e σ . O mais importante a se destacar é o acordo

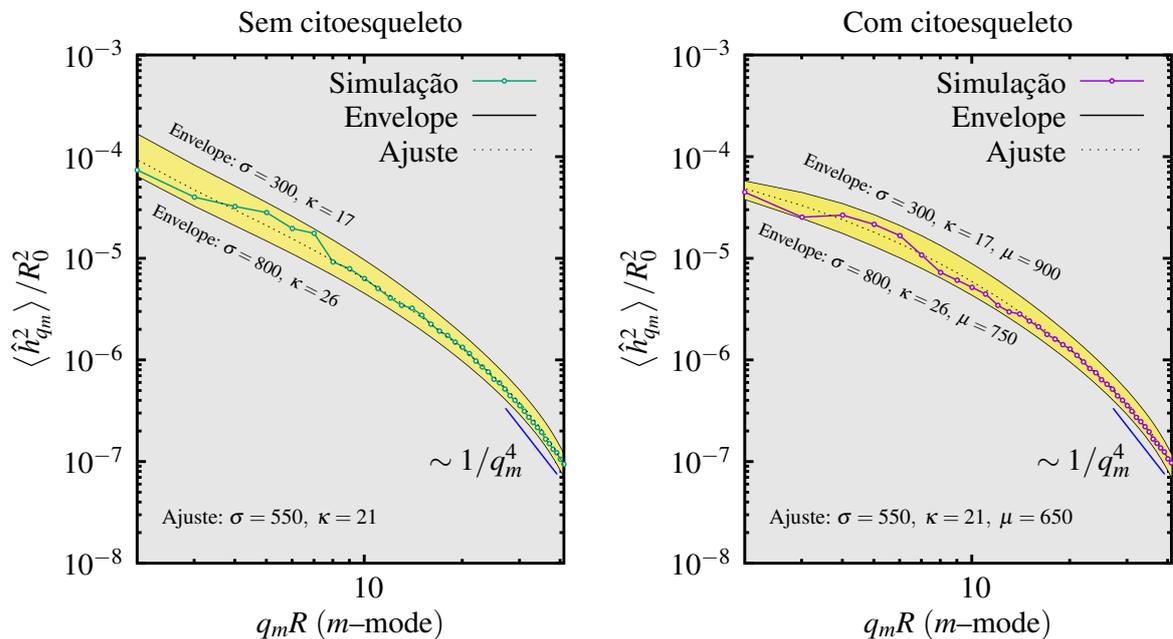


Figura 34 – Média temporal quadrática dos modos de Fourier das ondulações do equador da hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^\circ\text{C}$. Esquerda (**sem citoesqueleto**), Direita (**com citoesqueleto**).

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

entre o valor estimado para a constante de flexão κ , o qual resultou igual a $21 k_B T$, cujo o valor adotado na simulação computacional foi $20 k_B T$. Como pode-se notar, os parâmetros adotados para definir o chamado envelope inferior e superior, foram respectivamente 26 e $17 k_B T$, cuja a diferença é da ordem de 20%. Já a diferença no parâmetro σ é bem maior, mostrando que o comportamento da curva é dominado principalmente pelo valor de κ . O valor do parâmetro σ , poderia ser identificado como um valor de tensão superficial média da hemácia, o que poderá ser confirmado em futuros trabalhos. Embora este procedimento de regressão manual aplicado possa ser considerado heurístico, é notável ter conseguido reproduzir, com as simulações numéricas, o comportamento predito pela fórmula (4.69). Também é interessante observar o comportamento para números de onda grandes, que é do tipo $\sim 1/q_m^4$ como tinha sido antecipado. Uma vez obtidos estes valores para κ e σ , foi ajustado o valor de μ utilizando a expressão (4.69), mas

utilizado o valor efetivo da constante de flexão, i.e., κ_{eff} dado por (4.67). Os resultados aparecem na Figura 34, no lado direito, e na Tabela 1. Pode-se observar que o comportamento para q_m grande é similar ao do caso sem citoesqueleto. No entanto, para q_m pequenos, observam-se maiores diferenças. Outra diferença importante foi o acordo entre a curva ajuste e os dados da simulação no caso sem citoesqueleto excelente a partir de número de onda $m = 8$, enquanto no caso em que o citoesqueleto é considerado, tal acordo começa a acontecer a partir de $m = 10$. Estes resultados podem ser considerados a maior contribuição deste trabalho, pois servem como mais uma validação do simulador computacional de hemácias em desenvolvimento pelo grupo de pesquisa.

Tabela 1 – Ajuste dos parâmetros segundo a Eq. (4.69) para a hemácia sujeita a flutuações térmicas a temperatura $T = 25^\circ\text{C}$.

	Envelope inferior	Envelope superior	Ajuste
$\kappa [k_B T]$	26	17	21
$\sigma [\frac{k_B T}{\mu\text{m}^2}]$	800	300	550
$\mu [\frac{k_B T}{\mu\text{m}^2}]$	750	900	650

4.4.2 Capacidade calorífica de uma hemácia

Um experimento que poderia ser realizado para validar a formulação numérica consiste na determinação do calor específico da membrana, o qual de acordo com a mecânica estatística é dado por:

$$c_v = \frac{d\langle \mathcal{E}_b \rangle}{dT} = \frac{\langle (\mathcal{E}_b - \langle \mathcal{E}_b \rangle)^2 \rangle}{k_B T^2} \quad (4.73)$$

Considerando diferentes temperaturas é possível medir o valor médio da energia e assim calcular de maneira aproximada a sua derivada (D) com respeito a T , a qual pode ser comparada com o valor médio das flutuações na energia de flexão da membrana (B) (lado direito de (4.73)).

O erro percentual foi calculado por: $2 \frac{|D-B|}{D+B}$. As tabelas a seguir mostram o erro percentual para diferentes valores do coeficiente de fricção. Lembrando que o primeiro ms de simulação é desprezado (tempo necessário para atingir a energia média da simulação).

- Malha com 3442 nós com tempo final $50 \mu\text{s}$

Tabela 2 – Coeficiente de Fricção 0.01

Temperatura	Erro
25°C	4.11%
36°C	2.42%
43°C	1.14%

Tabela 3 – Coeficiente de Fricção 0.02

Temperatura	Erro
25°C	3.14%
36°C	1.59%
43°C	0.62%

Tabela 4 – Coeficiente de Fricção 0.04

Temperatura	Erro
25°C	0.71%
36°C	1.83%
43°C	2.47%

Tabela 5 – Coeficiente de Fricção 0.08

Temperatura	Erro
25°C	7.46%
36°C	8.30%
43°C	8.96%

É interessante notar como o erro se comporta de maneira distinta ao aumentarmos a temperatura para valores diferentes do coeficiente, isso também acontece ao considerarmos um tempo menor de simulação.

- Malha com 3442 nós com tempo final 25 μs

Tabela 6 – Coeficiente de Fricção 0.01

Temperatura	Erro
25°C	4.04%
36°C	1.47%
43°C	0.5%

Tabela 7 – Coeficiente de Fricção 0.02

Temperatura	Erro
25°C	7.04%
36°C	4.91%
43°C	2.71%

Tabela 8 – Coeficiente de Fricção 0.04

Temperatura	Erro
25°C	5.07%
36°C	4.52%
43°C	2.48%

Tabela 9 – Coeficiente de Fricção 0.08

Temperatura	Erro
25°C	4.58%
36°C	5.45%
43°C	5.72%

Para todos os casos, o erro se manteve inferior a 8.96%, o que garante a qualidade das simulações. Além disso, pode-se notar que, para os coeficientes de fricção 0.02 e 0.04, o erro aumentou ao diminuirmos o tempo de simulação. O comportamento contrário ocorreu para os coeficientes de fricção 0.01 e 0.08.

- Malha com 1533 nós com tempo final 50 μs e 25 μs respectivamente

Fizemos os mesmos testes utilizando uma malha espacial menor (com menos vértices), com o coeficiente de fricção 0.02. O comportamento se repete. Além disso, pode-se comparar as tabelas 3 e 10; 7 e 11 e notar que ao “engrossar” as malhas, obtemos erros maiores, o que seria uma espécie de teste de convergência de malhas espacial.

Tabela 10 – Coeficiente de Fricção 0.02 - 50 μs

Temperatura	Erro
25°C	3.18%
36°C	2.00%
43°C	1.28%

Tabela 11 – Coeficiente de Fricção 0.02 - 25 μs

Temperatura	Erro
25°C	6.86%
36°C	5.74%
43°C	5.05%

DISCUSSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho temos abordado o estudo de métodos numéricos para resolver equações diferenciais estocásticas, i.e., problemas de evolução na presença de termos estocásticos. Do ponto de vista das aplicações, o principal objetivo nesta dissertação foi resolver o problema das flutuações térmicas em hemácias, as quais se espera que tenham um papel relevante no comportamento funcional destes objetos microscópicos, que são componentes essenciais do sangue. Inicialmente, foram estudados os conceitos básicos relacionados ao tratamento de equações diferenciais ordinárias com termos estocásticos ou SDEs e foram estendidas as noções de convergência e precisão do campo das EDOs. Para entender estes conceitos, vários métodos conhecidos foram aplicados ao estudo de um sistema mecânico simples, formado por osciladores acoplados, no caso unidimensional. Entre os métodos estudados encontram-se o método de Euler-Maruyama, o método previsor-corretor, que é uma extensão do método RK-2, o método θ e o método de Newmark estocástico. A principal conclusão que pode ser extraída deste estudo é que a utilização de métodos de maior ordem poderia ser justificada apesar do custo computacional e a dificuldade de implementação adicional. Já o método θ , para $\theta > 0$, embora tenha apresentado erros baixos quando comparado, por exemplo, com o método de Euler-Maruyama ($\theta = 0$, i.e., o caso totalmente explícito), não exhibe convergência. Isto mostra o tipo de dificuldades dos métodos implícitos no tratamento de SDEs.

Na sequência, foi abordada a inclusão do tratamento de termos estocásticos em um simulador de hemácias que está sendo desenvolvido no grupo de pesquisa do ICMC-USP. Esta ferramenta computacional é baseada no método de elementos finitos e permite resolver a evolução de uma hemácia bidimensional inserida no espaço 3D, a qual é modelada por dois componentes: uma membrana lipídica sujeita a restrições de conservação de área e volume, e uma rede de espectrinas que representa o citoesqueleto. Estes componentes em princípio são individuais e interagem através de um potencial, mas neste trabalho foi considerado um modelo de adesão completa, de tal forma que no caso discreto, uma única malha de elementos finitos é

utilizada para representar ambos os componentes. As flutuações térmicas são adicionadas como um termo forçante estocástico na equação de equilíbrio. Devido à complexidade da discretização espacial, a qual envolve a resolução de sistemas não lineares a cada passo de tempo, foi escolhido um esquema de discretização temporal em que os termos estocásticos são tratados de maneira explícita. Neste sentido, pode-se considerar que o método proposto é uma extensão do conhecido método de Euler-Maruyama, porém uma ressalva precisa ser feita, pois uma formulação semi-implícita é usada para o cálculo da curvatura, a qual aparece nos termos relacionados às forças de flexão que regem a membrana.

A formulação desenvolvida tem sido aplicada para resolver dois problemas e então avaliar a precisão e robustez do método numérico. Um dos problemas consistiu na determinação da capacidade calorífica da uma hemácia, o qual, de acordo com a mecânica estatística, pode ser feita de duas formas independentes, e desta maneira calcular o erro da aproximação. Na maioria dos casos, o erro relativo obtido variou de 0.5% a 7%, dependendo do caso considerado. O segundo problema consistiu na análise espacial dos modos de Fourier das ondulações observados na linha equatorial da uma hemácia ao longo do tempo. Baseados na teoria de Milner-Safran para geometrias quase esféricas é possível correlacionar as propriedades mecânicas intrínsecas da hemácia, tal como a constante de flexão κ e o coeficiente de tensão superficial média σ da membrana lipídica, ou propriedades equivalentes do conjunto membrana-citoesqueleto tal como a constante de cisalhamento μ , com a distribuição dos modos espaciais presentes nestas ondulações. Isto tem sido avaliado no caso de hemácias com e sem citoesqueleto. Deve-se notar que a dependência entre estes parâmetros e a média temporal das flutuações quadráticas é não linear. Em ambos os casos, embora tenha sido realizado um ajuste manual dos resultados numéricos com a fórmula proposta pela teoria de Milner-Safran, o acordo foi notável. O erro obtido para o valor de κ , o qual pode ser comparado com o valor utilizado de fato na simulação numérica, foi próximo a 5%. Estes resultados mostram que a formulação proposta neste trabalho, a qual é uma simplificação do trabalho apresentado em (MEACCI, 2017), e o tratamento adotado dos termos estocásticos, consegue reproduzir os comportamentos mecânicos essenciais de uma hemácia com precisão razoável. Estes resultados são a principal contribuição realizada na presente dissertação.

No entanto, existem vários aspectos que precisam ser melhor estudados. Entre os principais, podemos enumerar os seguintes:

- Com base nos estudos prévios, espera-se que um esquema de maior ordem, do tipo previsor-corretor, produza melhores resultados nestes tipos de testes. Além disso, deve ser realizada uma avaliação exaustiva do impacto do passo de tempo na precisão dos resultados. Do ponto de vista estatístico, recomenda-se que seja pesquisada a importância da duração da janela temporal;
- Um estudo de refinamento em malha também torna-se necessário para avaliar a conver-

gência do método proposto. Porém, para o caso em que o citoesqueleto é considerado no modelo, seria necessário adotar uma estratégia, tal como a sugerida no capítulo anterior, para escalar apropriadamente os parâmetros do modelo WLC-POW;

- Uma análise de regressão não linear rigorosa para determinar as propriedades do conjunto membrana-citoesqueleto (κ, σ, μ) segundo a equação (4.69) é essencial para medir corretamente a precisão da formulação proposta;
- Um objetivo mais ambicioso consiste na análise tridimensional completa dos modos de Fourier presentes na superfície completa da hemácia e não apenas da linha equatorial. Para isto poderiam ser usadas técnicas de transformada rápida de Fourier aplicadas a grafos.

REFERÊNCIAS

- AMESTOY, P.; DUFF, I.; L'EXCELLENT, J.-Y. Multifrontal parallel distributed symmetric and unsymmetric solvers. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 184, p. 501–520, 2000. Citado na página 72.
- ANDERSSON, H.; BERG, A. V. D. Single cells or large populations? **Lab on a Chip**, Royal Society of Chemistry, v. 7, n. 7/5, p. 544–546, 2007. Citado na página 18.
- ATZBERGER, P. J. Stochastic eulerian lagrangian methods for fluid–structure interactions with thermal fluctuations. **Journal of Computational Physics**, Elsevier, v. 230, n. 8, p. 2821–2837, 2011. Citado na página 62.
- ATZBERGER, P. J.; KRAMER, P. R.; PESKIN, C. S. A stochastic immersed boundary method for fluid-structure dynamics at microscopic length scales. **Journal of Computational Physics**, Elsevier, v. 224, n. 2, p. 1255–1292, 2007. Citado na página 18.
- BAO, G.; BAZILEVS, Y.; CHUNG, J.-H.; DECUZZI, P.; ESPINOSA, H. D.; FERRARI, M.; GAO, H.; HOSSAIN, S. S.; HUGHES, T. J.; KAMM, R. D. *et al.* Usnctam perspectives on mechanics in medicine. **Journal of The Royal Society Interface**, The Royal Society, v. 11, n. 97, p. 20140301, 2014. Citado na página 18.
- BAO, G.; SURESH, S. Cell and molecular mechanics of biological materials. **Nature Materials**, Nature Publishing Group, v. 2, n. 11, p. 715, 2003. Citado na página 17.
- BERNARD, P.; FLEURY, G. Stochastic newmark scheme. **Probabilistic Engineering Mechanics**, Elsevier, v. 17, n. 1, p. 45–61, 2002. Citado nas páginas 39, 42 e 46.
- BIOCURIOS. 2006. Disponível em: <<http://biocurious.com/2006/07/04/wormlike-chains>>. Acesso em: 31/07/2018. Citado na página 56.
- BONITO, A.; NOCHETTO, R. H.; PAULETTI, M. S. Parametric fem for geometric biomembranes. **Journal of Computational Physics**, Elsevier, v. 229, n. 9, p. 3171–3188, 2010. Citado na página 53.
- BROCHARD, F.; LENNON, J. Frequency spectrum of the flicker phenomenon in erythrocytes. **Journal de Physique**, Société Française de Physique, v. 36, n. 11, p. 1035–1047, 1975. Citado na página 66.
- BROWN, F. L. Elastic modeling of biomembranes and lipid bilayers. **Annual Review of Physical Chemistry**, Annual Reviews, v. 59, p. 685–712, 2008. Citado na página 20.
- BROWN, R. **A brief account of microscopical observations made... on the particles contained in the pollen of plants, and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies.** [S.l.: s.n.], 1828. Citado na página 22.
- CANHAM, P. B. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. **Journal of Theoretical Biology**, Elsevier, v. 26, n. 1, p. 61–81, 1970. Citado na página 52.

- CARLO, D. D.; LEE, L. P. Dynamic single-cell analysis for quantitative biology. ACS Publications, 2006. Citado na página 18.
- CHANG, H.-Y.; LI, X.; LI, H.; KARNIADAKIS, G. E. Md/dpd multiscale framework for predicting morphology and stresses of red blood cells in health and disease. **PLoS Computational Biology**, Public Library of Science, v. 12, n. 10, p. e1005173, 2016. Citado na página 18.
- CHEN, M.; BOYLE, F. J. An enhanced spring-particle model for red blood cell structural mechanics: Application to the stomatocyte–discocyte–echinocyte transformation. **Journal of Biomechanical Engineering**, American Society of Mechanical Engineers, v. 139, n. 12, p. 121009, 2017. Citado na página 17.
- DAVIS, T. A. Direct methods for sparse linear systems. In: _____. [S.l.]: SIAM, 2006. Citado na página 64.
- EASTMAN, P. **Introduction to Statistical Mechanics**. 2014. Disponível em: <<https://web.stanford.edu/~peastman/statmech/index.html>>. Acesso em: 17/03/2020. Citado na página 33.
- EINSTEIN, A. **Investigations on the Theory of the Brownian Movement**. [S.l.]: Courier Corporation, 1956. Citado na página 35.
- FEDOSOV, D. A.; CASWELL, B.; KARNIADAKIS, G. E. A multiscale red blood cell model with accurate mechanics, rheology, and dynamics. **Biophysical Journal**, Elsevier, v. 98, n. 10, p. 2215–2225, 2010. Citado nas páginas 18 e 54.
- _____. Systematic coarse-graining of spectrin-level red blood cell models. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, Elsevier, v. 199, n. 29-32, p. 1937–1948, 2010. Citado na página 64.
- FEDOSOV, D. A.; LEI, H.; CASWELL, B.; SURESH, S.; KARNIADAKIS, G. E. Multiscale modeling of red blood cell mechanics and blood flow in malaria. **PLoS Computational Biology**, Public Library of Science, v. 7, n. 12, p. e1002270, 2011. Citado na página 18.
- GIHMAN, A. V. S. I. I. **Stochastic Differential Equations**. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1972. Citado na página 23.
- HANSEN, J.; SKALAK, R.; CHIEN, S.; HOGER, A. An elastic network model based on the structure of the red blood cell membrane skeleton. **Biophysical Journal**, The Biophysical Society, v. 70, n. 1, p. 146, 1996. Citado na página 18.
- HESTON, S. L. A closed-form solution for options with stochastic volatility with applications to bond and currency options. **The review of financial studies**, Oxford University Press, v. 6, n. 2, p. 327–343, 1993. Citado na página 29.
- HIGHAM, D. J. An algorithmic introduction to numerical simulation of stochastic differential equations. **SIAM Review**, SIAM, v. 43, n. 3, p. 525–546, 2001. Citado na página 38.
- JU, M.; YE, S. S.; NAMGUNG, B.; CHO, S.; LOW, H. T.; LEO, H. L.; KIM, S. A review of numerical methods for red blood cell flow simulation. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, Taylor & Francis, v. 18, n. 2, p. 130–140, 2015. Citado na página 17.

KLOEDEN, E. P. P. E. **Numerical Solution of Stochastic Differential Equations**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1992. ISBN 978-3-662-12616-5. Disponível em: <<https://www.springer.com/gp/book/9783540540625>>. Citado na página 27.

KOPACZ, A. M.; PATANKAR, N. A.; LIU, W. K. The immersed molecular finite element method. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, Elsevier, v. 233, p. 28–39, 2012. Citado na página 62.

LANGEVIN, P. **On the theory of Brownian motion**. [S.l.: s.n.], 1908. Citado na página 35.

LI-GUO, J.; HENG-AN, W.; XIAO-ZHOU, Z.; XIU-XI, W. Coarse-grained molecular dynamics simulation of a red blood cell. **Chinese Physics Letters**, IOP Publishing, v. 27, n. 2, p. 028704, 2010. Citado na página 17.

_____. Coarse-grained molecular dynamics simulation of a red blood cell. **Chinese Physics Letters**, IOP Publishing, v. 27, n. 2, p. 028704, 2010. Citado na página 65.

LI, X.; PENG, Z.; LEI, H.; DAO, M.; KARNIADAKIS, G. E. Probing red blood cell mechanics, rheology and dynamics with a two-component multi-scale model. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, The Royal Society, v. 372, n. 2021, p. 20130389, 2014. Citado na página 18.

MAO, X. **Stochastic differential equations and applications**. [S.l.]: Elsevier, 2007. Citado na página 23.

MEACCI, G. C. B. L. **(Qualificação) A two-component red blood cell model**. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Programa de Pós-Graduação em Ciências de Computação e Matemática Computacional, São Carlos, 2017. Citado nas páginas 19, 52, 54, 55, 58, 59 e 80.

MEACCI, L.; BUSCAGLIA, G. C.; AUSAS, R. F. A two-component fluid-solid finite element model of the red blood cell. In: XXIII CONGRESO SOBRE MÉTODOS NUMÉRICOS Y SUS APLICACIONES. La Plata, Argentina, 2017. Citado na página 18.

MILNER, S. T.; SAFRAN, S. A. Dynamical fluctuations of droplet microemulsions and vesicles. **Physical Review A**, v. 36, p. 4371–4379, 1987. Citado na página 66.

PIVKIN, I. V.; KARNIADAKIS, G. E. Accurate coarse-grained modeling of red blood cells. **Physical Review Letters**, APS, v. 101, n. 11, p. 118105, 2008. Citado na página 18.

RODRIGUES, D. S.; AUSAS, R. F.; MUT, F.; BUSCAGLIA, G. C. A semi-implicit finite element method for viscous lipid membranes. **Journal of Computational Physics**, Elsevier, v. 298, p. 565–584, 2015. Citado nas páginas 18, 52 e 60.

RODRÍGUEZ-GARCÍA, R.; LÓPEZ-MONTERO, I.; MELL, M.; EGEA, G.; GOV, N. S.; MONROY, F. Direct cytoskeleton forces cause membrane softening in red blood cells. **Biophysical Journal**, Elsevier, v. 108, n. 12, p. 2794–2806, 2015. Citado nas páginas 20, 59, 66, 67 e 68.

SAUER, R. A. Computational contact formulations for soft body adhesion. In: **Advances in Soft Matter Mechanics**. [S.l.]: Springer, 2012. p. 55–93. Citado na página 56.

SAUER, R. A.; LI, S. A contact mechanics model for quasi-continua. **International Journal for Numerical Methods in Engineering**, Wiley Online Library, v. 71, n. 8, p. 931–962, 2007. Citado nas páginas 18 e 55.

SAUER, T. **Numerical Analysis**. Pearson Education, 2012. ISBN 9780321849229. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=ZewsAAAAQBAJ>>. Citado na página 26.

_____. Computational solution of stochastic differential equations. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics**, Wiley Online Library, v. 5, n. 5, p. 362–371, 2013. Citado nas páginas 20 e 21.

SCHUSS, Z. **Brownian dynamics at boundaries and interfaces**. [S.l.]: Springer, 2013. Citado na página 62.

WAGNER, W. On a Taylor formula for a class of Ito processes. **Probability and Mathematical Statistics**, v. 3, p. 37–51, 1982. Citado na página 28.

WEBER, J. Fluctuation dissipation theorem. **Physical Review**, American Physical Society, v. 101, p. 1620–1626, Mar 1956. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.101.1620>>. Citado na página 35.

XU, K. **Super-resolution microscopy reveals fine detail of cellular mesh**. 2018. Disponível em: <<https://vcresearch.berkeley.edu/news/super-resolution-microscopy-reveals-fine-detail-cellular-mesh>>. Acesso em: 31/07/2018. Citado na página 19.

