

TESE DE
DOUTORADO

ESTUDO MECÂNICO-ESTATÍSTICO
DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
COMPLEXOS

ANDRÉS REINALDO RODRIGUEZ PAPA

CENTRO BRASILEIRO DE PESQUISAS FÍSICAS

RIO DE JANEIRO, 1997

ESTUDO MECÂNICO ESTATÍSTICO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

COMPLEXOS

Tese de Doutorado submetida ao Centro Brasileiro
de Pesquisas Físicas sob orientação do
Professor Dr. Constantino Tsallis
para a obtenção do título de
Doutor em Física por Andrés Reinaldo Rodriguez Papa.

1997

À Ana Laura

À Lilian

Ao Brasil

“Honrar honra”

José Martí

“Si un hombre nunca se contradice, será porque nunca
dice nada”

Miguel de Unamuno

“Homo liber nulla de re minus quam de morte cogitat; et ejus sapientia non mortis sed
vitae meditatio est”

Spinoza

AGRADEÇO

Ao professor Constantino Tsallis pelo amplo
projeto de tese, pela orientação.

Aos outros professores do Departamento e do CBPF pela motivação e apoio.

Aos colegas e amigos que me acompanharam ao longo destes quatro anos.

Aos colegas e amigos que chegaram um pouco depois ou que foram embora um pouco
antes mas que não tiveram, por isso, um papel menos importante.

Ao CLAF/CNPq pelo suporte financeiro.

Resumo

Com o objetivo de dar um carácter mais realista às simulações de sistemas imunológicos, introduzimos um modelo local para considerar a existência de um espaço real. Algumas características das populações neste espaço e no espaço das formas são apresentadas e comparadas a resultados anteriores. Os padrões de distribuição de anticorpos no espaço das formas apresenta um carácter menos simétrico que resultados prévios. Foram obtidos pela primeira vez padrões de distribuição de anticorpos no espaço real para condições que simulam infeções localizadas e itinerantes.

Dentro da Estatística Generalizada de Tsallis, estudamos a sensibilidade às condições iniciais de um modelo de mapas logísticos interagentes (modelo de jogos de imitação de Suzuki e Kaneko, 1994) e calculamos, a partir desta, o parâmetro q da Estatística de Tsallis, correspondente ao sistema, assim como seu expoente dinâmico z . Isto exhibe a não extensividade associada ao sistema.

Por último, introduzimos uma nova forma para caracterizar a criticalidade auto-organizada em alguns modelos de procura de extremos, e a aplicamos a um modelo simples (inspirado no modelo de evolução biológica de Bak e Sneppen, 1993) para o funcionamento do cérebro. Comparamos ainda esta nova caracterização com medições em neurônios reais, obtendo uma coincidência razoável.

Em um pequeno estudo da aplicação do método de Monte Carlo ao modelo de Ising, se mostra quão perigosa pode ser a combinação de certas formas de atualização, condições de fronteira e probabilidades de transição. No caso apresentado, resultados

fisicamente errôneos são obtidos se precauções específicas não forem tomadas.

Finalmente, apresentamos um método que permite, ao impor certas condições, obter um conjunto infinito de entropias se conhecemos alguma delas. O método é aplicado à Estatística Generalizada de Tsallis e algumas das propriedades para os *ensembles* canônico e microcanônico das correspondentes estatísticas são obtidas.

Abstract

In order to obtain a more realistic description of immunological systems, we introduce a local model that takes into account the existence of a real space. Some characteristics of the formation of patterns in this space, as well as in the shape space, are presented and compared to previous results. The patterns obtained in shape space do not present the great symmetric character of previous results. There were obtained, for the first time, antibody distribution patterns simulating localized and itinerant infections.

In the framework of Tsallis Generalized Statistics, we study the sensitivity to initial conditions of a model of competing logistic maps (imitation game model of Suzuki and Kaneko, 1994). From this, we obtain the value of the parameter q as well as the dynamical exponent z corresponding to the system, *i.e.*, a measure of the non-extensivity present in the problem.

Finally, we introduce a new characterization of self-organized criticality in some extremal models. The new characterization is applied to a simple model for brain functioning (inspired in the model of Bak and Sneppen for biological evolution, 1993). At the same time, the characterization is compared to measurements of real inter-spike periods, obtaining an amazing coincidence.

It is shown, in a short study on the application of Monte Carlo methods to the Ising system, how much dangerous can be the combination of some updating algorithms, boundary conditions and transition probabilities. In the explored case, even following a plausible physical reasoning, completely wrong results are obtained if specific precautions

are not taken.

In the framework of Tsallis' Generalized Statistics we present a method that allows, when some conditions are imposed, to obtain an infinite set of entropies. The method is applied to Tsallis entropy and some characteristics of the corresponding statistics obtained.

Índice

1	Introdução: Breve histórico do uso dos métodos da Mecânica Estatística no estudo de sistemas biológicos	1
1.1	Movimento browniano: O prelúdio	1
1.2	O cérebro	4
1.3	Genética e DNA	6
1.4	Biogênese	8
2	Um Modelo Local para Sistemas Imunológicos	11
2.1	Introdução	11
2.2	O Modelo	16
2.3	Resultados	21
2.4	Conclusões	34
3	A Sensibilidade às Condições Iniciais de um Modelo para uma Ecologia de Pássaros e a Estatística Generalizada: Não-extensividade	36
3.1	Introdução	36

3.2	Sensibilidade às condições iniciais	38
3.2.1	Jogos de Imitação	40
3.2.2	Distância de Hamming	47
3.2.3	Conclusões	51
4	Criticalidade Auto-organizada: As Anti-avalanches e Sua Aplicação no	
	Estudo do Cérebro	52
4.1	Introdução	52
4.2	Antiavalanches	56
4.3	Criticalidade auto-organizada no Cérebro	59
4.4	Conclusões	68
	Discussão e Perspectivas	73
	Modelagem de Sistemas Imunológicos	73
	Estatística Generalizada	76
	Criticalidade Auto-Organizada	77
	Apêndices	78
A	Monte Carlo: resultados errados na simulação de sistemas de Ising em	
	2D	79
B	Um Método de Generalização da Mecânica Estatística de Tsallis	88
	Bibliografia	97

Lista de Figuras

- 2.1 *Representação esquemática de um espaço das formas de dimensão um (1) com condições de fronteira periódicas. Também são mostrados exemplos de conectividade entre diferentes populações. A seta da população 1 à 9 indica que as populações 1 e 9 são exatamente complementares. As setas entre as populações 2 e 9 e entre as populações 16 e 9 representam a relação chave-fechadura defeituosa. 12*
- 2.2 *Dependência temporal das 18 populações de tipos de células para: a) $d = 0.07 > d_c$ e b) $d = 0.05 < d_c$. Em b) o detalhe mostra o comportamento típico de uma população individual (ver texto). Em ambos os casos $h_{\max} = 6$ e $h_{\min} = 3$ 24*
- 2.3 *Curva representando a linha crítica “d versus posição do ponto médio da janela” para uma largura da janela = 3. 25*

2.4	<i>Dependência temporal do número total de células, com a largura da janela dada por $h_{\max} = 6$ e $h_{\min} = 3$, com geração “espontânea” de novas células (ver texto) e com (a) $d = 0.3(\sim 2)$; (b) $d = 0.2(\sim 5)$; (c) $d = 0.15(\sim 40)$ e (d) $d = 0.1(\sim 150)$. O número entre parêntesis representa o número de células por clone no estado estacionário (ver texto).</i>	26
2.5	<i>Dependência da população média por clone contra d para a janela entre 3 e 6 e com geração “espontânea” (círculos vazios). Também é mostrada a dependência para o caso sem geração “espontânea” (círculos cheios). . . .</i>	27
2.6	<i>Distribuição de células no espaço das formas para quatro tempos diferentes. Os dados correspondem à Figura 2.4d. Círculos vazios $t = 0$, círculos cheios $t = 50$, triângulos vazios $t = 100$ e triângulos cheios $t = 150$. . . .</i>	30
2.7	<i>Distribuição de células no espaço real durante uma simulação com as populações 4, 5 e 6 congeladas (cada quadrado representa uma posição no espaço real 20×20 com condições de fronteira periódicas): a) populações 4, 5 e 6 (complementares da população 14) e $t = 0$; b), c) e d) população 14 e $t = 0, 50$ e 150 respectivamente. O desenho é, em todos os casos uma “tradução” binária da quantidade de células em cada ponto do espaço real; preto significa população alta e branco população baixa (nos casos (c) e (d) “alta” significa maior ou igual a 3 e “baixa” menor do que 3. Em (a) e (b) alta significa maior ou igual a 1 e baixa simplesmente zero).</i>	31

2.8	<i>Distribuição de células no espaço real durante uma simulação real (cada quadrado representa, como na Figura 2.7, uma posição no espaço real 20×20 com condições de fronteira periódicas): a), c) e e) população 14 e $t = 0, 50$ e 150 respectivamente; b), d) e f) populações 4, 5 e 6 (recíprocas da população 14) em $t = 0, 50$ e 150 respectivamente. O desenho é, em todos os casos uma “tradução” binária da quantidade de células em cada ponto do espaço real; preto significa população alta e branco população baixa (nos casos (c) e (e) “alta” significa maior ou igual a 9 e “baixa” menor do que 9. Em (a), (b), (d) e (f) alta significa maior ou igual a 1 e baixa simplesmente zero).</i>	33
3.1	<i>Escore como função do parâmetro logístico dos mapas.</i>	41
3.2	<i>Escore como função do expoente de Lyapunov.</i>	42
3.3	<i>Dependência da distância de Hamming com o tempo.</i>	44
3.4	<i>Dependência do tempo necessário para atingir o plateau (ver texto) com o tamanho do sistema, a inclinação define o expoente dinâmico z.</i>	46
3.5	<i>Dependência da distância de Hamming calculada sobre os valores instantâneos dos mapas logísticos.</i>	49
3.6	<i>Dependência do valor do parâmetro q para mapas do tipo $x_{n+1} = 1 - a/x_n^q$.</i>	50
4.1	<i>Distribuição das antiavalanches em uma barreira simples.</i>	59
4.2	<i>Distribuição das menores barreiras e distribuição das barreiras no estado estacionário.</i>	64

4.3	<i>Distribuição das distâncias entre disparos consecutivos.</i>	65
4.4	<i>Dependência do expoente da lei de potência, para a distribuição das distâncias entre disparos consecutivos, no tempo refratário.</i>	66
4.5	<i>Dependência temporal do valor de uma simples barreira. A densidade de pontos acima do patamar $B_c = 0.66$ é maior. A dependência tem um caráter fractal como evidencia a parte inferior da figura.</i>	67
4.6	<i>Representação esquemática da medição dos períodos entre spikes consecutivos em um neurônio real.</i>	69
4.7	<i>Distribuição dos períodos entre spikes consecutivos em um neurônio real (os dados foram cedidos pelo Prof. Ricardo Gattass do Instituto de Biofísica da UFRJ). A linha contínua serve de guia para os olhos, ela tem uma inclinação -1.58, muito próxima à do modelo. Contudo, estamos comparando apenas as inclinações das medições e do modelo e não as ordenadas na origem das duas retas: as unidades de tempo do modelo são arbitrárias.</i>	71
A.1	<i>Dependência temporal típica da magnetização. As unidades de tempo são passo de Monte Carlo/spin. A magnetização inicial foi de 0.33 e a temperatura $T = 2.0 < T_c = 2.269$ em unidades em que a constante de interação entre spins iguala a constante de Boltzmann. A seta aponta aproximadamente para o valor correto da magnetização nessa temperatura.</i>	83

A.2	<i>Instantânea de uma configuração final típica. Os quadrados pretos representam spins apontando "para cima" e os brancos, spins "para baixo". Se é usada como configuração inicial permanece constante (ver texto). A temperatura $T < T_c$.</i>	84
A.3	<i>Instantânea de uma simulação antes de atingir uma configuração do tipo mostrado na Figura A.2. Notar que os padrões parecem nascer nas fronteiras. A temperatura $T > T_c$ mas a aparência final é a mesma.</i>	86
B.1	<i>Dependência da entropia de ordem $n = 2$ para um sistema de dois níveis com o valor do parâmetro Q entre -2.5 e $+0.5$. O aspecto é idêntico ao obtido para $n = 1$.</i>	94

Capítulo 1

Introdução: Breve histórico do uso dos métodos da Mecânica Estatística no estudo de sistemas biológicos

1.1 Movimento browniano: O prelúdio

O movimento browniano, que serviu como uma das demonstrações mais convincentes da existência do movimento molecular, foi descoberto no ano 1827 pelo botânico irlandês Robert Brown (Phil. Mag., 1828 e Ann. d. Phys. u. Chem. 1828) ao estudar pequenos esporos em suspensão aquosa. Ao observar com um microscópio de grande aumento, ele descobriu que eles se encontram em movimento desordenado e contínuo.

Experimentos sucessivos demonstraram que esses movimentos não estão ligados à origem biológica das partículas ou com qualquer movimento preferencial do líquido. Tais

movimentos são realizados por quaisquer partículas pequenas suspensas no líquido ou no gás. Movimentos desordenados desse tipo são realizados, por exemplo, pelas partículas de fumaça no ar imóvel. Este movimento desordenado das partículas recebeu o nome de movimento browniano.

Experimentos posteriores mostraram que o carácter do movimento browniano depende das propriedades do líquido ou gás em que estão suspensas as partículas e não das propriedades da substância da partícula. A velocidade do movimento das partículas brownianas cresce com o aumento da temperatura e com a diminuição das dimensões das partículas.

Todas essas leis foram relativamente fáceis de explicar quando foi admitido que os movimentos das partículas em suspensão originam-se como consequência dos choques que elas sofrem por parte das moléculas do líquido ou gás onde se encontram. Naturalmente, cada partícula browniana está submetida a tais golpes por todas as partes. Durante o movimento completamente desordenado das moléculas, pareceria ser, e é de se esperar, que o número de choques que recebe a partícula de qualquer direção deveria ser exatamente igual ao número de choques na direção contrária, de tal maneira que os choques deveriam compensar-se exatamente e a partícula permanecer imóvel. De fato isto acontece se as partículas não são muito pequenas mas, quando temos partículas microscópicas ($10^{-6} - 10^{-7}m$) a questão é diferente. Do fato dos movimentos moleculares serem caóticos deduz-se, apenas, que a *média do número de choques*, e não o número instantâneo, é o mesmo para todas as direções. Mas, em um sistema como o gás, os desvios dos valores médios são inevitáveis. Tais desvios são as bem conhecidas flutuações.

Se mergulharmos num líquido ou gás um corpo de dimensões usuais, então o número de choques que sofre em todas as direções é tão grande que não conseguimos perceber os golpes separados nem o predomínio casual de golpes em uma direção sobre os golpes na direção oposta. Para partículas pequenas, o número de golpes que sofrem não é, relativamente, muito grande, fazendo possível a observação do predomínio de golpes em uma ou outra direção. Graças a tais flutuações o movimento browniano é observado.

É claro que os movimentos das partículas brownianas não são movimentos moleculares: não vemos o resultado do choque de uma molécula mas o resultado do predomínio do número de choques em uma direção sobre o número de choques na direção contrária. O movimento browniano revelou claramente a existência do movimento molecular desordenado. Dado que as flutuações são correntemente momentâneas, após um curto intervalo de tempo muda a direção da resultante e, junto com esta, a direção de deslocamento da partícula. Daqui que o caos observado nos movimentos brownianos reflita o caos dos movimentos moleculares.

A explicação quantitativa a tudo que foi explicado acima qualitativamente foi dada quase 80 anos após o descobrimento do movimento browniano. Em 1905, Einstein [1] e Smoluchovsky [2] formularam, independentemente e usando métodos estatísticos, a teoria do movimento browniano. A participação de Smoluchovsky, foi eclipsada pelo afastamento que sempre teve a ciência russa do mundo ocidental e em grande parte também pela trajetória científica de Einstein. Existe um efeito chamado “de Smoluchovsky” que trata da mudança da condutividade térmica com a pressão em materiais granulares.

Esta primeira aplicação, da qual a concepção física do mundo saiu altamente bene-

ficiada, mesmo sem ser um problema de Biologia propriamente dito, poderia ser chamada de prelúdio do que seria a aplicação dos métodos da Física Estatística no estudo de sistemas biológicos que tantos grandes físicos tem levado adiante desde a metade do século passado e ao longo deste.

1.2 O cérebro

Se passaram quase 40 anos entre a explicação do movimento browniano e a próxima aplicação explícita da Física Estatística a sistemas biológicos. Isto deve ter sido motivado em parte (na nossa opinião) pela grande revolução pela qual passava a própria Física na primeira metade deste século. O alvo desta vez foi o cérebro (ver seção 3.3 para uma descrição do comportamento dos neurônios).

Foi em 1943 que o neurobiologista Warren McCulloch e o matemático Walter Pitts conceberam o primeiro modelo do que chamaram “neurônio formal”. Cada um deles estava conectado com outros, recebendo, através dessas conexões, pequenas porções das saídas destes. Esses sinais de entrada eram somados e, dependendo de que a soma fosse maior ou menor que um certo patamar, o neurônio era “ativado” ou permanecia em repouso, respectivamente. O que chama a atenção é que, ainda hoje, os modelos que tentam descrever o funcionamento do cérebro mantêm os elementos fundamentais do neurônio formal.

O neurobiologista Donald Hebb [3], analisando a relação entre fisiologia e psicologia postula a “regra de Hebb” em 1949. Ela afirma que cada vez que um caminho neuronal é

usado ele é reforçado. Este achado, unido à esperança de usarmos a anatomia e a fisiologia do neurônio na projeção de máquinas inteligentes, existente a partir dos estudos de Von Neumann no projeto do que é considerado o primeiro computador (o Mark 1 [4]), abriu o caminho para a interpretação das redes de neurônios.

O comportamento coletivo subjacente nos trabalhos iniciais de redes de neurônios tomou um novo rumo após o trabalho de Gragg e Temperley em 1954. Eles consideraram que, à semelhança com o que acontece nos materiais ferromagnéticos, o comportamento de uma rede de neurônios é consequência da dinâmica coletiva. Abriu-se assim o caminho para a posterior utilização de modelos tipo Ising, e outros.

A introdução de ruído nas conexões entre os neurônios por Little [5] nos anos 70 e do chamado “modelo de Hopfield” por John Hopfield [6] no começo dos anos 80 deu o impulso aos estudos de redes de neurônios que chega aos nossos dias. Outros nomes importantes no desenvolvimento das redes neuronais são Amit, Gutfreund e Sompolinsky [7, 8] que resolveram mecânico-estatisticamente o modelo de Hopfield introduzindo a temperatura como ruído.

Derrida, Gardner e Zippellius [9] usaram diluição e assimetria (previamente introduzidas por Bauch e colaboradores J. Phys. C 1986, Parisi J. Phys. A 1986 e Sompolinsky e Kanter, PRL 1986) no modelo de Hopfield e estudaram a dinâmica do modelo. Os achados em redes de neurônios que tentam, cada vez mais, simular melhor a realidade biológica do funcionamento dos neurônios, incluem a introdução, no modelo de Hopfield, dos tempos de recomposição (período refratário absoluto e período refratário relativo) por da Silva [10].

Esta não é a única linha de aplicação dos métodos da Mecânica Estatística na descrição do funcionamento coletivo dos neurônios. No Capítulo 3 desta tese é definido um modelo de procura de extremos criticamente auto-organizado que simula o comportamento coletivo dos neurônios e, na Seção Discussão e Perspectivas é descrito brevemente um modelo contínuo (não de procura de extremos) com a mesma função.

1.3 Genética e DNA

Em 1943, Erwin Schrödinger lecionava em Dublin, um curso intitulado *What is Life?* que seria publicado no ano seguinte em forma de livro [11].

Nele se faz uma análise, entre outras coisas, da importância da lei \sqrt{n} nas flutuações para os sistemas biológicos, do mecanismo hereditário e das mutações.

Uma das frases do livro que dão uma idéia da interação entre físicos e biólogos é “...which hovers between biology and physics, to both the physicist and the biologist ”.

O livro, mesmo sendo escrito para o público leigo, é considerado por alguns como um dos incentivos fundamentais para o nascimento da biologia molecular e o subsequente descobrimento da estrutura do DNA.

Em 1992 Berthelsen, Glazier e Mark [12] usaram uma representação de caminho aleatório em quatro dimensões para estudar a dimensão fractal D associada a várias sequências do *Gen Bank* e de sequências de controle de três tipos (aleatória, ajustada no conteúdo de bases e ajustada no conteúdo de dímeros) geradas no computador.

O valor médio das sequências reais foi aproximadamente 1.63. Este valor é signifi-

cativamente menor que o correspondente às sequências de controle aleatórias, indicando a presença significativa de informação armazenada nas sequências de DNA em alguma outra forma que não monômeros ou dímeros.

Seguindo essas linhas de trabalho, de Souza e Anteneodo [13], analisaram a presença de correlações entre nucleotídeos. Eles mostraram que correlações de longo alcance podem ser favorecidas pela ocorrência de interações entre íntrons, o que dá uma característica não-linear à sequência.

Em 1993, Tsallis [14] pela primeira vez introduziu efeitos geográficos na catalogação genética de espécies. Ele considerou uma população com procriação bi-parental que transmite, através de um mecanismo de enlace, uma combinação de dois caracteres, um deles nômade e o outro sedentário. Consequentemente, com o passar do tempo a população se espalha geograficamente. A distribuição espacial reflete a distribuição genética. O modelo é tratável exatamente.

Da Silva e Tsallis [15, 16] estenderam esse estudo através de simulações em computador para discutir, agora, a manutenção da variância poligênica em um modelo com uma população diplóide finita que se encontra espacialmente distribuída e que não tem sobreposição de gerações subsequentes. Estudando um amplo intervalo de frequências de mutação, eles acharam que para valores menores que 10^{-4} , as mutações espontâneas não conseguem balancear o efeito estabilizador da seleção.

1.4 Biogênese

A origem da vida, com toda a série de implicações filosóficas que ela tem, é um assunto atraente para qualquer cientista.

Data de 1982 a primeira tentativa, de que temos conhecimento, de aplicar os métodos da Física Estatística ao estudo da origem da vida. F.J. Dyson [17] construiu um modelo (sobre a teoria de A. Oparin, *The origin of Life*, de 1924) descrevendo a transição da desordem à ordem em uma população de moléculas mutuamente catalíticas que sofrem mutações aleatórias. A principal conclusão do trabalho é que o modelo permite que populações de vários milhares de unidades moleculares façam uma transição ordem-desordem com uma probabilidade razoável.

Apenas um ano depois, Anderson e Stein, e Anderson [19] obtiveram resultados que apontaram para uma certa criticalidade. Nesse mesmo ano, Tsallis e Ferreira [18] adotando um mecanismo de crescimento para polímeros auto-replicantes e que contêm informação, essencialmente baseado na complementaridade de pares A-T e C-G, mostraram que esta etapa pré-biótica pode ter tido carácter de fenômeno crítico. Aplicando um grupo de renormalização no espaço real, eles calcularam as linhas críticas relevantes. O resultado incorporou naturalmente uma evolução darwiniana, foi consistente com os quocientes $(A+T)/(C+G)$ e sugeriu que polímeros de cadeia dupla, tipo DNA, são mais primitivas do que as proteínas.

Herrmann e Tsallis [20] estudaram em 1988, através de simulações, o crescimento de polímeros codificados e auto-replicantes do tipo DNA, começando de uma mistura de

oligômeros. Eles usaram as mesmas idéias de catálises através de pares complementares nas quais os enlaces hidrogenóides entre as duas cadeias do polímero em formação possuem um papel fundamental.

Da Silva, Mundim e Tsallis [16, 21] estenderam esse estudo à formação de cadeias tipo RNA em um estado pré-biótico. Eles compararam os resultados das simulações com resultados experimentais, obtendo uma boa concordância entre eles.

Seria absurdo tentar descrever em umas poucas páginas todas as interações Física Estatística-Sistemas Biológicos Complexos ao longo deste século e ainda dar uma noção exata, tanto cronologica quanto em importância, de todos os trabalhos desenvolvidos nesses quase cem anos. Em uma rápida inspeção, veremos que não aparecem aqui descritos, modelos físico-estatísticos epidemiológicos [22], simulações do tipo Monte Carlo para a reprodução sexual [23], e tantos outros.

Foi o objetivo desta tese o estudo de sistemas biológicos complexos usando métodos da Física Estatística. Em particular, no capítulo 2, começamos com uma introdução histórica da aplicação dos métodos da Física Estatística à Imunologia. A originalidade do trabalho consiste na introdução de um espaço real na modelagem dos sistemas imunológicos e na obtenção de padrões nesse espaço.

No terceiro capítulo, estudamos a até agora inexplorada sensibilidade às condições iniciais, em um modelo para uma ecologia de pássaros. Daqui conseguimos calcular o valor do parâmetro q da Estatística Generalizada de Tsallis, pelo qual o sistema, como consequência da sua dinâmica microscópica, está descrito.

No quarto e último capítulo, introduzimos uma nova caracterização da criticalidade

auto-organizada, e aplicamos esta a um modelo (também original) para o funcionamento do cérebro. Finalmente comparamos os nossos resultados teóricos com dados experimentais fornecidos pelo Dr. Ricardo Gattass, do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, da UFRJ, e tratados estatisticamente por nós. A teoria se ajusta bem aos resultados experimentais.

A tese é concluída com uma seção de discussão e perspectivas onde se faz uma análise das dificuldades encontradas no conteúdo da tese e quais os possíveis caminhos para o posterior desenvolvimento das linhas de trabalho apresentadas.

Com o intuito de fazer desta tese um instrumento de consulta mais útil, na bibliografia foram incluídos os títulos dos trabalhos.

A tese consta ainda de dois apêndices que contém trabalhos originais. No primeiro mostra-se que, mesmo após cinquenta anos de uso intensivo, o método de Monte Carlo ainda pode nos reservar surpresas. Em particular, quando usamos uma certa mistura de probabilidades de transição, condições de fronteira e regras de percorrer as amostras, obtivemos resultados completamente errôneos para o modelo de Ising.

No segundo apêndice é apresentada uma generalização natural da entropia de Tsallis e algumas propriedades desta investigadas.

Capítulo 2

Um Modelo Local para Sistemas Imunológicos

2.1 Introdução

Desde a proposta, em meados dos anos setenta, da rede de Jerne para imunologia [24], muitos trabalhos têm sido dedicados a este assunto [25]. A idéia básica dessa teoria é que diferentes clones de células imunológicas interagem de um modo similar àquele de interações “reais” antígeno-anticorpo. Conseqüentemente, é possível estudar o comportamento do sistema imunológico mesmo em ausência de antígenos externos, considerando as interações entre clones diferentes. Chama-se clone a um conjunto de células com propriedades idênticas; estas células não estão ligadas a nenhum local específico do corpo, podem ser achadas células, pertencentes a um único clone, simultaneamente em diferentes partes do corpo.

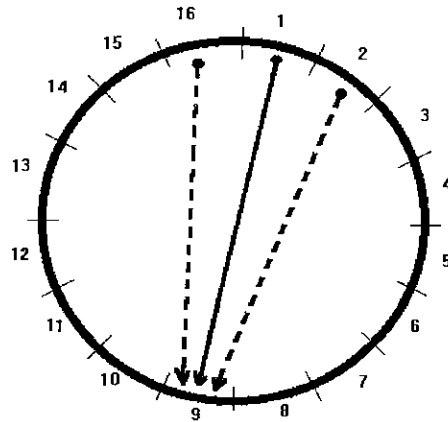


Figura 2.1: *Representação esquemática de um espaço das formas de dimensão um (1) com condições de fronteira periódicas. Também são mostrados exemplos de conectividade entre diferentes populações. A seta da população 1 à 9 indica que as populações 1 e 9 são exatamente complementares. As setas entre as populações 2 e 9 e entre as populações 16 e 9 representam a relação chave-fechadura defeituosa.*

Resumidamente, a resposta imunológica está baseada na existência de dois tipos de células (ou linfócitos): células *B* que, uma vez ativadas pela presença de antígenos, produzem anticorpos, e células *T*, que possuem um papel regulador, aumentando ou diminuindo a resposta de outras células sanguíneas. Existem também outros linfócitos *T*, conhecidos como citotóxicos, que podem matar diretamente as células infestadas [26, 27].

O sistema sob estudo apresenta algumas propriedades básicas como, por exemplo, *especificidade* e *completitude*. Por especificidade queremos dizer que cada tipo de célula reconhece (em breve veremos o que “reconhecer” significa) somente um outro tipo de célula chamado *complementar* (isto não é estrito como veremos em breve). O chamado

espaço das formas é normalmente introduzido [28] para descrever os tipos de células e as interações entre elas. Nesse espaço as células são colocadas de acordo com as suas propriedades. Por exemplo, se o espaço for unidimensional ($D_s = 1$) a coordenada poderia representar a valência química da parte interactiva da célula. Se for bidimensional ($D_s = 2$), uma das coordenadas poderia representar o mesmo que antes enquanto a outra poderia representar a curvatura da parte interactiva e assim por diante para dimensões maiores. Esta propriedade é a que recebe o nome de relação chave-fechadura na literatura sobre o tema. Neste sentido podemos fazer uma analogia entre o número de pinos que uma chave possui e a dimensão do espaço de formas, relacionando um pino a cada propriedade das células sob consideração (quanto maior for o número de pinos, maior terá que ser a dimensão atribuída ao espaço das formas e vice-versa). As diferentes alturas que os pinos possam possuir corresponderão aos valores diferentes que a magnitude que cada um deles representa pode tomar. Este mecanismo de reconhecimento pode ser também “defeituoso” para permitir que um certo tipo de célula possa reconhecer células ligeiramente diferentes das suas exatamente complementares. Na linguagem da chave-fechadura podemos dizer que pequenos defeitos na chave não a impedem de abrir a fechadura. A completitude do repertório significa que o sistema imunológico deve ser capaz de reconhecer todos os possíveis antígenos externos.

Normalmente têm sido utilizados, mais freqüentemente, dois tipos de estudos por computadores para estes sistemas: 1) solução numérica de sistemas de equações diferenciais acopladas. 2) simulações do tipo autômato celular.

O tipo 1 tem sido utilizada até agora como uma aproximação de campo médio

no sentido de que cada célula i de cada clone (ou tipo de célula) “sabe” exatamente o número de células no clone complementar j sem levar em conta quanto afastadas possam estar as células i e j (por exemplo, se a célula i estiver no cérebro ela saberá o número de células j no pé). Nos referiremos ao número de células em cada clone como *estado do clone*, e ao número total de células como *estado do sistema imunológico (SI)*. Neste tipo de estudo existe uma discretização mas somente a inevitável na integração numérica de equações diferenciais. Referindo-nos a este tipo de estudo devemos mencionar aqui o trabalho de Perelson e Weisbuch [29] onde foram obtidos estados estáveis definindo o sistema imunológico como um espaço real de dois pontos, um deles representando o sistema circulatório inteiro e o outro o vaso (mas mantendo em cada um destes pontos equações do tipo campo médio). Isto introduz uma nova escala de tempo no problema (o tempo que as células permanecem no vaso) e ao mesmo tempo leva a alguns resultados interessantes sobre a estabilidade das soluções. Outros trabalhos seguindo linhas similares são aqueles publicados por de Boer e colaboradores [30] e por Stewart e Varela [31].

As do tipo 2 são desenvolvidas no espaço das formas e constituem também, no sentido de que cada elemento representa um clone completo, uma aproximação de campo médio com a peculiaridade de que existe um número discreto de estados (normalmente reduzido a dois: 0 e 1; 0 representando não ativado e 1 ativado). Ao longo dessa linha existem dois trabalhos por Stauffer e Sahimi [32, 33] que devem ser mencionados aqui. Nesses trabalhos foram desenvolvidas simulações com autômatos celulares (alguns deles considerando 10^9 clones, isto é, um número similar à variedade presente no corpo humano) obtendo resultados que são consistentes com alguns resultados obtidos a partir de equações

diferenciais [30]. Em particular foi obtido que, ao menos em cálculos de campo médio (quer dizer, sem considerar um espaço real), um espaço de formas de dimensão menor que 5 não deveria ter sentido devido ao fato de não apresentar a transição de fase que se associa ao comportamento do sistema imunológico (existe alguma literatura recente que nega essa conjectura [34, 35]). Na referência [34] também foi indicada a região de parâmetros onde não acontece propagação de danos. Outros trabalhos usando autômatos celulares foram publicados por Deffner [36] e dos Santos [37]. No primeiro se estuda o modelo de Tsallis para imunologia e no último foi estudada a entrada ao caos neste tipo de simulação. Stauffer e Weisbuch (*Physica A* **180**, 1992) introduziram automata celulares de três estados para simular o sistema imunológico.

De fato existe um terceiro método para o estudo de sistemas imunológicos, especificamente, o introduzido por Kauffmann e colaboradores [38, 39]. Neste método eles desenvolveram um esquema lógico e estabeleceram a conexão entre ele e os anteriormente mencionados de equações diferenciais. Eles descreveram o papel do método lógico na geração e análise dos modelos e a complementariedade entre o método lógico e a descrição clássica através de equações diferenciais.

Regras probabilísticas do tipo usado em simulações para sistemas de Ising pelo método de Monte Carlo foram usadas por Dasgupta [40], Stauffer [41] e Meyer [35]. Em [41] uma regra probabilística com uma dependência quadrática no campo (para obter curvas de excitação em forma de sino, do tipo usualmente aceito em Biologia) foi usada. Foram achadas transições de fase para dimensões do espaço de formas maiores que ou iguais a 5. Meyer [35] estendeu a interação (em uma e duas dimensões) além dos primeiros

vizinhos, achando transições de fase estudando a área da histerese quando o sistema ainda não tinha atingido o equilíbrio. Ele usou uma hipótese razoável para fazer isto, especificamente, que dado que os sistemas biológicos morrem após um certo tempo, não faz sentido esperar um tempo “infinito” para chegar a um resultado fisicamente correto. Por um outro lado, têm sido realizadas simulações para sistemas imunológicos em espaços reais tridimensionais por Padey [42] e por Dayan e colaboradores [43].

Pelo que é de nosso conhecimento, até a apresentação em um congresso [44] e a posterior publicação de um trabalho nosso sobre o tema [45] não existia um modelo ou simulação que trabalhasse simultaneamente com os conceitos de espaço de formas e espaço real. Foi um dos objetivos desses trabalhos e um dos objetivos desta tese, apresentar um modelo onde incorporamos interações no espaço real a modelos pré-existentes que trabalham apenas com o espaço das formas. Nós introduzimos o espaço real motivados pelo fato de que o conhecimento que uma célula pertencente a um certo clone tem sobre o número de células em clones complementares é adquirido só através de contato físico (ou químico) com elas.

2.2 O Modelo

Trabalharemos, como em alguns modelos prévios ao presente, com o conceito de espaço de formas. Representamos esse espaço por uma rede que em geral pode ter uma, duas, ..., D_s dimensões. Os clones serão denotados pela sua posição sobre essa rede. Em uma dimensão será um número, em duas, dois números, etc. O número de células em

cada clone pode ser qualquer inteiro positivo. Cada clone tem um clone complementar (ou um grupo deles), às células do qual suas células são sensíveis. Neste trabalho usamos condições de fronteira periódicas e os clones complementares são, em uma dimensão, os opostos pelo diâmetro do anel (ver Figura 2.1, um anel em uma dimensão $D_s = 1$, uma superfície esférica em $D_s = 2$, etc.). Esta precaução foi tomada para evitar auto-estimulação de alguns clones, mesmo sabendo-se que existe alguma evidência deste tipo de fenômeno em certas classes de mamíferos.

Definimos $h_j(x_j, t)$ como o campo que atua sobre a célula j no ponto x_j do espaço real no tempo t ; x_j denota o conjunto completo de coordenadas necessárias para fixar a posição da célula j no espaço real. Cada célula j de cada clone duplica-se (neste sentido as nossas células são uma mistura de células B e células T ; ver [26] para uma explicação detalhada) se o campo $h_j(x_j, t)$ que ela sente (ou que atua sobre ela) no ponto x_j no espaço real e no tempo t se encontra entre dois valores h_{min} e h_{max} (a quantidade $h_{max} - h_{min}$ será chamada janela). O campo é dado por:

$$h_j(x_j, t) = \sum_{i \neq j} F(x_j - x_i, t) G(i - j) \quad (2.1)$$

onde $G(i - j) = G_{ij}$ é o fator que descreve a interação no espaço das formas (ele pode, por exemplo, ser uma gaussiana [25] ou uma distribuição triangular ou ainda, uma função em forma de barreira quadrada). Tomamos G_{ij} como uma função par e centrada no clone exatamente complementar do clone do tipo j . Em outras palavras, G_{ij} dá uma medida da força de interação das células do tipo j com as do tipo i . Se G_{ij} for uma função do tipo barreira quadrada (de extensão 2), as células do tipo j perceberão igualmente as

células do tipo $i - 1$, i e $i + 1$ (onde i é o tipo exatamente complementar do j) e não perceberão as outras em absoluto. No tipo gaussiano (ou similar) pode existir algum tipo de autoestimulação se não introduzirmos algum corte para evitar que as caudas da gaussiana atinjam o próprio tipo de célula j .

Ao mesmo tempo G_{ij} é o fator que faz com que a relação chave-fechadura entre células complementares seja defeituosa. Se o supormos estritamente local o sistema será reduzido a um sistema pouco interessante de pares independentes de células complementares. A soma é feita sobre todas as células existentes no corpo. F_{ij} é um fator que descreve a interação no espaço real e será explicado em breve.

Consideramos um espaço real discreto com condições de fronteira periódicas. Podem existir várias células em uma única posição do espaço real e podem existir sítios vazios neste espaço. A interação no espaço real funciona por proximidade entre as células e está representada na Equação 2.1 pelo fator $F(x_j - x_i) = F_{ij}$. Por exemplo, podemos considerar que uma célula vê uma outra neste espaço se elas estão em sítios vizinhos da rede (em um espaço real unidimensional a posição da célula α pertencente ao clone i será denotada por ≤ 1 , e zero em qualquer outro caso (onde a é um número arbitrário e i um dos tipos de células admitidos pelo fator G_{ij}). Em geral, podem existir para F_{ij} as mesmas dependências funcionais que as discutidas acima para G_{ij} . Note que não existe dependência temporal em G_{ij} e que a dependência temporal de F_{ij} vem dada apenas pela dependência temporal de $\{x_i\}$. Um caso extremo é aquele no qual uma célula pode ver todas as outras presentes no espaço real; isto corresponde a uma aproximação de campo médio (e, claro, há de se ter cuidado com as condições de fronteira cíclicas).

As células neste espaço são animadas com um movimento aleatório com as seguintes características: cada uma de suas coordenadas aumenta em 1, diminui em 1 ou fica inalterada com igual probabilidade. Nós medimos o tempo em número de passes através do sistema todo, similarmente ao Monte Carlo step/spin de simulações de sistemas magnéticos. Esse tempo não tem uma relação direta com o tempo de execução no computador porque este último depende do tamanho do sistema (número de células em cada instante). Contudo, nas figuras onde aparece o tempo as suas unidades foram chamadas arbitrárias (u.a.). Os sistemas imunológicos reais apresentam tempo de resposta de aproximadamente uma (1) ou duas (2) semanas. Como em nossas simulações o estado do sistema muda consideravelmente em aproximadamente 100 passos através do sistema, a equivalência de nossas unidades arbitrárias (u.a.) ao tempo real é aproximadamente 100 u.a. \sim 1 semana.

As células dão um passo antes de cada exploração para duplicação, seguindo um movimento browniano em direção às posições mais próximas como explicado acima. Nós chamamos exploração o cálculo na Equação (2.1) para decidir se as condições são favoráveis à reprodução da célula em questão. As células levam em conta a sua vizinhança durante os últimos 5 passos de tempo, ou seja, a soma na Equação (2.1) toma em conta os últimos 5 passos de $x_j(t)$ (como as células se movimentam aleatoriamente, isto é equivalente a considerar uma vizinhança maior para a interação entre as células). Contudo, a razão para usarmos este fator 5 é puramente de comodidade computacional e nós acreditamos que não tem efeito notável nos resultados obtidos. Se durante esse intervalo de tempo a célula não se duplicou (o valor da soma não alcançou o valor h_{min}) ela perde a

memória (a variável que soma sobre a Equação (1) torna-se nula). O mesmo acontece se, durante a contagem, o valor do campo ultrapassa o valor h_{max} . As células são inicialmente colocadas em uma lista de computador. Se uma célula é eliminada (em breve veremos como é implementado isto) a lista é reduzida em uma célula e se uma célula se reproduz, a cópia é colocada imediatamente antes da original e é considerada pela primeira vez só no próximo passo através do sistema. Uma vez que a lista é percorrida completamente, começamos pelo primeiro elemento de novo.

Antes de apresentar os resultados das simulações devemos fazer alguns comentários gerais. O tempo de vida das células, ou seu momento de morte, pode ser implementado em diferentes formas: podemos eliminar uma célula com probabilidade d cada vez que exploramos para reproduzir ou podemos dar um tempo de vida fixo que não precisa ser igual para todas as células (esta última variante foi usada em [44] e as simulações sempre tenderam ao estado morto: sem células). Aqui apresentamos a primeira variante por ser mais realista e ao mesmo tempo por ser mais simples de implementar computacionalmente. Preferimos trabalhar também com uma probabilidade de morte devido à semelhança que pode ser estabelecida entre d para sistemas imunológicos e a temperatura para sistemas magnéticos. Ambas tendem a desorganizar o sistema (como ficará claro mais tarde). Outra analogia importante que podemos fazer é que, se em algum momento existem células se reproduzindo, podemos usar (seguindo o Magnetismo) a palavra magnetização (ou atividade, como em alguns trabalhos prévios). Haverá uma magnetização se existirem algumas células e não haverá magnetização se todas as populações de células forem zero. A prova para a morte das células é feita antes da tentativa de movimentação destas. Note

que o nosso modelo não considera supressão (isto é, não consideramos nenhum mecanismo para diminuir alguma população de células como consequência, exclusivamente, do número de células em outras populações). A medula óssea provê continuamente novas células B ao fluxo sanguíneo. Nós representamos este fato adicionando continuamente células novas ao nosso sistema. Nos casos em que isto foi implementado, criamos um número fixo de células novas ao final de cada passo através do sistema.

2.3 Resultados

Do ponto de vista computacional, as populações de células ou clones são estruturas dinâmicas (podemos agregar ou retirar células) e conseqüentemente todos os programas foram implementados em *pointers* (alocação dinâmica de memória. Isto tem a vantagem de não precisarmos reservar, antes de rodar o programa, a memória que será utilizada: o programa usa em cada momento apenas e justamente aquela de que precisa. Também tem algumas implicações na velocidade de execução dos programas. Finalmente tem a desvantagem de que não podemos estimar o tamanho da memória máxima que o programa possa vir a precisar durante a execução e, se não são tomadas algumas precauções, poderão acontecer acidentes de memória.

Todas as simulações começaram com 180 células igualmente distribuídas em um espaço de formas unidimensional do tipo mostrado na Figura 2.1 (18 tipos de células em um anel) e distribuídas aleatoriamente em um espaço bidimensional (uma rede toroidal 20×20). Chamando, como antes, D_r à dimensão do espaço real e D_s à dimensão do espaço

das formas, nosso caso corresponde a $D_r = 2$ e $D_s = 1$. Um modelo mais realista resultará de usar $D_r = 3$ e $D_s > 1$. Nas simulações usamos:

$$G_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se a célula } i \text{ é do tipo exatamente complementar do tipo de célula } j \text{ ou é} \\ & \text{um dos dois primeiros vizinhos do tipo exatamente complementar} \\ & \text{no espaço das formas} \\ 0, & \text{em qualquer outro caso} \end{cases}$$

e

$$F_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se as células } i \text{ e } j \text{ estão na mesma posição} \\ & \text{ou em posições primeiras vizinhas no espaço real} \\ 0, & \text{em qualquer outro caso} \end{cases}$$

Portanto, no espaço das formas uma célula sente apenas o campo produzido pelas células em um dos três tipos opostos pelo diâmetro ao dela (ver Figura 2.1) enquanto no espaço real sente o campo produzido pelas células na sua própria posição ou em posições vizinhas. Nós numeramos as posições no espaço das formas de 0 a 17 e no espaço real de 0 a 19 em cada uma das duas dimensões. Lembremos que estamos usando condições de fronteira periódicas em ambos os espaços. Foram realizadas dois tipos de simulações:

primeiro sem geração “espontânea” de novas células e segundo com geração. Esta geração “espontânea” representa a entrada contínua de novas células (que não são produto da reprodução das previamente existentes) ao fluxo sanguíneo e não tem nenhuma conexão com a teoria que esteve em voga no século passado. Apresentamos primeiro os resultados sem geração “espontânea”.

O sistema imunológico (e também nosso modelo, devido ao grande número de parâmetros a serem controlados) é um sistema extremamente complexo e para simplificar um pouco a discussão ilustramos os resultados escolhendo $h_{max} - h_{min} = 3$. Estudamos, seguindo as linhas da referência [32] a dependência do estado final com a probabilidade de morte d e com a posição do ponto médio da janela. Obviamente os resultados quantitativos dependerão fortemente dos valores h_{max} , h_{min} e da posição da janela mas temos algumas conclusões gerais a serem extraídas da análise qualitativa. Comentaremos também os resultados obtidos para outros valores da janela. É observado que existe uma probabilidade d_c além da qual obtemos uma magnetização zero após um tempo suficientemente longo. Para probabilidades menores que d_c sempre existe uma magnetização, isto é, sempre existem algumas células no sistema, independentemente do intervalo de tempo transcorrido. A modo de ilustração, nas Figuras 2.2a e 2.2b mostra-se a dependência de diferentes populações com o tempo para $d > d_c$ e para $d < d_c$ respectivamente. Na Figura 2.2a todas as populações desaparecem. Na Figura 2.2b as populações alternadamente (e aleatoriamente como ficou claro de muitas simulações) atingem máximos (em geral de alturas diferentes) e logo depois descem até o nível das outras populações para reaparecer depois e assim por diante.

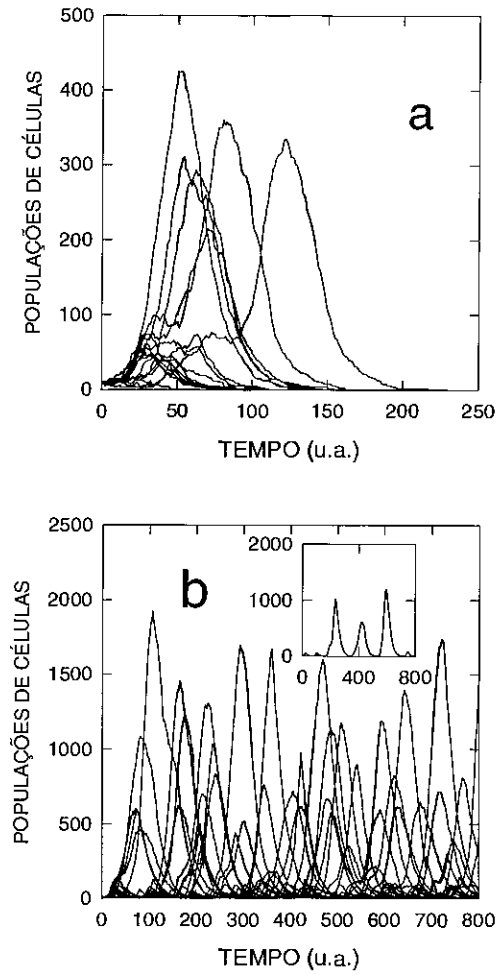


Figura 2.2: Dependência temporal das 18 populações de tipos de células para: a) $d = 0.07 > d_c$ e b) $d = 0.05 < d_c$. Em b) o detalhe mostra o comportamento típico de uma população individual (ver texto). Em ambos os casos $h_{\max} = 6$ e $h_{\min} = 3$.

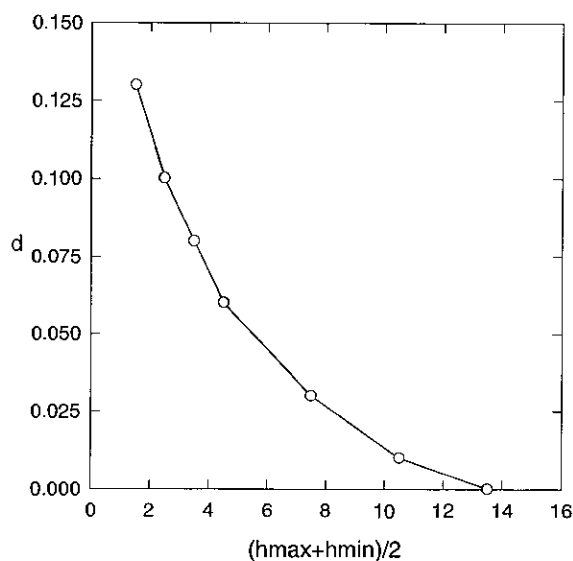


Figura 2.3: Curva representando a linha crítica “ d versus posição do ponto médio da janela” para uma largura da janela = 3.

A Figura 2.3 mostra o gráfico da probabilidade de morte crítica d_c em função da posição do ponto médio da janela (de largura 3). Acima da curva foram obtidos estados finais de magnetização zero e, por baixo dela, uma magnetização não zero foi obtida sempre. Definindo uma distância mínima desde a origem de coordenadas até a curva (ver Figura 2.3) obtivemos que, quanto maior a largura da janela, mais a curva da Figura 2.3 se afasta da origem, enquanto que, para menores larguras de janela, se aproxima. Em particular, quando a janela é zero, a curva coincide com os eixos coordenados.

A geração “espontânea” de células atua como um campo conjugado da magnetização, ela destrói a transição de fase que acontece quando $d = d_c$. Nunca haverá magnetização zero e o estado final agora dependerá da largura da janela, de sua posição,

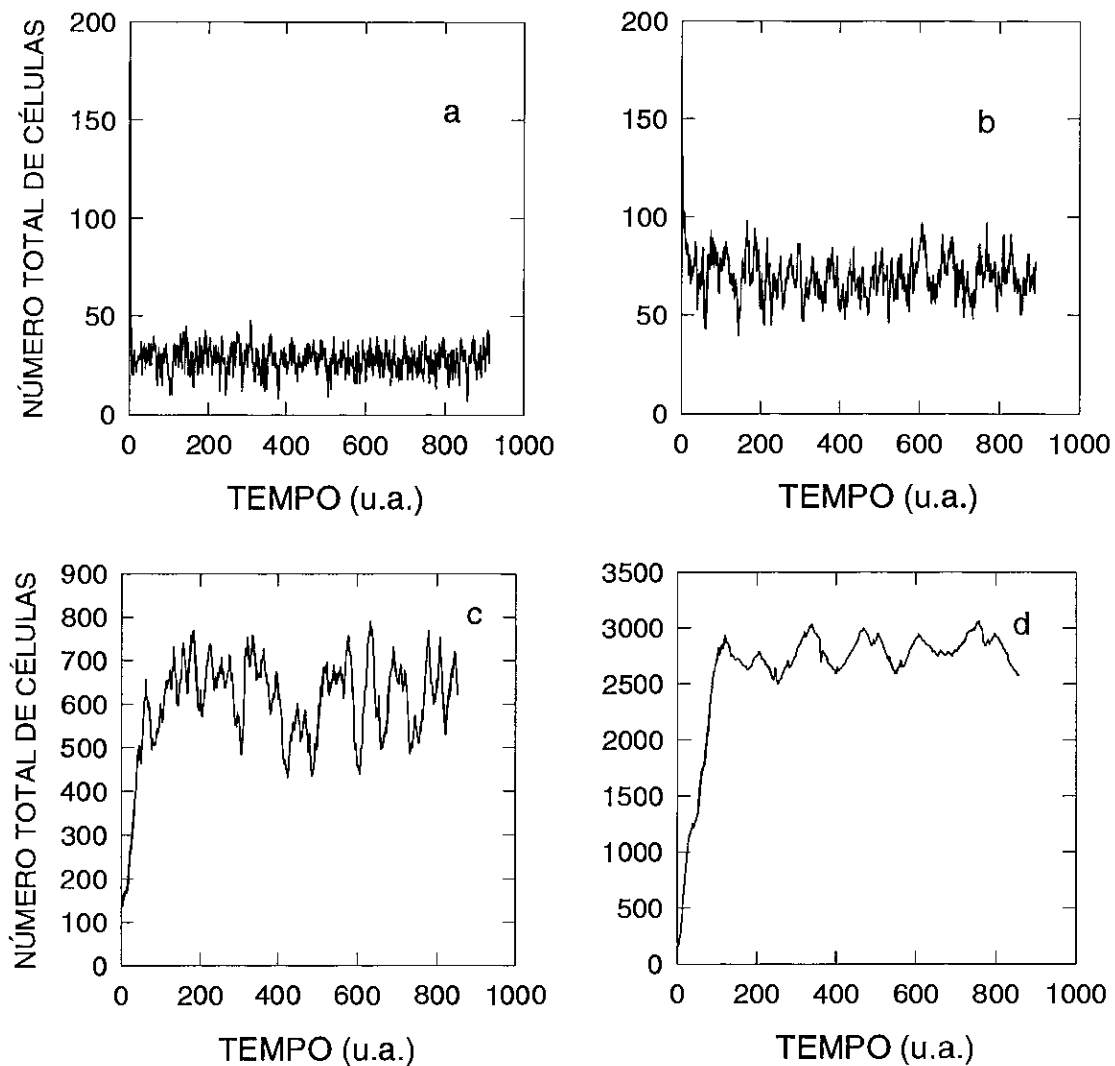


Figura 2.4: Dependência temporal do número total de células, com a largura da janela dada por $h_{\max} = 6$ e $h_{\min} = 3$, com geração “espontânea” de novas células (ver texto) e com (a) $d = 0.3 (\sim 2)$; (b) $d = 0.2 (\sim 5)$; (c) $d = 0.15 (\sim 40)$ e (d) $d = 0.1 (\sim 150)$. O número entre parêntesis representa o número de células por clone no estado estacionário (ver texto).

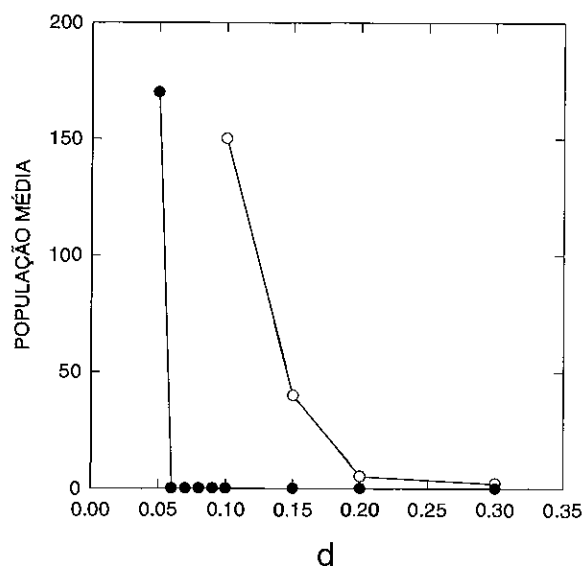


Figura 2.5: Dependência da população média por clone contra d para a janela entre 3 e 6 e com geração “espontânea” (círculos vazios). Também é mostrada a dependência para o caso sem geração “espontânea” (círculos cheios).

da probabilidade de morte e da velocidade de geração espontânea.

Em todas as simulações nós impomos condições iniciais idênticas às do caso sem geração “espontânea” mas, agora em cada passo através do sistema agregamos 20 células distribuídas aleatoriamente nos espaços real e de formas. Isto representa na média, aproximadamente uma célula criada por clone e por passo de tempo. Como antes, apresentamos os resultados para um único par de valores $h_{max} = 6$ e $h_{min} = 3$. Na Figura 2.4 são mostrados os resultados para $d = 0.3; 0.2; 0.15$ e 0.1 . As populações médias por clone no estado estacionário são aproximadamente 2, 5, 40 e 150 respectivamente.

A Figura 2.5 mostra a dependência da população média por clone no estado es-

tacionário com a probabilidade de morte. Podemos tentar uma classificação dos estados estacionários comparando a população média por clone com a velocidade com que são criadas células “espontaneamente”. Para $d = 0.3$ e 0.2 as populações permanecem em valores da ordem do número de células agregadas por clone e por passo de tempo (isto é, um). Para $d = 0.15$ as populações são uma ou duas ordens maiores que a velocidade de geração e finalmente para $d = 0.1$ são três ordens maiores. Na prática existe um desvio médio quadrático de aproximadamente 10% do valor das populações no estado estacionário. O tempo necessário para atingir o estado estacionário muda com a probabilidade de morte: ele aumenta enquanto d diminui como pode ser inferido da Figura 2.4. O tempo de execução do programa em um PC 66Mhz varia de perto de um minuto para a Figura 2.4b até aproximadamente 40 horas na Figura 2.4d.

Finalmente e seguindo os autores das referências [25, 32] procuramos a formação de padrões no espaço das formas para o nosso modelo. Na Figura 2.6 mostramos a população em cada tipo de célula para diferentes tempos. Em nossas simulações não observamos as correlações mostradas na Figura 1 da referência [31] (onde foi achada uma simetria quase perfeita entre regiões de alta e baixa população para um autômato celular bidimensional) nem aquela exibida na Figura 4 da referência [25] (para uma simulação por equações diferenciais de um espaço de formas unidimensional). Em ambos os casos cada população é um “negativo” da sua recíproca. Os nossos resultados são de fato mais parecidos com os da referência [25] porque, mesmo sem uma correlação direta do tipo “uma população-sua recíproca” existe alguma correlação global no sentido de que, por exemplo, enquanto as populações dos tipos 6 a 15 na Figura 2.6 são altas, as populações dos tipos 1 a 5 e 16 a 18

(as recíprocas das populações da 6 a 15 no nosso modelo) são baixas. Na referência [25] os autores obtiveram mais que duas regiões devido ao fato de usarem um número maior de tipos de células que em nosso trabalho (em princípio infinito, por usarem um espaço de formas contínuo). Então, como na referência [25] podemos dizer que as interações no espaço das formas tem lugar entre *clusters* de clones e não entre clones isolados.

A utilização de um espaço real debilita as correlações entre populações recíprocas no espaço das formas e qualquer outra correlação deve ser procurada no primeiro. Nós estudamos isto em dois casos. No primeiro, pretendendo simular uma infecção localizada, nós fixamos arbitrariamente três populações vizinhas (vizinhas no espaço das formas) em uma região do espaço real e também no tempo (ver Figura 2.7a), nós estudamos então a evolução temporal da população sensível a essas três, no espaço real. Os resultados são apresentados na Figura 2.7. Nós mostramos na Figura 2.7a a distribuição de células dos tipos 4, 5 e 6 (que permanecem fixas ao longo da simulação e que chamamos no que segue *estimulantes*) e na Figura 2.7b a distribuição inicial no espaço real das células do tipo 14 (que chamaremos *estimuladas*). A escolha do quadrado central preto na Figura 2.7a não é importante pois trabalhamos com condições de fronteira periódicas. As Figuras 2.7c e 2.7d mostram as configurações das células do tipo 14 após 50 e 150 passos de tempo, respectivamente. É óbvio que a população estimulada mantém os valores maiores de densidade de células na vizinhança da região onde as células estimulantes se encontram. Não obstante, as primeiras não apresentam exatamente a distribuição das segundas (o quadrado central) mesmo estando estas congeladas artificialmente. Assim, a semelhança entre os padrões das células estimuladas e estimulantes em simulações onde é permitida a

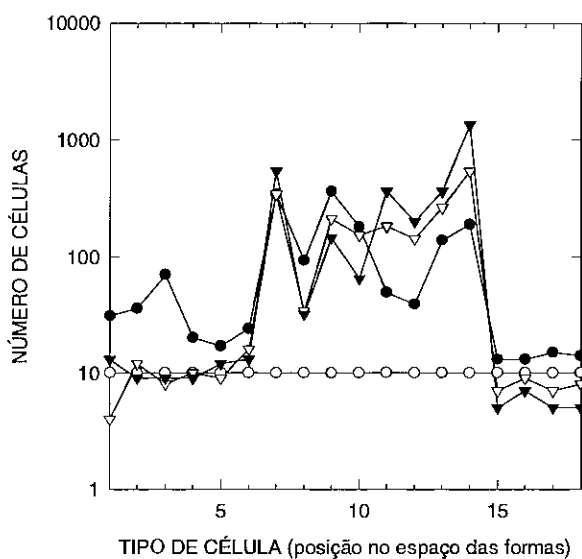


Figura 2.6: *Distribuição de células no espaço das formas para quatro tempos diferentes. Os dados correspondem à Figura 2.4d. Círculos vazios $t = 0$, círculos cheios $t = 50$, triângulos vazios $t = 100$ e triângulos cheios $t = 150$.*

movimentação das estimulantes será menor ainda devido ao caráter rapidamente mutante da dinâmica de morte e nascimento.

Foram realizadas simulações mais longas e a maior população de células estimuladas permanece sempre na região “central” do espaço real, como esperado. As Figuras 2.7 são uma representação binária do número real de células nas simulações (ver legenda da figura).

No segundo caso, correspondente a uma infecção não localizada (por exemplo, septicemia), nós simplesmente seguimos o comportamento das células estimulantes (tipos 4, 5 e 6) e da estimulada (tipo 14) em uma simulação onde todos os tipos de células fos-

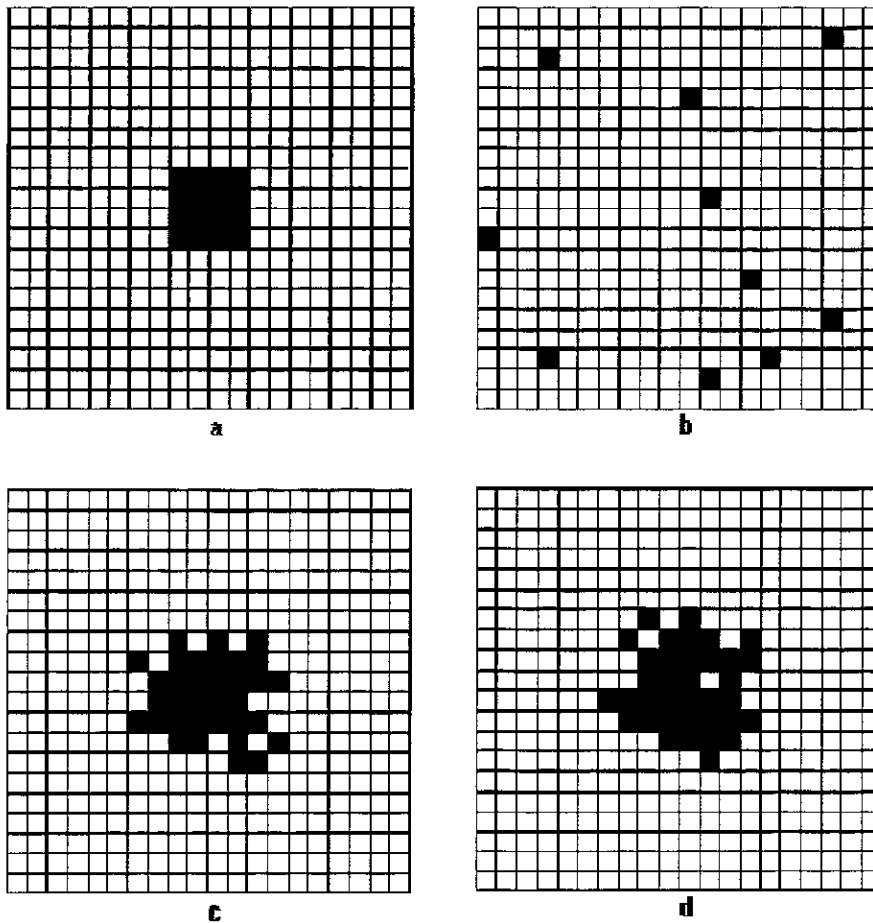


Figura 2.7: Distribuição de células no espaço real durante uma simulação com as populações 4, 5 e 6 congeladas (cada quadrado representa uma posição no espaço real 20×20 com condições de fronteira periódicas): a) populações 4, 5 e 6 (complementares da população 14) e $t = 0$; b), c) e d) população 14 e $t = 0, 50$ e 150 respectivamente. O desenho é, em todos os casos uma “tradução” binária da quantidade de células em cada ponto do espaço real; preto significa população alta e branco população baixa (nos casos (c) e (d) “alta” significa maior ou igual a 3 e “baixa” menor do que 3. Em (a) e (b) alta significa maior ou igual a 1 e baixa simplesmente zero).

sem livres para se movimentar. Então comparamos a formação de padrões de ambos os conjuntos de populações no tempo. A escolha do tipo 14 não é importante; o sistema é homogêneo no espaço das formas (todas as populações são equivalentes, ao menos no início de cada simulação). Nós tomamos simplesmente uma simulação representativa, que permitisse ilustrar claramente o comportamento do sistema, ou seja, uma simulação onde a população estimulada permaneceu alta pelo menos durante o tempo que durou a simulação. A Figura 2.8 mostra os resultados. Como esperado, os padrões não são tão similares, ao longo do tempo, quanto no caso anterior. As regiões de maior densidade de células estimuladas “seguem” lentamente as células estimulantes. Existem sempre regiões onde achamos células estimulantes (certamente criadas nos últimos passos antes da “fotografia” mostrada) e onde a densidade de células estimuladas ainda é baixa. Existem também regiões, nas quais achamos apenas células estimuladas; as estimulantes destas regiões foram certamente eliminadas nos últimos passos de tempo (uma vez em valores altos, a população local precisa de um tempo de relaxação para voltar a valores baixos). A Figura 2.8 é, também, uma representação binária do número real de células nas simulações (ver legenda da figura). Comparando os números selecionados para representar valores altos e baixos de população nas Figuras 2.7 e 2.8, achamos uma diferença que é consequência do caráter congelado das populações estimulantes na Figura 2.7, que permite que as estimuladas alcancem valores maiores.

O uso de um espaço real faz com que o sistema seja mais robusto no sentido de que, ao longo do tempo, sempre haverá uma reação imune. Este comportamento é contrário ao observado em sistemas magnéticos onde, quanto maior fôr a distância de interação,

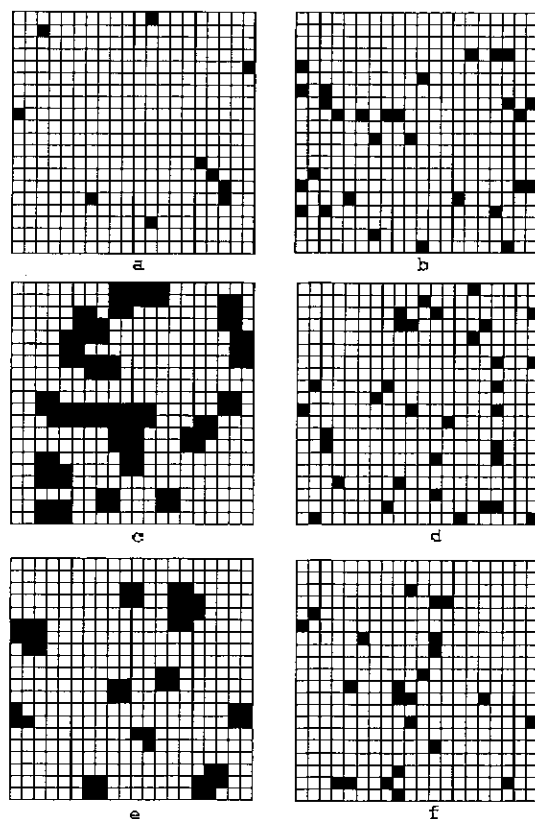


Figura 2.8: *Distribuição de células no espaço real durante uma simulação real (cada quadrado representa, como na Figura 2.7, uma posição no espaço real 20×20 com condições de fronteira periódicas): a), c) e e) população 14 e $t = 0, 50$ e 150 respectivamente; b), d) e f) populações 4, 5 e 6 (recíprocas da população 14) em $t = 0, 50$ e 150 respectivamente. O desenho é, em todos os casos uma “tradução” binária da quantidade de células em cada ponto do espaço real; preto significa população alta e branco população baixa (nos casos (c) e (e) “alta” significa maior ou igual a 9 e “baixa” menor do que 9. Em (a), (b), (d) e (f) alta significa maior ou igual a 1 e baixa simplesmente zero).*

mais favorecida é a ordem. O fato de cada célula poder sentir apenas umas poucas outras (as vizinhas no espaço real) pode ser mais favorável à reprodução das células do que conseguirem sentir todo o sistema (como nas aproximações de campo médio) devido à existência da regra da janela.

2.4 Conclusões

Das simulações sem geração espontânea de células pode ser concluído que o sistema sobreviveria, mesmo em ausência de medula óssea, se a probabilidade de morte fosse baixa o suficiente, isto é, se as células vivessem o suficiente. Isto é verdade para as nossas supercélulas mas certamente não é o caso para sistemas imunológicos reais.

A adição da geração espontânea de células faz com que o comportamento do sistema seja mais independente do tempo de vida das células. Sempre haverá uma resposta imunológica. Nos casos com geração espontânea (para todo d) e sem geração espontânea (para $d < d_c$) o sistema explora um largo intervalo de valores de população e de maneira alguma podemos dizer que as populações são estáveis. Isto está em contradição aparente com alguns resultados de simulações de campo médio com equações diferenciais onde uma vez que uma população atinge um atrator, permanece nesse estado para sempre. Nós achamos que a consideração de um espaço real pode nos prover com aspectos dos sistemas imunológicos novos e interessantes, especialmente o caráter fortemente flutuante das populações de células no estado estacionário e o debilitamento das correlações entre populações no espaço das formas, como conseqüência da manutenção das populações no

espaço real. Este tipo de estudo é claramente mais próximo a sistemas reais que os de campo médio e em geral contém estes últimos como casos particulares. A consideração de um espaço real tem a desvantagem de ser um algoritmo grandemente consumidor de tempo e memória. Mas se trabalharmos com uma vizinhança pequena sempre é possível tomar algumas medidas (uma lista de vizinhos, por exemplo) para poupar tempo na execução dos programas. É bom frisar que no seu trabalho original, Jerne não deu muita importância ao espaço real, justificado pelo fato de que o sangue e outros líquidos no corpo fluem muito rapidamente. De fato, o tempo em que o sangue flui através do corpo todo é aproximadamente 0.5 horas e o tempo de desenvolvimento de uma resposta imunológica típica é de $\sim 1 - 2$ semanas. Isto justifica o uso feito de aproximações do tipo campo médio.

Um aspecto novo, e também interessante, deste tipo de simulação é a possibilidade de estudos sobre a localização da resposta imunológica (por exemplo concentração de anticorpos) no corpo, diferenciando uma infecção local (por exemplo, um abscesso dentário) de uma infecção global (septicemia, por exemplo). Nosso trabalho foi dirigido fundamentalmente à introdução do modelo na literatura e foi limitado a um número pequeno de casos e de tamanhos de sistemas. Será interessante estender o estudo a sistemas com mais de um compartimento, em dimensões maiores do espaço das formas e introduzindo supressão. Um tratamento alternativo e que precisa de um esforço computacional bem menor (em tempo de máquina) é apresentado na seção Discussão e Perspectivas.

Capítulo 3

A Sensibilidade às Condições Iniciais de um Modelo para uma Ecologia de Pássaros e a Estatística Generalizada: Não-extensividade

3.1 Introdução

Tem-se sabido por muitos anos [46, 47, 48] que a mecânica estatística usual falha ao tentar descrever alguns sistemas patológicos como aqueles com interações de longo alcance, com memória microscópica de longo alcance, com condições de fronteira fractais no espaço-tempo, e outros. Para discutir esse tipo de sistemas Tsallis propôs [49, 50] uma termoestatística baseada na seguinte forma entrópica generalizada:

$$S_q = k \frac{1 - \sum_{i=1}^W p_i^q}{q - 1} \quad (3.1)$$

onde W é o número total de configurações, $\{p_i\}$ são as probabilidades associadas, k é alguma constante positiva e $q \in \mathbb{R}$ é o índice que permite a generalização. É facilmente verificado que, no limite $q \rightarrow 1$, a Equação (3.1) se reduz (usando $p_i^{q-1} \sim 1 + (q-1) \ln p_i$) à bem conhecida expressão:

$$S_1 = -k_B \sum_{i=1}^W p_i \ln p_i. \quad (3.2)$$

Mencionemos que, se considerarmos um sistema composto por dois sub-sistemas independentes A e B (no sentido de que as probabilidades compostas fatorizam nas de A e B), verificamos facilmente que $S_q(A+B) = S_q(A) + S_q(B) + (1-q) S_q(A) S_q(B)$, que claramente exhibe não extensividade se $q \neq 1$.

A generalização tem sido aplicada a uma ampla variedade de situações físicas que incluem sistemas auto-gravitantes [51, 52] turbulência em um plasma puro de elétrons [52], resposta linear dinâmica para sistemas não extensivos [53], difusão anômala de tipo Lévy [54, 55, 56, 57, 58] e correlacionada [59, 60, 61, 62], o problema dos neutrinos solares [63, 64], cosmologia [65], fluidos e sistemas magnéticos com interação de longo alcance [66, 67, 68, 69], técnicas de otimização [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77]. Também foi aplicada para obter a melhor aproximação teórica ao calor específico do ${}^4\text{He}$ [78] em um certo intervalo de temperaturas.

Tem sido sugerido [79, 80] que este formalismo possa estar conectado à sensibilidade

às condições iniciais de sistemas dinâmicos não lineares. Mais precisamente, a análise numérica de mapas do tipo logístico e do modelo de Bak e Sneppen para evolução biológica tem mostrado que, sempre que quantidades como o expoente de Lyapunov se anulam (por exemplo, na entrada ao caos), a sensibilidade às condições iniciais normal, do tipo exponencial, cede frequentemente seu lugar a uma dependência mais fraca do tipo lei de potência. Além disto, foi mostrado [79] que o expoente crítico associado é $1/(1-q)$ (isto é, se $t \rightarrow \infty$, $\lim_{\Delta x(0) \rightarrow 0} \frac{\Delta x(t)}{\Delta x(0)} \propto t^{1/(1-q)}$ para mapas não lineares em $d = 1$), o qual nos provê com o valor de q . Também foi possível obter para o mapa logístico e para q arbitrário, a conexão de Pesin entre a entropia de Kolmogorov-Sinai e o expoente de Lyapunov.

Neste capítulo mostramos como se aplicam as ideias de não extensividade ao jogo de imitação de Suzuki e Kaneko [81]. Após um transiente este sistema tende, espontaneamente, para um estado crítico localizado na borda entre caos e janelas periódicas, isto é, em regiões onde o expoente de Lyapunov dos mapas individuais, é próximo de zero. Na literatura, este estado estacionário é chamado de *caos intermitente* ou *fracamente caótico*.

3.2 Sensibilidade às condições iniciais

A criticalidade auto-organizada é um fenômeno extremamente interessante e bastante abundante. De fato, ela é observada em uma ampla variedade de sistemas físicos e não físicos que incluem pilhas de areia, terremotos e, possivelmente, certos fenômenos no cérebro, entre outros (ver Capítulo 3 desta tese). A criticalidade auto-organizada tem sido observada também no modelo introduzido por Suzuki e Kaneko [81], que propuseram

um conjunto de mapas logísticos acoplados, para representar os "jogos" de imitação de canto, que constituem a base da batalha pela defesa de territórios em várias espécies de pássaros. A utilização de mapas logísticos acoplados já tem se demonstrado útil em outras áreas, especificamente, na modelagem de arranjos de junções Josephson [82]. Para um tratamento fenomenológico destas ver [83, 84, 85, 86]. O modelo de Suzuki e Kaneko descreve exitosamente várias características biologicamente relevantes.

A evolução de espécies em sistemas mutuamente interagentes é também, um problema de interesse para a Física Estatística. A determinação do estado ao qual tende o sistema, assim como a caracterização desse estado, exige de uma análise complicada que envolve o balanceamento de vários fatores, tais como custos de adotar uma dada estratégia e ganhos por adotá-la.

Uma das caracterizações mais recentes para descrever este tipo de sistema é o de "tendência para o limiar do caos". Este conceito, que tem sido utilizado em vários formalismos [87], não tinha aparecido, no sentido exato da teoria de Sistemas Dinâmicos, até a publicação do modelo de Suzuki e Kaneko. O modelo foi motivado pela complexidade observada no canto dos pássaros. É sabido que um pássaro com um canto complexo defende melhor seu território [88]. A razão pela qual o canto tende a se tornar mais e mais complexo é desconhecida mas existe a hipótese de que esteja motivada pelo fato de que um canto complexo de um simples pássaro possa ser confundido com um bando deles.

Existem também algumas observações [88] de que os pássaros tentam se imitar os uns aos outros para defender seus territórios.

Combinando estas duas observações segue-se que os pássaros estabelecem bata-

lhas, através dos seus cantos, para defender seus territórios, imitando-se mutuamente. O pássaro que imitar melhor os outros poderá invadir seus territórios à procura de comida tendo, assim, uma certa vantagem para sobreviver. Como um canto complexo é difícil de imitar, devemos esperar a evolução para um canto cada vez mais complexo. Apesar de não existir evidência experimental direta desse quadro, o conceito de jogos de imitação mútua merece, por si mesmo, nossa atenção por se tratar de um problema novo na Teoria de Jogos e porque pode servir como uma ferramenta geral no estudo da evolução de sistemas complexos.

No jogo de imitação se assume que os cantos de um pássaro são gerados por um mapa não linear. Os pássaros “jogam” se imitando mutuamente. Se assume também, que o ganhador de um jogo é favorecido para sobreviver, e isto é levado em conta na dinâmica populacional substituindo os perdedores com ganhadores. Neste último passo normalmente é introduzido algum erro mutacional.

Contudo, a sensibilidade do modelo de Suzuki e Kaneko às condições iniciais nunca foi estudada. Esta propriedade que caracteriza essencialmente o comportamento caótico, é estudada aqui quantitativamente [89]. Para isto, nós usamos o fato dela estar possivelmente relacionada à não extensividade termoestatística no sentido que descrevemos na Introdução deste capítulo.

3.2.1 Jogos de Imitação

Nós usamos, para os jogos de imitação, mapas logísticos

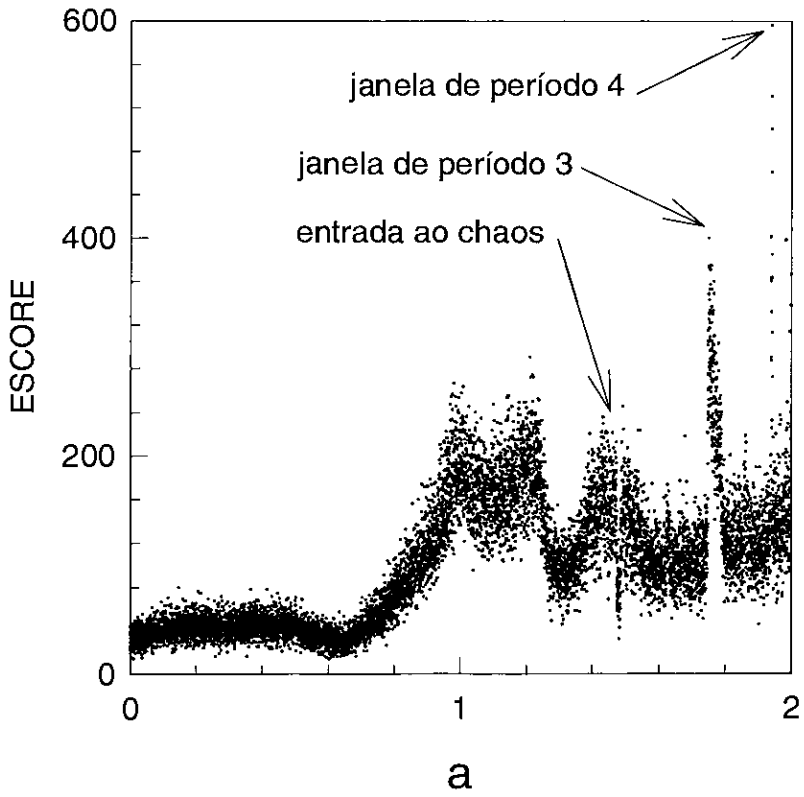


Figura 3.1: *Escore como função do parâmetro logístico dos mapas.*

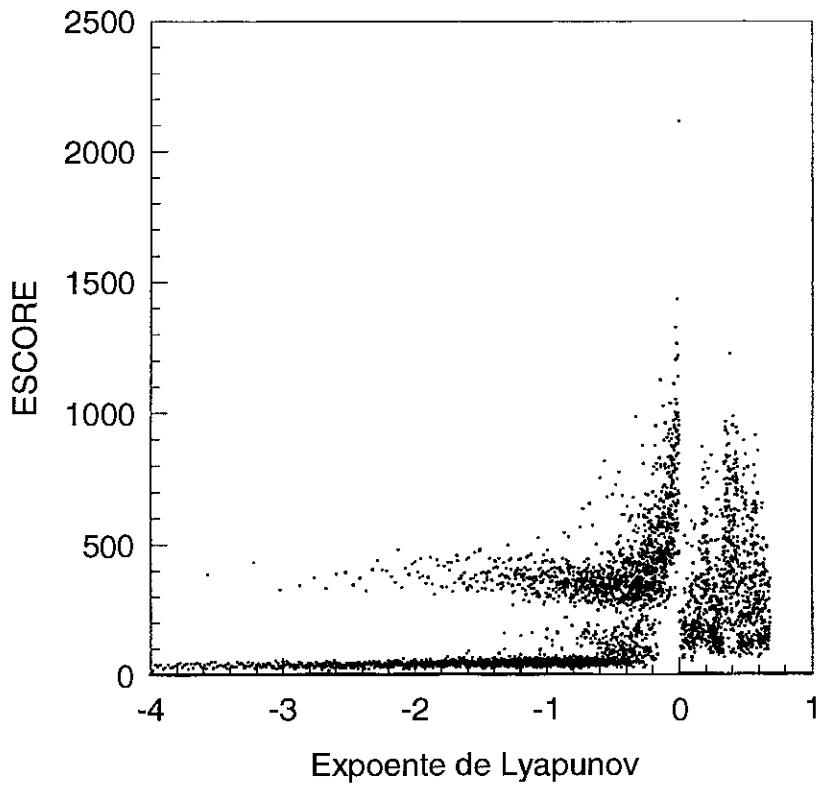


Figura 3.2: *Score como função do expoente de Lyapunov.*

$$x_{n+1}(i) = 1 - a(i) x_n^2(i) \quad (3.3)$$

que realizam os jogos de imitação por pares (i, j) ; $(x_n(i) \in [-1, 1]; a(i) \in [0, 2]; i = 1, 2, \dots, N)$. Explicamos agora a seqüência de passos que definem um jogo de imitação entre dois mapas ou pássaros: Inicialmente, cada mapa começa com valores aleatórios em ambos $x_0(i)$ e $a(i)$, e repete a sua dinâmica durante um tempo T_{rel} (onde *rel* quer dizer, relaxação) longo o suficiente como para atingir seu atrator individual. Então, durante um tempo T_{imi} (*imi* quer dizer imitação), o mapa i -ésimo modifica a sua dinâmica (imita) com uma retroalimentação do mapa j -ésimo (descrevemos um pouco mais tarde como é feita a eleição do mapa j)

$$x_{n+1}(i) = 1 - a(i) [(1 - \epsilon(i)) x_n(i) + \epsilon(i) x_n(j)]^2 \quad (3.4)$$

onde os $\{\epsilon(i)\}$ são os parâmetros (números aleatórios distribuídos uniformemente entre 0 e 1, determinados definitivamente) que caracterizam quão forte é a imitação. Após esse intervalo, o i -ésimo mapa retorna à sua própria dinâmica (ou seja, retorna à equação 3, começando com o seu valor atual) durante um período T_D . Ao longo desse tempo uma quantidade $D(i, j)$ que mede a distância entre os valores produzidos pela imitação, $\{x_n(i)\}$, e os originais $\{x_n(j)\}$ é calculada:

$$D(i, j) = \sum_{n=T_{rel}+T_{imi}+1}^{T_{rel}+T_{imi}+T_D} |x_n(i) - x_n(j)|^2. \quad (3.5)$$

Nós adotamos, seguindo [81], $T_{rel} = T_{imi} = T_D = 30$.

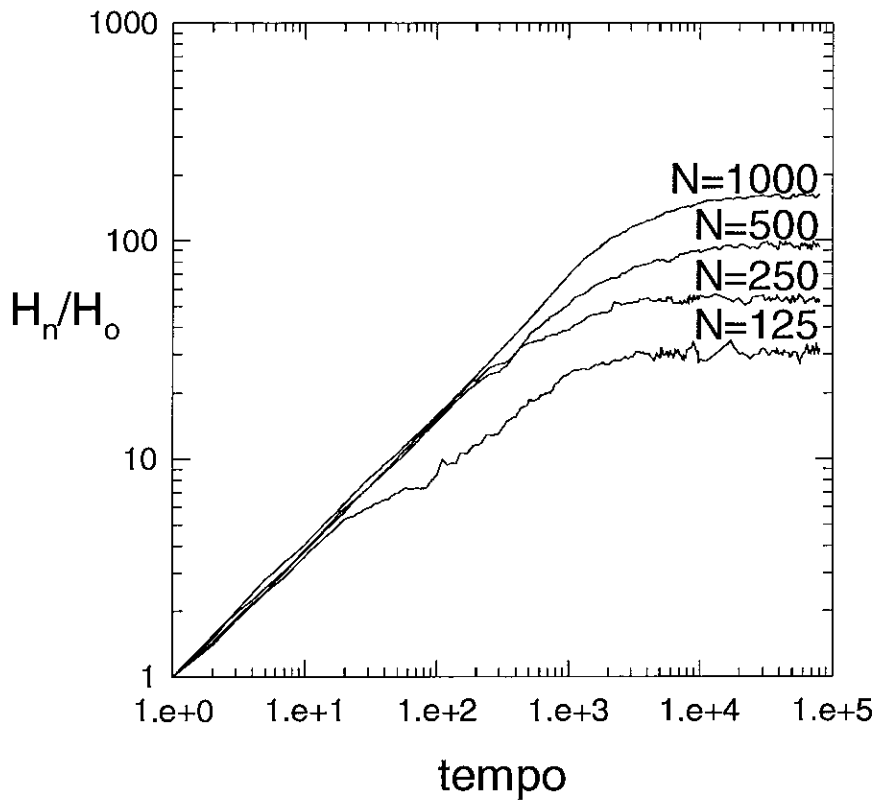


Figura 3.3: Dependência da distância de Hamming com o tempo.

Invertendo o papel dos dois mapas e repetindo o mesmo procedimento, a quantidade $D(j, i)$ também é calculada. Se $D(i, j) < D(j, i)$ então diremos que o mapa i -ésimo imita melhor o mapa j -ésimo, e o mapa i -ésimo ganha. Ganhar significa que o parâmetro $a(j)$ é substituído por um outro na vizinhança de $a(i)$, mais precisamente, por $a(i) + \delta$, onde δ é um número aleatório pequeno representando uma possibilidade de mutação. Seguindo [81] δ é extraído de uma distribuição lorentziana $P(\delta) = \mu / (\mu^2 + \delta^2)$ com $\mu = 0.001$. Se $D(i, j) > D(j, i)$ o ganhador agora é o mapa j -ésimo e procedemos como antes, isto é, mudamos os parâmetros do i -ésimo mapa. Não usamos distribuições aleatórias homogêneas para determinar δ porque, como notado em [81] e confirmado por nós, isto leva a parâmetros $\{a\}$ que ficam presos em uma região intermediária (o parâmetro a de cada mapa permanece congelado na vizinhança do valor $a = 1$) sem nenhum significado particular. Não foram feitas variações na distribuição dos parâmetros ϵ porque, como notado por Suzuki e Kaneko [81] e confirmado nas nossa próprias simulações, essa distribuição é essencialmente “irrelevante”.

Com o objetivo de determinar os valores de a que ganham mais frequentemente, e seguindo as linhas de [81], nós definimos um escore para cada valor de a . Incrementamos em 1 o contador associado com o valor de a de um mapa vencedor e em 0 o contador correspondente a um perdedor. Na Figura 3.1, mostramos o escore como função de a . Notar a importância das janelas de ordem 3 e 4.

A Figura 3.2 mostra o escore em função do expoente de Lyapunov (λ). Notar agora a importância do valor 0. Lembremos que para um mapa logístico simples, $\lambda = 0$ corresponde precisamente a $q \neq 1$, isto é, a uma dependência da sensibilidade às condições

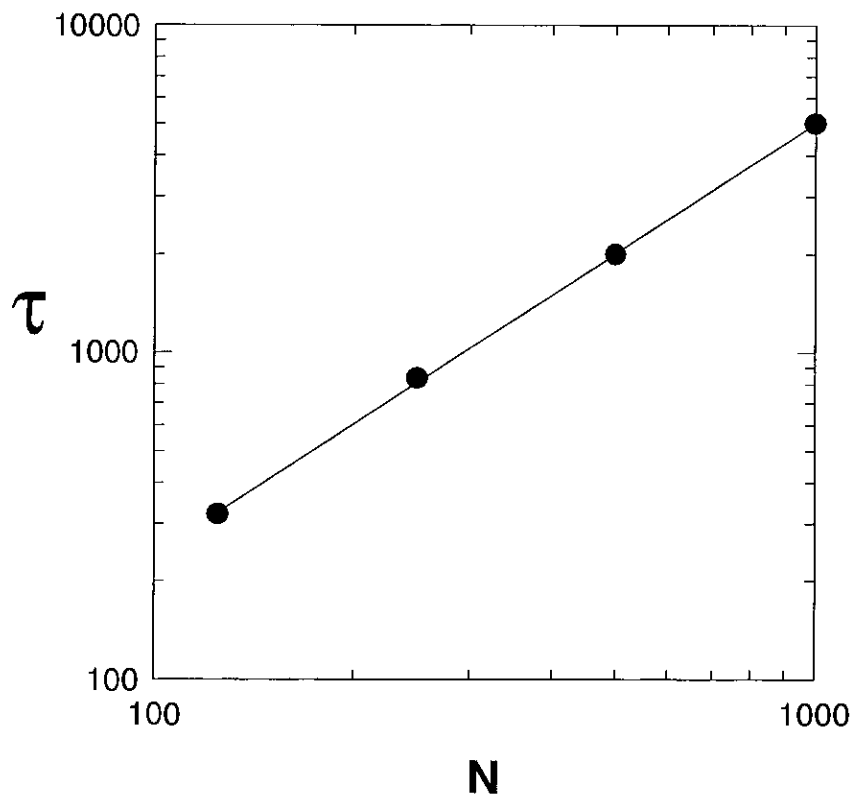


Figura 3.4: Dependência do tempo necessário para atingir o plateau (ver texto) com o tamanho do sistema, a inclinação define o expoente dinâmico z .

iniciais do tipo lei de potência (em lugar da tradicional exponencial).

3.2.2 Distância de Hamming

A distância de Hamming entre dois sistemas (o original e a sua réplica), de N mapas cada um, em qualquer instante n , é definida como:

$$H_n = \sum_{i=1}^N \frac{|a_n(i) - a'_n(i)|}{2N} \quad (3.6)$$

onde a linha representa a réplica. Notar que a distância de Hamming é calculada sobre os parâmetros $\{a\}$ dos mapas e não sobre o espaço de fase inteiro (que inclui as variáveis $\{x\}$) porque são as $\{a\}$ (e não as $\{x\}$) as que se auto-organizam. Em nossas simulações deixamos relaxar um sistema de N mapas ($N = 125, 250, 500, 1000$) e depois construímos uma réplica mudando aleatoriamente (em ± 0.001) os parâmetros $\{a\}$ de (tipicamente) 10 mapas escolhidos aleatoriamente. Após isto calculamos o dano inicial ou distância de Hamming H_0 . É claro que, para valores maiores de N e dado que, nós fixamos em 10 o número de mapas diferentes na réplica, a distância de Hamming tende a zero. Fazendo isto nos aproximamos numericamente à definição do expoente de Lyapunov que exige uma discrepância inicial quase nula entre as réplicas. Permitindo que tanto o sistema original quanto a réplica sigam a dinâmica descrita anteriormente, com sequências idênticas de números aleatórios (de acordo com o procedimento padrão de propagação de danos) calculamos a razão H_n/H_0 . Usamos como unidade de tempo (n é incrementado em 1) cada simples jogo entre dois pássaros. Na Figura 3.3 é mostrada, para o modelo de

campo médio (cada pássaro joga com todos os outros) a dependência temporal log-log, sobre 50 realizações, de H_n/H_0 , para vários tamanhos de sistemas. É uma característica geral que H_n/H_0 cresce com o tempo seguindo uma lei de potência (basicamente a mesma para todos os tamanhos) até um ponto que depende do tamanho. Após isto, um estado estacionário, representado na figura por um *plateau* é alcançado. A inclinação da primeira parte da curva é 0.59 ± 0.02 . dado que esse valor, de acordo com a conjectura feita por Tsallis e colaboradores, iguala $1/(1 - q)$, determinamos $q = -0.69 \pm 0.02$. Para a rede bi-dimensional quadrada (com as condições de fronteira periódicas) obtivemos $q = -0.39 \pm 0.02$. Esses valores podem ser comparados com os obtidos em outros modelos, especificamente o mapa logístico na transição ao caos ($q = 0.24$ [79]), o modelo de Bak e Sneppen para a evolução biológica ($q = -2.1$ [90]) e o modelo de pilha de arroz ($q = -0.12$ [91])

O expoente dinâmico z é usualmente definido através de $\tau \sim L^z$, onde $L = N^{(1/d)}$, d é a dimensão e τ é o tempo durante o qual o sistema se comporta dinamicamente. Mais precisamente, o tempo τ é definido como o tempo necessário para que o dano atinja seu valor estacionário exceto flutuações estatísticas. Assim τ é estimado como a interseção, na Figura 3.3, das duas retas definidas pelo estado estacionário tipo *plateau* e o regime de lei de potência. Foi calculado (ver Figura 3.4), que o expoente dinâmico z é 1.32 ± 0.01 . Para o caso bi-dimensional obtivemos $z = 1.12 \pm 0.02$. Esses valores podem ser comparados com aqueles obtidos no modelo de Bak e Sneppen ($z = 1.56$ [90]), o modelo de pilhas de arroz ($z = 1.3$ [91]) e o modelo quadrado de Ising ($z = 2.16$ [92]).

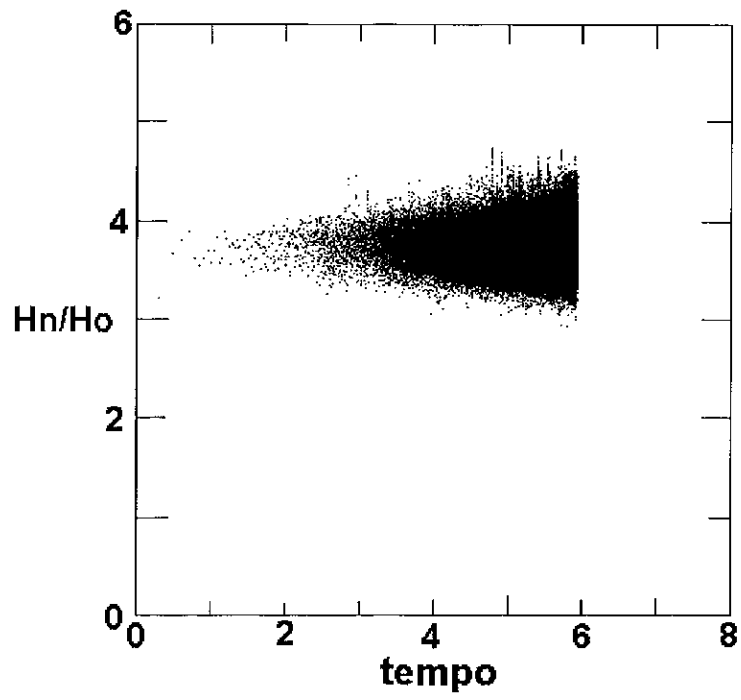


Figura 3.5: *Dependência da distância de Hamming calculada sobre os valores instantâneos dos mapas logísticos.*

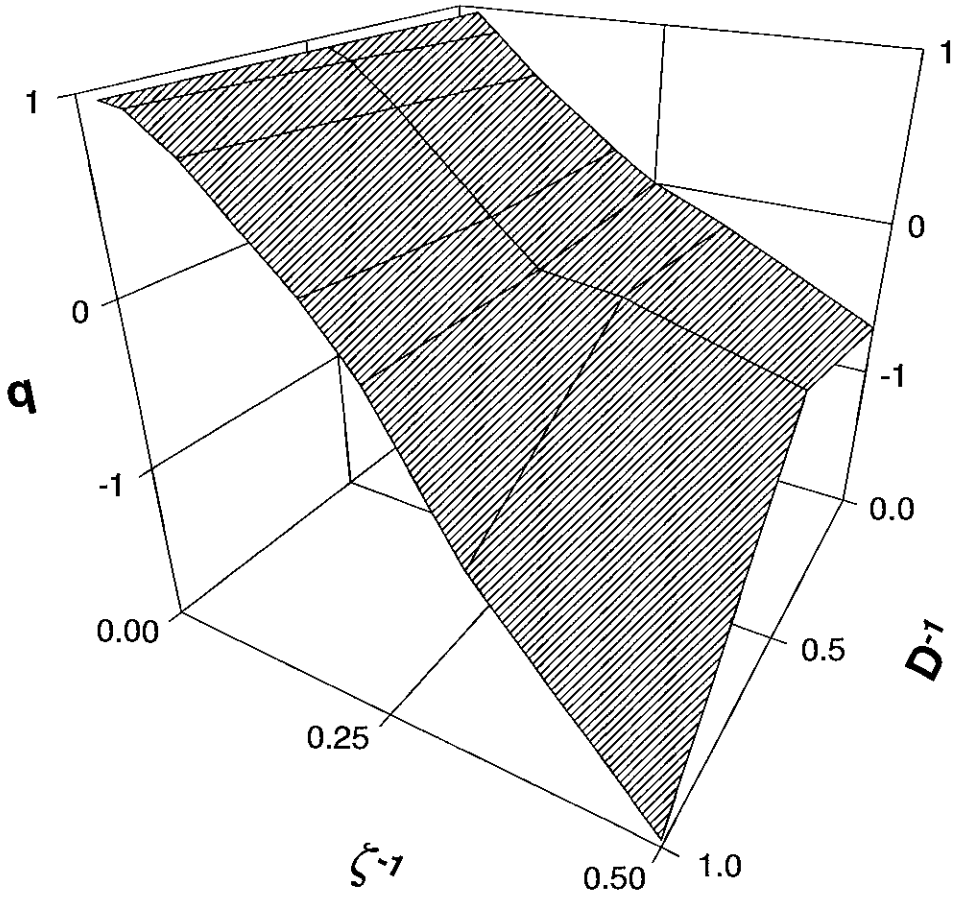


Figura 3.6: Dependência do valor do parâmetro q para mapas do tipo $x_{n+1} = 1 - a/x_n^\zeta$.

3.2.3 Conclusões

Em adição aos resultados acima, nós estudamos a sensibilidade às condições iniciais do conjunto de valores $\{x\}$. Após um transiente simples, um comportamento difussivo bastante trivial é observado (Figura 3.5), o que reafirma que, no presente problema, é no espaço das $\{a\}$ que os resultados não triviais são convenientemente revelados. Este resultado deveria se esperar dado que, são as a dos mapas, e não as x as que se auto-organizam.

Foi realizado também um estudo do valor de q em mapas de tipo logístico ($x_{n+1} = 1 - a|x_n|^\zeta$), com $\zeta = 1.5; 2; 3; 4; 5; 10$ e em dimensão $D = 1; 2; \infty$ (ver Figura 3.6). Quando ζ aumenta a “parte caótica” dos mapas (é óbvio, independente da dimensão D) se estreita e, por isto, o sistema aparece mais homogêneo. Em todos os casos q parece tender a 1 (extensividade) nesse limite.

Resumindo, temos estudado a sensibilidade às condições iniciais do modelo de Suzuki e Kaneko para os jogos de imitação entre pássaros, no estado crítico auto-organizado. Exibimos comportamentos não triviais do tipo lei de potência que permite entre outros, uma possível conexão com a estatística não extensiva. Em outras palavras, ilustramos como o expoente entrópico q poderia ser derivado do conhecimento da dinâmica microscópica.

Capítulo 4

Criticalidade Auto-organizada: As Anti-avalanches e Sua Aplicação no Estudo do Cérebro

4.1 Introdução

É o mais comum no nosso cotidiano nos depararmos com sistemas nos quais, conhecendo as leis seguidas por uma parte elementar dele, conseguimos conhecer o comportamento que apresentará um conglomerado de tais elementos. Exemplos típicos dessa classe de sistema, que denominaremos a seguir como “normais”, são a mesa em que comemos todos os dias e o ar na sala onde o leitor se encontra enquanto lê estas linhas.

Uma característica fundamental destes sistemas é que cada um de seus elementos, em qualquer momento, se comporta da mesma forma. Na mesa, os átomos oscilam ao

redor de suas posições de equilíbrio e no ar todas as partículas se deslocam aleatoriamente. Outra característica, a responsável pela denominação “normal”, é que esses sistemas apresentam um comprimento característico (sem ser o próprio tamanho da mesa ou da sala) que em um gás é o chamado livre percurso médio, e um tempo característico que no gás recebe o nome de tempo médio entre colisões.

Uma pequena perturbação externa não altera consideravelmente o estado estacionário deste tipo de sistema e, ainda mais importante, sempre afeta o sistema da mesma maneira.

Contudo, parece ser possível que os sistemas que consideramos normais não sejam realmente os mais abundantes. Existe um outro tipo de sistema no qual, mesmo se conhecemos as leis que regem o comportamento de seus elementos, é impossível prever o comportamento de um conjunto deles. Contrariamente aos “normais”, neste tipo de sistema os elementos não se comportam da mesma maneira simultaneamente. É possível observar partes dele onde as componentes sofrem uma atividade intensa, enquanto em outras partes existe uma calma absoluta. Ao mesmo tempo a falta de um comprimento característico e de um tempo característico é típica nesses sistemas.

Uma propriedade fundamental deles é que uma pequena perturbação pode causar igualmente mudanças quase nulas ou o surgimento de uma atividade intensa em toda a extensão do sistema. Esse tipo de comportamento chama-se criticalidade auto-organizada [93] e a teoria que tenta explicá-lo já tem uma década de existência [94]. Os modelos elaborados para simular criticalidade auto-organizada chamam-se “robustos” se com pequenas modificações continuam a apresentar esse comportamento particular.

O exemplo mais comum e simples de criticalidade auto-organizada é uma pilha de areia. Se usarmos a base de uma taça invertida para fazer uma pilha de areia notaremos o seguinte: ao começar a jogar de uma certa altura a areia sobre o centro da circunferência da base, ela irá se acomodando, formando um pequeno cone. Enquanto o cone não atingir a borda da base, notaremos que cada pouco de areia jogada provoca deslizamentos, em geral de pequena magnitude. Esse estado chama-se sub-crítico. Uma vez atingida a borda da base, veremos que a pilha não cresce mais e que praticamente cada pequena porção de areia que jogamos sai da pilha pela borda. A partir desse momento notaremos que um simples grão de areia adicionado pode provocar o deslizamento de muitos grãos (esse tipo de movimento é chamado avalanche) ou de poucos grãos. Diz-se que a pilha alcançou o estado crítico. Se medirmos as massas (ou contarmos o número de grãos) de areia que saem da pilha cada vez que jogamos um grão e fizermos um histograma com elas, veremos que ocorrem muitos eventos pequenos envolvendo dois, três grãos, e poucos eventos grandes, de mil ou mais grãos. A distribuição das avalanches segue uma lei de potência. Isto caracteriza a criticalidade auto-organizada.

Esse tipo de comportamento tem sido encontrado em modelos e sistemas muito diferentes à primeira vista, como por exemplo, modelos para crescimento de interfaces e pinning [95, 96], modelos para evolução biológica [81, 97], modelos para terremotos [98, 93], a distribuição da intensidade dos terremotos [93], pilhas de arroz [99], as flutuações nas bolsas de valores e alguns regimes de chuva [93]. Quiçá o dilúvio universal (Gênesis 7:12) tenha sido uma das grandes avalanches no regime de chuvas. Foi encontrada criticalidade auto-organizada também na dinâmica dos tubos de fluxo nos superconductores[100]. Para

uma descrição fenomenológica do comportamento dos fluxons em supercondutores de alta temperatura crítica (uma estimativa da interação elétron-fônon neles pode ser encontrada em [101]) ver [102, 103].

Bak, Tang e Wiesenfeld [94] introduziram em 1987 os novos conceitos para tentar explicar a criticalidade auto-organizada. De acordo com a sua teoria o mecanismo que leva a eventos menores é o mesmo que leva a eventos maiores. É uma característica crucial desta teoria ser holística, isto é, o comportamento global do sistema sob estudo, por exemplo, o número relativo de eventos grandes ou pequenos (que é dado simplesmente pela distribuição de avalanches ou eventos), não depende dos mecanismos microscópicos. Nos referimos com isto à robustez dos modelos que apresentam criticalidade auto-organizada: fazer algumas mudanças nas leis de relaxação microscópicas no modelo de Bak e Sneppen não muda os resultados. Por exemplo, ante a introdução de um tempo de congelamento para os elementos (ver Seção 4.3) o sistema se ajusta a isto, mas continua a apresentar criticalidade auto-organizada. De fato, o exposto acima implica que as características globais dos sistemas (por exemplo, as avalanches) não podem ser obtidas estudando suas componentes separadamente. Esta afirmação é válida para todos os sistemas que apresentam comportamento complexo. É só o comportamento coordenado dos elementos que produz uma resposta complexa.

Em outras palavras queremos dizer que, um sistema que apresenta criticalidade auto-organizada, por exemplo o modelo de Bak e Sneppen, consiste em regras muito simples que controlam a dinâmica. Isto é, se o nosso sistema fosse formado por apenas um elemento, o comportamento seria trivial. Mas, quando o sistema é maior, os elementos

interagirão em algum modo coordenado que produzirá, por exemplo, distribuições para os tamanhos das avalanches em forma de lei de potência. Isto não pode ser predito e um elemento simples se comporta de um modo bem diferente se comparado com o conjunto.

4.2 Antiavalanches

Há algumas dezenas de anos, o sentimento geral entre os pesquisadores em todas essas áreas era, que analisando os elementos de grandes sistemas interativos e estudando seus mecanismos microscópicos individualmente seria possível prever seu comportamento. A teoria da criticalidade auto-organizada nega, em princípio, esta possibilidade. Talvez seja oportuno rever nosso conhecimento sobre criticalidade auto-organizada. Foi encontrado [104] o que pode ser o caminho para uma descrição da criticalidade auto-organizada pelo comportamento de um simples elemento.

Como mencionado anteriormente, no estado estacionário criticamente auto-organizado não existe uma escala típica de comprimento nem uma escala típica de tempo. Conseqüentemente, se temos um sistema suficientemente grande ou um grande conjunto de sistemas e fazemos uma fotografia em qualquer momento (chamando, por exemplo, os elementos em movimento de “azuis ” e os elementos em repouso de “vermelhos ”) teremos uma representação de todos os tamanhos de avalanches que o sistema suporta. Se construirmos um histograma com os tamanhos das avalanches, obteremos o mesmo resultado que se olharmos por um longo período de tempo para uma pequena parte do sistema. Por outro lado, os períodos de tempo nos quais um simples elemento do sistema permanece

em repouso, dá uma descrição das anti-avalanches, isto é, a distribuição de períodos de tempo durante os quais o elemento de interesse permanece fora de qualquer avalanche. Durante esses períodos as maiores avalanches estão longe o suficiente como para não afetar o elemento de interesse. As avalanches mais próximas são pequenas demais para afetá-lo. Esta distribuição não é uniforme. Ela segue uma lei de potência e conseqüentemente está no mesmo nível que, por exemplo, a distribuição das avalanches para caracterizar o estado criticamente auto-organizado.

Devido à simplicidade e versatilidade encontradas no modelo de Bak e Sneppen [97] para uma ecologia de espécies interagentes, ilustramos agora o raciocínio anterior com ele.

A motivação ao modelo foi que alguns anos antes Gould [105] tinha conjecturado que a evolução biológica acontece através de surtos intermitentes de atividade separados por períodos relativamente longos de calma, e não de uma maneira suave, gradual.

Por um outro lado Raup [106] notou que, de fato, acontecem extinções de todos os tamanhos. Isto é, existem alguns poucos grandes eventos tais como a extinção dos dinossauros e também uma ampla variedade de eventos menores.

Foi sugerido por Bak, Chen e Creutz [107] e por Kauffman e Johnsen [108] que esse comportamento poderia sugerir que a ecologia de espécies interagentes evoluiu para um estado criticamente auto-organizado. Até aquele momento não existia uma base teórica para tal afirmação. Bak e Sneppen apresentaram, pela primeira vez, um modelo de uma ecologia em evolução que se auto-organiza em um estado crítico estacionário.

O modelo de Bak e Sneppen é definido distribuindo em um anel (uma linha com

condições de contorno periódicas) N números aleatórios B_i entre 0 e 1. O menor número aleatório é localizado e substituído por um novo valor aleatório entre 0 e 1. Seus vizinhos mais próximos também são substituídos. O processo continua com a detecção do novo menor valor e substituição dele e seus vizinhos e assim por diante (esta é a definição de unidade de tempo).

Após um extensivo transiente (após $10^7 - 10^9$ unidades de tempo) o sistema atinge um estado estacionário caracterizado por um patamar $B_c \approx 0.66$ sob o qual se desenvolve toda a atividade. Como mostrado pela lei de potência na distribuição de distâncias entre atividades subseqüentes e pela lei de potência na distribuição das avalanches, apresentadas por Bak e Sneppen [97], o sistema é crítico.

Em lugar de focalizar nossa atenção nas avalanches, estudamos as antiavalanches, ou seja, estudamos os períodos durante os quais uma dada barreira permanece constante. Uma representação simples das antiavalanches é obtida definindo-se um eixo horizontal que representará o tempo, e colocando-se sobre esse eixo, cada vez que a barreira mude de valor, uma pequena barra vertical. Essa representação apresenta uma aparência de fractal. O mesmo acontece se fizermos o gráfico da dependência temporal de uma simples barreira, o aspecto não muda quando mudamos a escala (ver na próxima seção).

Fazendo uma simulação muito longa e calculando a distribuição de períodos de tempo τ entre mudanças consecutivas de uma única barreira, se obtém uma lei de potência $A \sim \tau^\alpha$ (ver Figura 4.1). Foi encontrado um valor $\alpha = -1.60 \pm 0.02$ para o expoente da lei de potência. Ele parece ter um alto grau de universalidade, pois permanece constante quando o modelo é modificado para, por exemplo, considerar um tempo “de

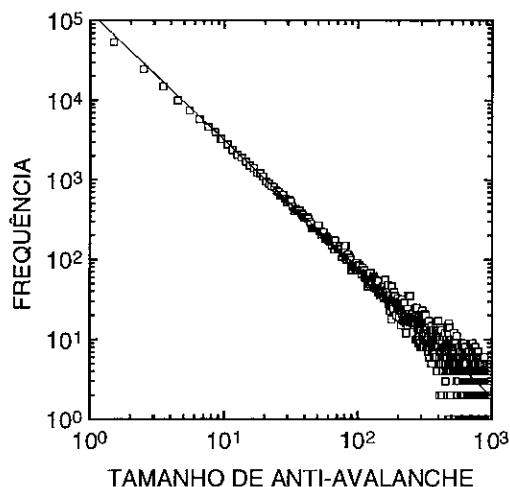


Figura 4.1: *Distribuição das antiavalanches em uma barreira simples.*

congelamento” para imitar o funcionamento de neurônios [109, 110].

O nível de detalhe obtido quando descrevemos o sistema usando as antiavalanches em um simples elemento é o mesmo que se obtém em estudos através das avalanches. Portanto, eles são equivalentes.

Uma vantagem imediata da utilização do critério de antiavalanche sobre as avalanches é que não existe ambigüidade na determinação do que é uma antiavalanche. O critério de avalanche normalmente apresenta problemas, por exemplo, para determinar o início e o término de uma avalanche, este muda de autor para autor.

4.3 Criticalidade auto-organizada no Cérebro

O conceito de anti-avalanche foi usado na descrição da criticalidade auto-organizada de um modelo para o cérebro [109] que é uma modificação leve do modelo de Bak e Sneppen para uma ecologia de espécies interagentes. Foi usado também, junto com este modelo,

para caracterizar o comportamento de neurônios reais [110].

O funcionamento do cérebro está largamente baseado em um complexo sistema de conexões entre suas componentes básicas [111], neurônios e sinapses. Esquemáticamente, cada neurônio tem terminais de entrada (a árvore dendrítica), um centro de processamento (o soma) e um terminal de transmissão (o axônio). A dinâmica de neurônios e sinapses segue uma seqüência relativamente simples:

1) o axônio, sob a ordem do seu neurônio, propaga um sinal elétrico (*spike*). A amplitude do spike é da ordem de dezenas de milivolts.

2) através de algumas complicadas reações eletro-químicas esse sinal chega ao soma de um outro neurônio (neurônio pós-sináptico) onde os sinais que chegam de todos os neurônios pré-sinápticos conectados com ele, são somados. Na média cada neurônio está conectado com outros $10^3 - 10^4$. A amplitude de cada sinal de entrada que chega ao soma é de aproximadamente um milivolt. Estes sinais podem ser excitatórios, favorecendo portanto a probabilidade da aparição de um *spike* (no axônio do neurônio, que agora é pré-sináptico) que será transmitido aos seus neurônios pós-sinápticos, ou inibitórios, reduzindo a probabilidade de disparo. Se a soma de sinais excitatorios dentro de um curto período de tempo sobrepassa um certo patamar, a probabilidade de emissão de um *spike*, que é a manifestação da instabilidade do neurônio, se faz significativa. Este patamar tem uma altura de dezenas de milivolts e, portanto, serão necessários muitos sinais excitatorios para permitir o aparecimento de um *spike*. Após o evento traumático, que a emissão de um *spike* significa, o neurônio precisa de um tempo para se recuperar. Durante os 1 ou 2 milisegundos que seguem à emissão de um *spike*, o neurônio, sem importar quão

grandes possam ser os sinais de entrada, é incapaz de emitir um segundo *spike*. Este período de tempo é chamado período refratário absoluto do neurônio. Ele permite uma frequência máxima de aproximadamente 500 *spikes*/segundo. Em algumas regiões altas do córtex essa frequência é diminuída para valores não maiores que 30-40 *spikes*/segundo. Por um outro lado, o cérebro como um todo, é um sistema capaz de se auto-modificar. Nós apresentamos pela primeira vez (até onde sabemos) um modelo com algumas das principais características descritas acima e que, ao mesmo tempo, apresenta criticalidade auto-organizada.

A pesquisa sobre o cérebro abrange desde medidas com SQUIDS em cérebros reais até a modelagem através de redes neuronais. A auto-organização (às vezes chamada auto-sintonização) tem se feito popular entre os cientistas que modelam o funcionamento do cérebro [112, 113, 114, 115, 116]. Ela tem sido usada em problemas gerais como, por exemplo, a organização do córtex [116], assim como na modelagem de atividades específicas como, por exemplo, a regulação da respiração [113]. Nesses trabalhos recentes, uma ampla variedade de técnicas foi introduzida e/ou desenvolvida. Entre outros, foram explorados, o estudo de neurônios do tipo Potts em um mecanismo competitivo [114] e a minimização de funções custo para a auto-adaptação dinâmica da velocidade de aprendizagem [115]. Em todos estes casos, o algoritmo implementado se auto-adapta localmente a uma paisagem de função custo. No nosso modelo não tentamos dar uma descrição detalhada dos elementos do cérebro. Em seu lugar, representamos cada neurônio por uma barreira que caracteriza a sua probabilidade instantânea de disparar um *spike*, que é a medida da instabilidade do neurônio. Com isto tentamos provar que o sistema não só se auto-organiza

mas que o faz criticamente.

No marco da paisagem mencionada previamente, a altura da barreira de um certo neurônio, separa seu estado atual (caraterizado pela sua probabilidade local de disparo) de outros estados mais estáveis. A altura da barreira dá uma medida do número de estímulos excitatorios que o neurônio deve receber para disparar. A emissão de *spikes* por neurônios com barreiras baixas acontece muito frequentemente mas, para neurônios com altas barreiras é difícil disparar. Uma população de neurônios com iguais barreiras (igual probabilidade de disparo) decai exponencialmente no tempo. Quando a barreira é alta, disparar é difícil a menos que a atividade acumulativa de neurônios relacionados diminua suficientemente a barreira; o disparo aconteceu só em instantes posteriores. As barreiras são, ao mesmo tempo, nossa medida de estabilidade. A modificação de uma barreira pode ser pensada como o resultado da liberação de um *spike* pelo próprio neurônio ou, como consequência de um sinal recebido que mudou a estabilidade do neurônio.

Como as menores barreiras são instáveis, uma coleção de neurônios independentes convergirá a um estado “morto” profundamente congelado com os valores mais altos de barreiras.

Contudo, o mecanismo diretor fundamental para o funcionamento do cérebro é a grande conectividade entre as suas partes e dentro dessas partes. Quando um neurônio dispara, muda a estabilidade dos seus vizinhos. Um neurônio com baixa probabilidade de disparo (barreira alta) pode ser favorecido a disparar em instantes de tempo posteriores devido a disparos que chegam de neurônios relacionados, causando uma diminuição da altura da barreira. Ao mesmo tempo, um estímulo inibitório de um neurônio relacionado

poderá causar um aumento na altura da barreira, retardando qualquer possível ação de disparo. Na concepção do modelo nós aproveitamos o conhecimento prévio acerca de modelos críticos ganho, por exemplo, com o modelo de Zaitzev [96] para o *pinning* e no modelo de Bak e Sneppen para evolução biológica [97]. Como eles, nós ignoramos a influência que agentes externos possam ter no sistema sob estudo. O nosso é uma modificação apropriada do modelo de Bak e Sneppen.

Nosso modelo, que pretende representar tudo o que foi explicado acima, é definido através da seguinte seqüência de simulação: N neurônios são distribuídos em um anel (uma linha com condições de fronteira periódicas). Uma barreira aleatória B_i entre 0 e 1, é atribuída a cada neurônio. A menor barreira é localizada e o neurônio correspondente disparado (este é, ao mesmo tempo, nossa definição do algoritmo e de unidade de tempo) mediante a atribuição de um novo valor aleatório entre 0 e 1. Seus vizinhos também são substituídos por novos números aleatórios entre 0 e 1. Por último, a barreira que sofreu a mudança como consequência do disparo do próprio neurônio, é proibida de disparar durante um tempo T_r (o período refratário absoluto). Seus vizinhos podem disparar a qualquer momento, sempre que cumpram com a condição de ter a barreira menor. Se durante um certo intervalo de tempo $t < T_r$ um vizinho de um neurônio “congelado” é disparado, o congelado muda também mas continua incapaz de produzir um spike enquanto não tenha transcorrido um tempo $t > T_r$.

Notemos que com um modelo simplificado, como o introduzido, não deve ser esperada uma descrição detalhada do sistema. Contudo, nós acreditamos que o modelo é suficiente para mostrar algumas características gerais, em particular, o tipo de compor-

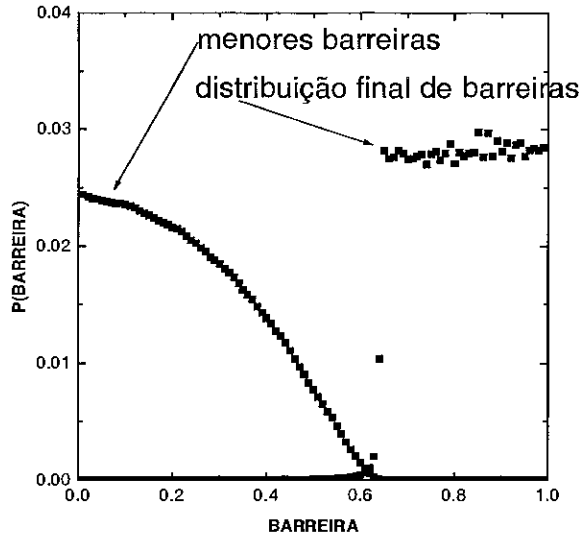


Figura 4.2: *Distribuição das menores barreiras e distribuição das barreiras no estado estacionário.*

tamento universal apresentado pelo sistema que ele modela.

Se começamos a simulação com uma distribuição arbitrária de altura de barreiras, as atividades consecutivas de disparo estarão completamente não correlacionadas mas, com o transcorrer do tempo (e conseqüentemente, com o aumento da altura média das barreiras devido à regra de substituir a menor), será mais e mais provável que vizinhos próximos sejam os que disparam consecutivamente (respeitando o vínculo do período refratário absoluto). Após um transiente, o sistema atinge um estado estacionário caracterizado por uma função tipo degrau para a distribuição da altura das barreiras e um patamar para a distribuição das menores barreiras (ver Fig. 4.2). Toda atividade de disparo tem lugar em barreiras sob este patamar. Para períodos refratários maiores o patamar permanece constante mas, a distribuição na altura das barreiras se faz menos abrupta e no limite $T_r \rightarrow \infty$ tende a uma distribuição uniforme (de altura zero). Nesse

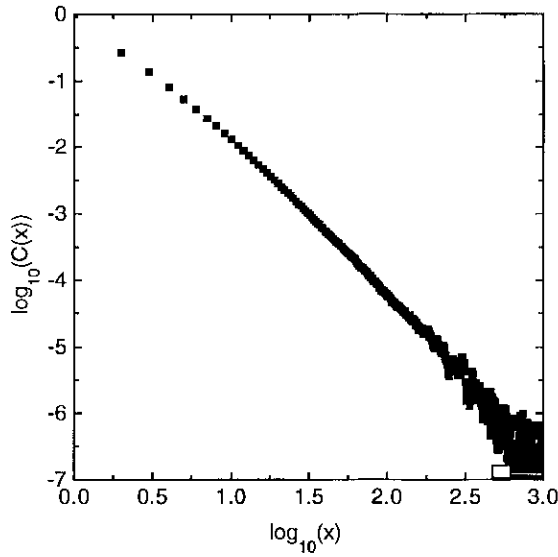


Figura 4.3: *Distribuição das distâncias entre disparos consecutivos.*

limite a distribuição das menores barreiras tende a uma função degrau.

O estado estacionário é muito mais rico em informação ainda. Como explicado acima, no estado estacionário os eventos estão correlacionados no espaço. Seguindo Sneppen e Jensen [117] apresentamos um gráfico log-log da distribuição $C(x)$ de distâncias x entre disparos consecutivos para um tempo refratário $T_r = 1$ (ver Fig. 4.3). A linha reta manifesta uma lei de potência indicando que o sistema é crítico. A existência de leis de potência para modelos parecidos foi descrita por Bak e Sneppen [97]. Contudo, o expoente α na lei $C(x) = x^\alpha = x^{2.32 \pm 0.05}$ não coincide com o obtido por eles (-3.15 ± 0.05) indicando que o nosso modelo pertence a alguma outra classe de universalidade. E mais, nosso modelo dá a possibilidade de “sintonizar” a classe de universalidade (α depende de T_r). Como em modelos prévios, o resultado não depende das condições iniciais e portanto, o estado crítico é um atrator global para a dinâmica, por tanto, é auto-organizado. Na Figura 4.4 mostramos a dependência do expoente α no período refratário T_r . Segundo T_r

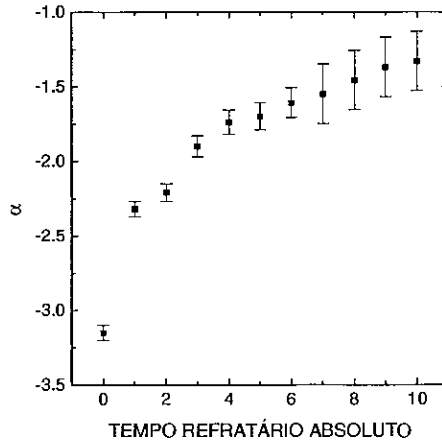


Figura 4.4: *Dependência do expoente da lei de potência, para a distribuição das distâncias entre disparos consecutivos, no tempo refratário.*

aumenta α diminui em valor absoluto e no limite $T_r \rightarrow \infty$, que corresponde a um sistema congelado gradualmente, α se anula.

No estado crítico cada barreira sofre surtos de atividade alternados com longos períodos de calma. A Figura 4.5 apresenta os valores instantâneos de uma simples barreira, durante um intervalo de tempo, quando o sistema está no estado crítico. Ela parece apresentar um caráter fractal: se mudarmos a escala de tempo a aparência continua a ser essencialmente a mesma como se vê na zona aumentada. As fronteiras para este caráter fractal vêm do intervalo de tempo mais curto que podemos considerar ($\Delta t = 1$) e do tamanho do sistema que estejamos a explorar. A Figura 4.5 é a evidência de equilíbrio intermitente no estado crítico; notemos a maior densidade de pontos acima do patamar. A distribuição das antiavalanches é essencialmente a mesma que a apresentada antes com um expoente $\beta = -1.60 \pm 0.04$ para $T_r = 1$, tem um alto grau de universalidade.

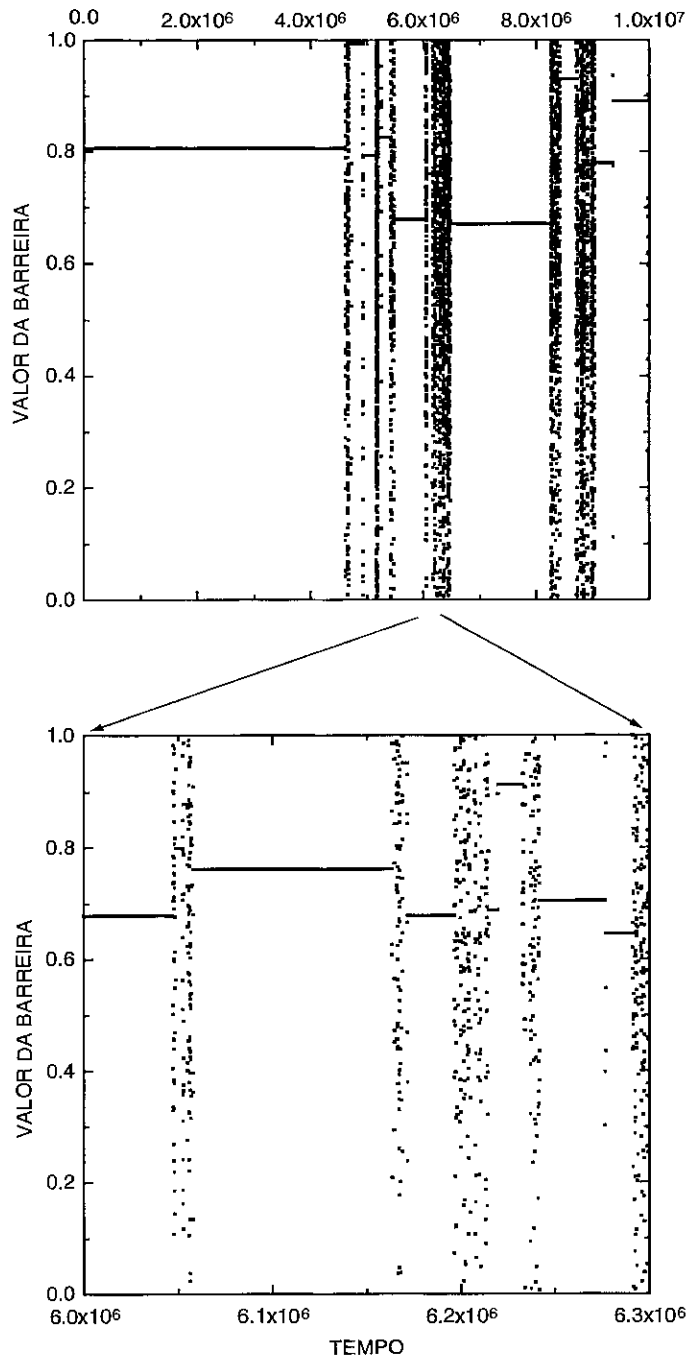


Figura 4.5: Dependência temporal do valor de uma simples barreira. A densidade de pontos acima do patamar $B_c = 0.66$ é maior. A dependência tem um caráter fractal como evidencia a parte inferior da figura.

4.4 Conclusões

Nós estudamos o modelo em um grande número de variantes incluindo, entre outras, correlações além dos primeiros vizinhos e valores concomitantes diferentes para o período refratário absoluto. Em todos os casos o sistema apresentou criticalidade auto-organizada indicando que o modelo é robusto, como deve ser para representar situações reais. Do mesmo modo que Bak e Sneppen nós achamos a interessante característica de que sistemas com muitas conexões apresentam menores barreiras e portanto incrementam a velocidade da dinâmica coletiva devido à relação existente entre a altura da barreira e o intervalo de tempo envolvido entre dois disparos consecutivos.

Outra observação importante é que, em sistemas com vários valores concomitantes de limiares de ativação o comportamento crítico é dominado pelos maiores períodos refratários (o menor expoente, em valor absoluto, para a distribuição dos *spikes* consecutivos). Para o funcionamento do cérebro isto implica que as áreas corticais superiores determinam, em última instância, a criticalidade do cérebro inteiro.

Koch [118] chamou a atenção sobre a dificuldade para armazenar no genôma toda a informação necessária para inicializar uma rede de neurônios sem a intervenção de um programador externo. Existem no cérebro perto de 10^{14} sinapses a serem inicializadas. Pode ser que o presente trabalho indique o caminho para libertar o genôma desse fardo. No seu trabalho Koch apresentou dados experimentais cedidos por W. Newsome and K. Britten que mediram as respostas de disparo de um simples neurônio real (similar ao nosso resultado) no cortex visual de macacos (ver Figura 4.6). Vê-se claramente em ambos casos

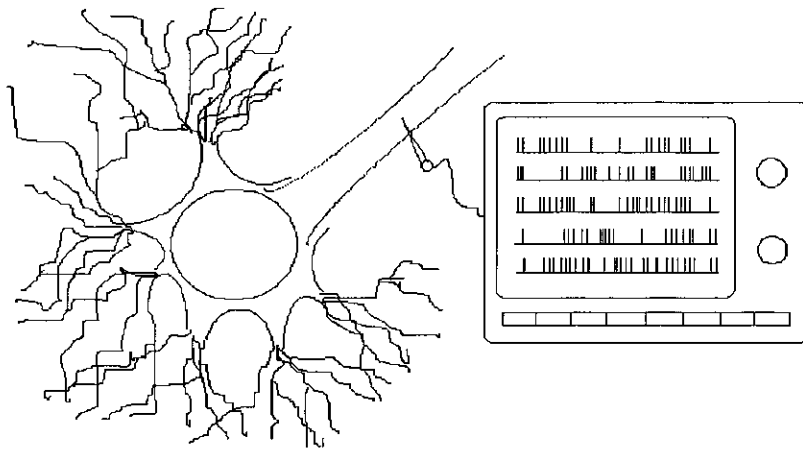


Figura 4.6: *Representação esquemática da medição dos períodos entre spikes consecutivos em um neurônio real.*

a alternância de períodos de calma e de atividade intensa. Os dois resultados lembram fortemente um ao outro. Koch diz no seu trabalho que a distribuição temporal dos *spikes* é aleatória. Nós medimos sobre a própria figura de Koch aumentada a distribuição dos tempos entre *spikes* consecutivos e esta é muito semelhante a uma lei de potência e, muito mais importante, com um expoente sempre perto do obtido no modelo.

Motivados por isto contactamos o Prof. Ricardo Gattass que gentilmente cedeu alguns dados experimentais sobre medições em neurônios individuais. A distribuição em um dos neurônios é mostrada na Figura 4.7. É também uma lei de potência em uma boa parte do gráfico. As incongruências no começo e no final da curva ocorrem devido aos fatos de não levarmos em conta o tempo refratário relativo e não termos estatística suficiente, respectivamente. Após a liberação de um *spike*, o patamar para a emissão de um *spike* subsequente é maior que o original. Após isto, e gradualmente, ele retorna

ao seu valor original. O tempo durante o qual o patamar de ativação permanece maior que o valor original é chamado período refratário relativo e é normalmente maior que o período refratário absoluto. Dado que na rede de neurônios os potenciais excitatórios estão determinados exclusivamente pela interação mútua entre os neurônios (não depende de sinais externos arbitrários), é pouco provável que o neurônio venha a disparar durante o seu período refratário relativo. Por um outro lado, um neurônio que não tenha disparado um spike durante um tempo suficientemente longo devido à soma de sinais externos não ter atingido o patamar, perde gradualmente sua probabilidade de disparo. Para uma descrição recente do estado de conhecimento do funcionamento dos neurônios ver [118]. A distribuição dos períodos entre spikes consecutivos de alguns neurônios não segue uma lei de potência. Acreditamos que isto possa se dever ao fato de estímulos contínuos que estes neurônios possam estar recebendo do exterior.

A comprovação destes resultados virá a ser um exemplo interessante de criticalidade auto-organizada e ao mesmo tempo demonstrará a alta universalidade a se esperar no que se crê seja um dos últimos produtos da evolução no sistema nervoso: o cérebro.

Como ilustrado pela lei de potência na distribuição das avalanches, no estado crítico, os neurônios estão conectados a todas as escalas. Temos assim uma organização hierárquica do cérebro até incluir o cérebro inteiro. Podemos especular que cada parte do cérebro atua como um grande neurônio interconectado e que o cérebro atua como um super-neurônio [119] que sofre surtos de atividade vindos de outros super-neurônios. Para encerrar esta tese poderíamos fazer uma analogia entre o modelo e o surgimento de teorias científicas (uma das possíveis avalanches em conjuntos de cérebros). Grandes

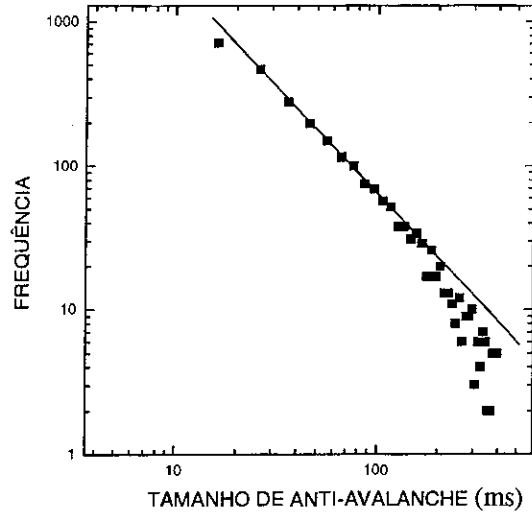


Figura 4.7: *Distribuição dos períodos entre spikes consecutivos em um neurônio real (os dados foram cedidos pelo Prof. Ricardo Gattass do Instituto de Biofísica da UFRJ). A linha contínua serve de guia para os olhos, ela tem uma inclinação -1.58 , muito próxima à do modelo. Contudo, estamos comparando apenas as inclinações das medições e do modelo e não as ordenadas na origem das duas retas: as unidades de tempo do modelo são arbitrárias.*

teorias (Mecânica de Newton, Teoria de Darwin da Evolução, etc.) são grandes avalanches e, por tanto, pouco frequentes. Os pequenos avanços de nosso dia-a-dia científico, do qual (eu espero) esta tese faz parte, são bem mais numerosos.

Discussão e Perspectivas

Modelagem de Sistemas Imunológicos

O estudo do Capítulo 1 desta tese apresenta alguns problemas de ordem operativa. Em particular o tempo de CPU requerido se quizermos aumentar o tamanho dos sistemas a serem simulados. Mesmo em máquinas maiores, tipo CRAY, instrumentos mais avançados como a vetorização, por exemplo, neste tipo de modelo não teriam muita utilidade.

Apresentamos aqui um tratamento alternativo que requer um esforço computacional bem menor (ao menos do ponto de vista do tempo de CPU) e que dá a possibilidade de outras extensões (uma variante mais simples foi começada com J. A. Redinz mas não foi concluída).

Representamos agora a posição no espaço das formas (isto é, o tipo de célula) de dimensão D_s por uma coordenada contínua y , e a posição no espaço real de dimensão D_r por uma outra coordenada contínua x . Assumimos, para simplificar, $D_s = 1$ e $D_r = 1$.

Se chamarmos $B(x, y, t)$ o número de células B do tipo y , no ponto x e no tempo t e, $A(x, y, t)$ o mesmo para anti-corpos, a versão contínua do campo será:

$$h(x, y, t) = \int K(x, x') J(y, y') A(x', y', t) dx' dy'$$

onde K e J continuam a descrever como é a interação no espaço real e no espaço das formas, respectivamente.

A regra da janela é substituída agora por uma função de excitação que pode tomar a forma :

$$g(h) = \left(\frac{h}{\Theta_1 + h} \right) \left(\frac{\Theta_2}{\Theta_2 + h} \right)$$

que é uma função sino-logaritmica. Os valores Θ_1 e Θ_2 são aqueles de h entre os quais a interação é mais forte.

Para um espaço real de um compartimento (não há diferenciação entre as diferentes partes do espaço real) postulamos as seguintes equações para $B(x, y, t)$ e $A(x, y, t)$:

$$\frac{\partial B(x, y, t)}{\partial t} = m(x, y) + B(x, y, t)[g(h) - d_B] - \alpha_B \frac{\partial^2 B(x, y, t)}{\partial x^2} + v \frac{\partial B(x, y, t)}{\partial x}$$

e

$$\frac{\partial A(x, y, t)}{\partial t} = L(B, t) B(x, y, t) - A(x, y, t)[h + d_A] - \alpha_A \frac{\partial^2 A(x, y, t)}{\partial x^2} + v \frac{\partial A(x, y, t)}{\partial x}$$

onde agora $m(x, y)$ faz o papel de geração “espontânea”; d_B e d_A são as velocidades de morte para células B e anti-corpos A , respectivamente.

Introduzimos um termo difusivo devido a que o tempo de residência dos linfócitos em alguns órgãos é longo o suficiente (aproximadamente $6h$ no vaso) para fazer com que os fenômenos difusivos sejam importantes. α_B e α_A são os coeficientes de difusão respectivos.

Os últimos termos nas equações são termos de fluxo e para o caso que estamos analisando (um compartimento simples, apenas um fluxo) podem ser eliminados escolhendo convenientemente o sistema de referência fixo ao fluxo.

L é um termo intrinsecamente dependente do tempo, é a velocidade com a qual as células B liberam anti-corpos.

Se considerarmos vários compartimentos (mas ainda apenas um fluxo) um conjunto de equações similares deverá ser escrita para cada compartimento. Alguns termos poderão desaparecer como consequência das especificidades de funcionamento de cada órgão (por exemplo, vaso, timos, etc.).

Se em adição quisermos considerar vários fluxos, cada equação ganhará termos extras para levar em conta o intercâmbio de células e anti-corpos entre os diferentes compartimentos.

Alguns comentários em forma de conclusão são:

- i) as equações postuladas acima são facilmente adaptáveis a outros problemas se modificarmos convenientemente a função de excitação, por exemplo, para várias espécies que interagem (predadores-predados) compartilhando o mesmo espaço vital.
- ii) o tipo de equação apresentada é acessível a qualquer pessoa com um PC *standard* evitando o gasto excessivo de memória e tempo do modelo estudado no capítulo 1.
- iii) a inclusão do termo L faz com que a procura de estados estacionários perca o sentido, qualquer aproximação nessa direção (por exemplo, igualar L a uma constante) nos levará longe de soluções reais. Isto não deve ser uma conclusão inesperada, dado que é bem conhecido que sistemas imunológicos em condições similares a um estado estacionário (por

exemplo, animais de laboratório criados em condições livres de germes) degradam-se, não mantêm sequer as suas propriedades originais (os animais apresentam nodos linfáticos atrofiados e vazios de anti-corpos).

Estatística Generalizada

A obtenção do expoente entrópico q a partir da dinâmica microscópica de sistemas não lineares apresentada no Capítulo 3 desta tese (e também em trabalhos mais ou menos simultâneos) é um importante passo de avanço no estudo da Estatística Generalizada de Tsallis. Parte dos futuros esforços de trabalho deverão, indubitavelmente, estar relacionados com a obtenção do expoente entrópico q para outros modelos e, ainda mais importante, para sistemas reais, mediante o estudo das suas propriedades dinâmicas.

As perspectivas de trabalho para o conjunto de entropias a ser introduzido no Apêndice B desta tese é mais ou menos claro: a procura de aplicações e de interpretações para entropias de ordem n maior do que 1, já que para a entropia de ordem $n = 1$ (Tsallis), têm sido achadas varias aplicações físicas e não físicas.

Com o método simples ilustrado na obtenção destas entropias, as possibilidades de aplicação poderiam ser procuradas onde quer que alguma generalização leve a resultados conhecidos através de limites não triviais (não é o caso, por exemplo, da redução da Mecânica Relativista à Não Relativista no limite $c \rightarrow \infty$ devido a que este limite não introduz nenhuma indeterminação do tipo $0/0$ ou similar).

O outro grande esforço a ser desenvolvido, é a procura de um formalismo que per-

mita dizer, *a priori*, os valores de q a serem obtidos contando apenas com o conhecimento dos mecanismos que controlam o comportamento de elementos individuais dos sistemas de interesse e, no máximo, das interações entre esses elementos.

Criticalidade Auto-Organizada

O modelo extremal apresentado no Capítulo 4 não é a única possibilidade de simulação do cérebro por modelos auto-organizados. Apresentamos agora resumidamente um modelo não extremal [120] que simula também o funcionamento de neurônios no cérebro.

Consideremos uma população de osciladores de integração e disparo (OID). Cada um deles é definido em termos de uma variável de estado E_i que evolui no tempo segundo a equação:

$$\frac{dE_i}{dt} = S - \gamma E_i.$$

Quando E_i atinge um certo patamar E_p , o i -ésimo oscilador relaxa para o valor zero ($E_i \rightarrow 0$) e os seus vizinhos são alterados em uma quantidade ϵ_{ij} ($E_j \rightarrow E_j + \epsilon_{ij}$) onde j denota os vizinhos. Este processo que continua até que $E_k < E_p \forall k$, constitui uma avalanche de tamanho s dado pelo número de relaxações sucessivas.

É assumido que $\gamma E_p < S$ e que γ é uma constante maior que zero cuja interpretação física depende do modelo que estejamos a tratar. Por exemplo, este modelo representa uma versão simples para a dinâmica de neurônios na qual se idealiza a membrana da célula como um circuito RC [118, 121]. E_i representa o potencial da membrana da célula

i , $\gamma^{-1} = RC$ representa a constante de tempo da membrana, S uma corrente que atua como guia e ϵ_{ij} a força da conexão sináptica entre o i -ésimo e o j -ésimo neurônios.

Dependendo dos valores dos parâmetros o modelo pode apresentar criticalidade auto-organizada ou não. O que é interessante é que, nos casos em que apresenta criticalidade auto-organizada, o expoente da lei de potência que segue a distribuição de avalanches é ~ 1.6 , isto é, o mesmo que para a distribuição das antiavalanches.

Da mesma maneira que a Estatística Generalizada, a teoria da criticalidade auto-organizada não é capaz de prever, quando um sistema ou modelo deverá apresentar criticalidade auto-organizada. Sem esta possibilidade, a teoria poderá vir a ser um terreno infértil em um pequeno lapso de tempo. Por isto, é uma tarefa muito empolgante, não só a procura de sistemas e modelos nos quais se observe criticalidade auto-organizada, mas também especialmente, a procura do formalismo geral que nos permita prever a presença desta.

Em um artigo muito recente [122] foi reportada a observação de criticalidade auto-organizada nas proximidades da transição à superfluidez no 4He .

Para concluir, enfatizamos, com base nos interessantes resultados encontrados em modelos biológicos, que a Estatística Generalizada de Tsallis pode vir a explicar alguns dos muitos problemas que a Biologia tenta resolver hoje.

Apêndice A

Monte Carlo: resultados errados na simulação de sistemas de Ising em 2D

O modelo de Ising pode ser usado no estudo de muitos sistemas cooperativos nos quais cada elemento (no caso de Ising, spin) se pode encontrar em um de apenas dois estados possíveis “spin-up” e “spin-down”. Representamos estes estados por $+1$ e -1 respectivamente. Define-se então a magnetização, como a diferença entre o número de spins no estado $+1$ e o número de spins no estado -1 dividido pelo número total de spins. Chamando S_i ao estado do i -ésimo spin e N ao número total de spins a magnetização é $M = \sum_i S_i/N$.

A energia de dois spins S_i e S_j é dada por $-J_{ij}S_iS_j$ onde J_{ij} é um fator que em geral depende da distância entre os spins i e j . Desta forma a energia total do sistema

(em ausência de campo externo) será:

$$H = - \sum_{i \neq j} J_{ij} S_i S_j \quad (\text{A.1})$$

O modelo bi-dimensional de Ising apresenta uma temperatura crítica T_c acima da qual, em ausência de campo magnético externo, a magnetização é sempre zero. Para temperaturas menores que T_c sempre existe uma magnetização espontânea. O método de Monte Carlo [123] tem sido favorecido grandemente pela sua aplicação ao modelo de Ising em duas dimensões devido ao fato de que algumas propriedades do último têm sido obtidas exatamente [124, 125].

Contudo, no método de Monte Carlo entram alguns ingredientes inevitavelmente:

- geradores de números pseudo-aleatórios
- tamanho finito dos sistemas que são simulados
- possíveis formas de exploração dos sistemas

Para melhorar a geração de números aleatórios, métodos cada vez mais sofisticados são ideados e permanentemente testados [126, 127, 128]. Para minimizar os efeitos das fronteiras normalmente algumas condições são impostas sobre elas, as mais populares são provavelmente condições de fronteira periódicas e condições de fronteira helicoidais. Por último, as maneiras de explorar o sistema utilizadas mais frequentemente são as de acesso aleatório e as tipo máquina de escrever.

Nós demonstramos [129] aqui que, para um intervalo apreciável de tamanhos de sistemas e temperaturas, a simulação de sistemas de Ising leva a resultados fisicamente

incorretos devido à simples mudança do momento em que são aplicadas as condições de fronteira periódicas durante a execução do problema. Este Apêndice, mesmo apresentando um achado original, tem um caracter mais bem pedagógico.

Consideremos um sistema de Ising quadrado de lado L com condições de fronteira periódicas a ser simulado com um algoritmo de Metrópolis (probabilidade de transição $W = \exp(\Delta/k_B T)$) e seguindo uma sequência de atualização tipo máquina de escrever.

As condições de fronteira periódicas são implementadas da seguinte maneira: uma cópia da coluna 1 é colocada lado a lado com a coluna L , uma cópia da coluna L é colocada lado a lado com a coluna 1; o mesmo procedimento é seguido para as linhas. Neste tipo de procedimento é normal atualizar as colunas e linhas extras enquanto o sistema é explorado. Em lugar disto, nós atualizamos as linhas e colunas extras em uma única operação após cada passo de Monte Carlo/spin, isto é, após termos explorado o sistema completo.

Existem várias razões que nos permitem e ao mesmo tempo aconselham a fazer isto, a primeira razão, física, é que o número de spins na fronteira é uma quantidade sub-extensiva (existem aproximadamente $4L$ spins na fronteira enquanto o número total de spins é L^2). Uma outra razão (especialmente nos casos em que existe um grande número de possíveis probabilidades de transição fazendo difícil a pré-fabricação de uma tabela com estas e fazendo portanto com que os programas sejam mais lentos) é de ordem prática: evitar a instrução IF , que é uma grande consumidora de tempo. É bom chamar a atenção que qualquer tentativa *a priori* de invalidar este procedimento, argumentando a possível introdução de correlações deve ser evitado. A razão para tal afirmação é que

em simulações usuais as cópias da coluna L e da linha L são mantidas entre um passo de Monte Carlo e o seguinte e, se alguma correlação for introduzida com a nova forma de atualizar as fronteiras, esta seria apenas o “dobro” do que se faz normalmente, e não há razões para esperar modificações radicais nos resultados das simulações.

Nós utilizamos no começo, para a geração de números pseudo-aleatórios algoritmos congruenciais lineares do tipo

$$x_n = (a_i x_{n-1}) \text{MOD}(2^{31} - 1) \quad (\text{A.2})$$

mas, como veremos, o tipo de gerador utilizado não tem consequências palpáveis nos resultados. Na Equação (A.2) os x são os números aleatórios e os a_i são números ímpares apropriados.

A Figura A.1 mostra um resultado típico da dependência temporal da magnetização ao longo de uma simulação deste tipo. É uma característica geral que, independentemente das condições iniciais impostas, o sistema tende inicialmente para valores da magnetização próximos ao valor ideal para a temperatura na qual é feita a simulação. A magnetização permanece próxima a estes valores durante um tempo que varia de simulação para simulação e também com a temperatura e com o tamanho do sistema, após o qual se aproxima de valores que não tem significado físico algum e que são consequência, exclusivamente, do tipo de algoritmo adotado. Finalmente os sistemas atingem um estado em que a cada passo todos os spins mudam a sua orientação e que portanto tem uma magnetização fixa. A aparência da curva na Figura A.1 é de um traço contínuo mas em verdade a “bifurcação” e, depois, as duas linhas paralelas são pontos individuais correspondentes a

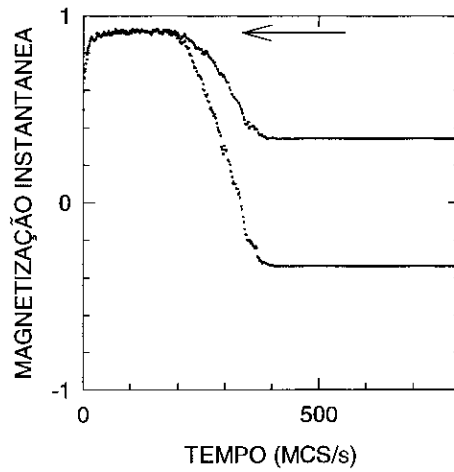


Figura A.1: Dependência temporal típica da magnetização. As unidades de tempo são passo de Monte Carlo/spin. A magnetização inicial foi de 0.33 e a temperatura $T = 2.0 < T_c = 2.269$ em unidades em que a constante de interação entre spins iguala a constante de Boltzmann. A seta aponta aproximadamente para o valor correto da magnetização nessa temperatura.

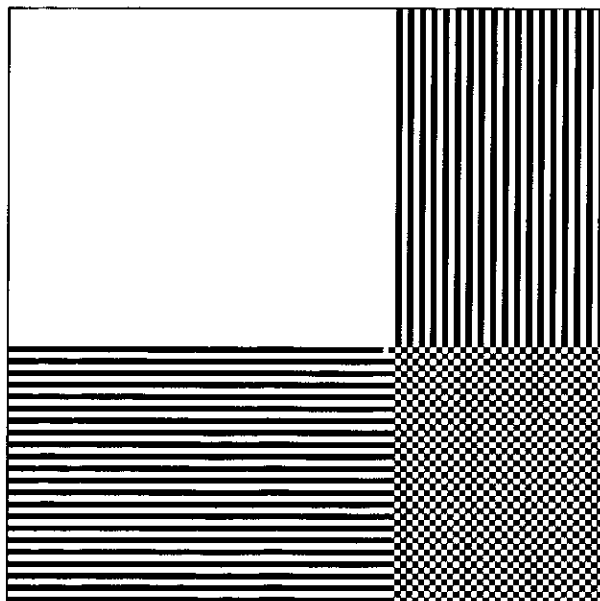


Figura A.2: *Instantânea de uma configuração final típica. Os quadrados pretos representam spins apontando "para cima" e os brancos, spins "para baixo". Se é usada como configuração inicial permanece constante (ver texto). A temperatura $T < T_c$.*

instantes de tempos subsequentes.

Na Figura A.2 mostramos uma configuração final típica. Esse tipo de configuração, mesmo sendo fisicamente possível, é muito improvável (existem apenas da ordem de L configurações deste tipo enquanto o número total de possíveis configurações é da ordem de 2^N) e normalmente não aparece em nenhuma simulação anterior. Contudo, se usarmos uma delas como condição inicial, o sistema nunca sairá dela como pode-se corroborar facilmente fazendo tentativas de *flipping* de spins começando no vértice superior esquerdo

da Figura A.2.

A Figura A.3 mostra um padrão de configuração de spins quando o estado final de uma simulação ainda não foi alcançado. Os padrões patológicos são criados na fronteira, como era de se esperar, e ocupam paulatinamente o resto da amostra.

Para $T \leq 1.5$ os resultados obtidos são os usuais, para $1.5 < T \leq T_c$ obtêm-se resultados anômalos e para $T > T_c$ também. Incluímos o intervalo $T > T_c$ como um caso particular pois para esse intervalo a magnetização sempre tende inicialmente a zero, em contraste com o que acontece para $T < T_c$. Para sistemas menores que 100×100 o aparecimento dos padrões patológicos precisa apenas de algumas dezenas de passos de Monte Carlo/spin.

Contrariamente ao que poderia se pensar, o comportamento continua a ser o mesmo para os maiores tamanhos que conseguimos simular.

Não é possível procurar por uma explicação nos ciclos dos geradores de números aleatórios devido a que as simulações apresentam o comportamento não normal para um “intervalo contínuo” de tamanhos de sistemas e não para alguns valores especiais. Ainda mais, os padrões patológicos são obtidos muito antes de que os ciclos normais nos geradores de números pseudo-aleatórios tenham sido completados.

Os resultados errôneos parecem estar ligados à utilização simultânea do algoritmo de Metrópolis, de algoritmo de atualização do tipo máquina de escrever e das novas condições de fronteira periódicas.

Contudo, o modo de pensar que levaria a usar este tipo de atualização continua a estar fortemente suportado por dois fatos: as simulações sempre tendem inicialmente para

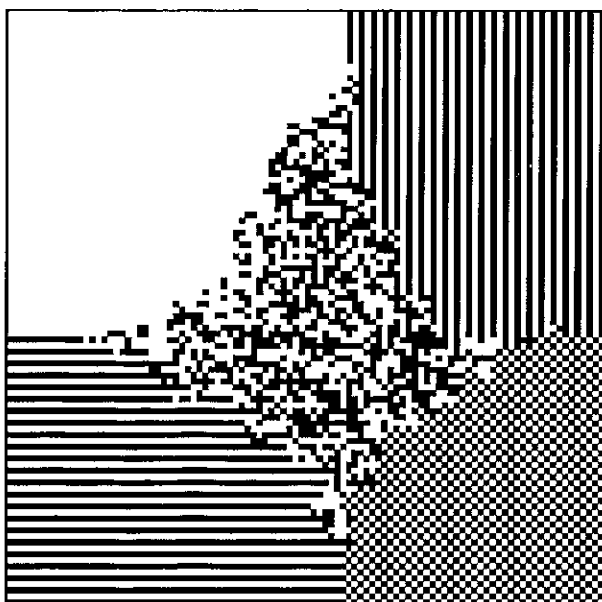


Figura A.3: *Instantânea de uma simulação antes de atingir uma configuração do tipo mostrado na Figura A.2. Notar que os padrões parecem nascer nas fronteiras. A temperatura $T > T_c$ mas a aparência final é a mesma.*

valores próximos aos corretos e, quanto maior o sistema, mais demoram as configurações estranhas a invadir o sistema inteiro. Além disto, se usarmos uma atualização que não a de Metrópolis (por exemplo, $W' = \exp(-\Delta E/k_B T)/[1 + \exp(-\Delta E/k_B T)]$) ou uma seqüência de atualização aleatória, recuperamos os resultados corretos.

Apêndice B

Um Método de Generalização da Mecânica Estatística de Tsallis

Para obter a equação (3.2) a partir da (3.1) é possível usar uma expansão tipo réplica *trick* (como no trabalho original) ou, mais simples, usar a regra de L'Hospital para limites.

Existem algumas “dificuldades” no tratamento da entropia de Tsallis (especificamente a necessidade de imposição de um *cut-off* para evitar valores complexos das probabilidades e também, a convexidade da entropia que pode levar a violações da Segunda Lei da Termodinâmica para alguns valores do parâmetro q e da temperatura) que trataremos de eliminar introduzindo de um modo natural outras entropias. Contudo, esse tipo de “dificuldade” permitiu uma explicação ao problema dos neutrinos solares e pode ser que sejam inerentes à natureza de alguns sistemas físicos.

Baseados na entropia de Tsallis e no limite $q \rightarrow 1$ que recupera a entropia de

Boltzmann, introduzimos neste Apêndice [130] um conjunto infinito de entropias (do qual a de Tsallis é um caso particular e ao qual, simultaneamente, a própria entropia de Tsallis serve de semente). O método aqui descrito permite a obtenção de conjuntos análogos se usarmos como entropia de partida outra que não a de Tsallis. Algumas propriedades gerais correspondentes aos *ensembles* microcanônico e canônico são também apresentadas.

Propomos para a entropia a forma:

$${}_n S_Q = k \frac{R[Q, \{p_i\}] - \sum_{i=1}^W \frac{p_i^Q}{\ln^{n-1} p_i}}{P[Q]} \quad (\text{B.1})$$

onde n é algum inteiro positivo e Q é o parâmetro que define a nova generalização. Impomos que no limite $Q \rightarrow 1$ (similar ao que acontece no caso $q \rightarrow 1$ na entropia de Tsallis) a nova entropia coincida com a de Boltzmann.

Para facilitar o trabalho escolhemos $P[Q]$ como um polinômio de grau n em Q e $R[Q, \{p_i\}]$ como um polinômio de grau $n - 1$ em Q . A dependência de $R[Q, \{p_i\}]$ nas $\{p_i\}$ será determinada da condição acima para o limite.

Impomos para $P[Q]$ e $R[Q, \{p_i\}]$ algumas condições adicionais:

i) $P[Q]$ e suas derivadas até a ordem $n - 1$ anulam-se no *limite* $Q \rightarrow 1$, enquanto a n -ésima derivada toma o valor 1 nesse limite.

ii) O polinômio em Q , $R[Q, \{p_i\}]$, e todas as suas derivadas até o grau $n - 1$ são iguais às correspondentes derivadas da quantidade $\sum_{i=1}^W p_i^Q / \ln^{n-1} p_i$ em relação a Q para $Q \rightarrow 1$.

A n -ésima derivada de $R[Q, \{p_i\}]$ com relação a Q é zero.

Destas condições é natural tomar:

$$P[Q] = \frac{(Q-1)^n}{n!} \quad (\text{B.2})$$

e $R[Q, \{p_i\}]$ como a soma dos n primeiros termos da série de Taylor da quantidade $\sum_{i=1}^W p_i^Q / \ln^{n-1} p_i$ ao redor de $Q = 1$:

$$R[Q, \{p_i\}] = \sum_{i=1}^W \sum_{k=0}^{n-1} \frac{p_i}{\ln^{n-1-k} p_i} \frac{(Q-1)^k}{k!} \quad (\text{B.3})$$

Em geral P e R poderiam ser funções mais complicadas em Q sempre que cumpram com as condições acima. Nós escolhemos polinômios para simplificar o máximo possível a apresentação.

Em contraste com o q da entropia de Tsallis (e com o nosso Q , quando $n = 1$) que tem sido relacionada à não extensividade, n não tem ainda um significado físico claro, é simplesmente o número de vezes que temos que aplicar a regra de L'Hopital à entropia ${}_n S_Q$ no limite $Q \rightarrow 1$ para obter a de Boltzmann. Chamamos n ordem da entropia. Notemos que no limite $Q \rightarrow 1$, n desaparece em todas as expressões, não podemos considerá-lo um parâmetro generalizante independente pois não existe um limite $n \rightarrow n_0$ ou $n = n_0$ que nos leve à entropia de Boltzmann. Ainda, no melhor dos casos, que é $n = 0$ (se aceitamos por definição que o polinômio de grau menor do que zero é zero) é necessário um limite extra $Q \rightarrow 1$.

Na nossa notação a entropia de Tsallis é a entropia de primeira ordem. É interessante notar que no processo limite a entropia de ordem n passa por todas as de ordem inferior e em particular pelo caso de Tsallis ($n = 1$).

A entropia ${}_n S_Q$ adota a forma:

$${}_n S_Q = k \frac{\sum_{i=1}^W \sum_{k=0}^{n-1} \frac{p_i}{\ln^{n-1-k} p_i} \frac{(Q-1)^k}{k!} - \sum_{i=1}^W \frac{p_i}{\ln^{n-1} p_i}}{\frac{(Q-1)^n}{n!}} \quad (\text{B.4})$$

É fácil demonstrar a positividade de ${}_n S_Q$ na Equação (B.4) desenvolvendo o segundo termo no numerador em série de Taylor ao redor de $Q = 1$, escrevendo (B.6) na forma:

$${}_n S_Q = k \sum_{i=1}^W \sum_{k=n}^{\infty} \frac{-p_i}{\ln^{n-1-k} p_i} \frac{n! (Q-1)^k}{k! (Q-1)^n} \quad (\text{B.5})$$

que é positivo para qualquer Q e n . Notemos que para $Q > 1$ e qualquer n e também para $Q < 1$ e n par (B.5) corresponde a uma série alternada com termos decrescentes com k em valor absoluto, sendo o primeiro termo positivo. Para $Q < 1$ e n ímpar todos os termos são positivos.

Extremizamos agora ${}_n S_Q$ com a condição $\sum_{i=1}^W p_i = 1$ (*ensemble* microcanônico).

É relativamente fácil demonstrar que ${}_n S_Q$ é um extremo no caso de equiprobabilidade e que nesse caso:

$${}_n S_Q = kn! \frac{(-1)^{n-1} \ln^{1-n} W \sum_{k=0}^{n-1} (-1)^k (k!)^{-1} (Q-1)^k \ln^k W + (-1)^n W^{1-Q} \ln^{1-n} W}{(Q-1)^n} \quad (\text{B.6})$$

que se reduz ao caso de Boltzmann quando $Q \rightarrow 1$ e para qualquer n .

Derivando (B.6) com relação a W , obtemos que para $n = 1$ a entropia é uma função crescente do número de estados W para qualquer Q . Para $n > 1$ ${}_n S_Q$ é uma

função crescente de W se $Q \leq 1$ e decrescente se $Q > 1$. Isto é um resultado agradável se comparado com o caso $n = 1$ (Tsallis). Quando $n = 1$ a entropia é uma função crescente de W para qualquer Q mas, para $Q > 1$ a entropia de Tsallis apresenta o “problema” de que para alguns valores de temperatura as probabilidades se tornam complexas. Para $n > 1$ o “problema” é evitado com argumentos puramente físicos, isto é, a entropia tem que ser uma função crescente de W e por isso o intervalo $Q > 1$ deve ser eliminado.

É também relativamente fácil mostrar propriedades de concavidade para ${}_nS_Q$ definindo uma lei de probabilidade mista como

$$p_i'' \equiv \alpha p_i + (1 - \alpha) p_i' \quad (\text{B.7})$$

e estudando a quantidade

$${}_n\Delta_Q \equiv ({}_nS_Q(\{p_i\})) - [\alpha ({}_nS_Q(\{p_i\})) - (1 - \alpha) ({}_nS_Q(\{p_i'\}))] \quad (\text{B.8})$$

Usando a equação (B.5) pode-se mostrar que para $Q > 0$ a quantidade ${}_n\Delta_Q \geq 0$, isto é, a entropia é côncava independentemente de n . Para $Q < 0$ existe um $Q^*[n]$ abaixo do qual a entropia é convexa (${}_n\Delta_Q < 0$). Para $Q^* \leq Q \leq 0$ a entropia não tem concavidade definida. Para $n = 1$, $Q^* \equiv 0$ e, para $n = 2$, $Q^* \approx -0,3$. Isto também é um agradável resultado porque as regiões *boa* e *ruim* estão bem delimitadas por um *gap*. Somos inclinados a pensar que a única região fisicamente aceitável para $n > 1$ é $[0,1]$, ainda mais sabendo que a convexidade pode levar a violações da Segunda Lei da Termodinâmica [131].

Para tentar obter as expressões para o *ensemble* canônico agora extremizamos ${}_n S_Q$ com a condição adicional $\sum_{i=1}^W p_i \epsilon_i = U_Q$, onde as ϵ_i e U_Q são números reais conhecidos. Seguindo Tsallis definimos

$${}_n \phi_Q \equiv \frac{{}_n S_Q}{k} + \lambda P' [Q] \sum_{i=1}^W p_i - \lambda \beta P [Q] \sum_{i=1}^W p_i \epsilon_i \quad (\text{B.9})$$

onde $P' [Q]$ é a primeira derivada de $P [Q]$. Impondo $\partial ({}_n \phi_Q) / \partial p_i = 0 \forall_i$ não é muito difícil chegar à condição

$$\frac{\sum_{k=0}^{n-1} \frac{(Q-1)^k}{k!} \frac{1-(n-1-k) \ln^{-1} p_i}{\ln^{n-1-k} p_i} - p_i^{Q-1} \frac{Q-(n-1) \ln^{-1} p_i}{\ln^{n-1} p_i}}{P [Q]} + \lambda P' [Q] + \lambda \beta P [Q] \epsilon_i = 0 \quad (\text{B.10})$$

que novamente recupera Tsallis para $n = 1$. Para $n > 1$ a equação (B.10) representa, junto com as condições impostas para as probabilidades e as $\{\epsilon_i\}$, um sistema de $W + 2$ equações não-lineares simultâneas para $\{p_i\}$, λ e β (para $n = 1$ é possível obter uma forma explícita para $\{p_i\}$). Obter uma forma geral para a função geradora (função de partição) revelou-se uma tarefa extremamente difícil e pode servir como uma das possíveis linhas de desenvolvimento do trabalho.

A existência de um conjunto infinito de entropias generalizadas (e também de um conjunto infinito de tais conjuntos) apresentada aqui, chama de novo a atenção sobre a pergunta: qual das entropias existentes deve solucionar os problemas da Mecânica Estatística de Boltzmann-Gibbs? Até agora, a única que tem se revelado útil nesse sentido é a de Tsallis.

Propriedades para o caso $n = 1$ estão aparecendo na literatura. A introdução

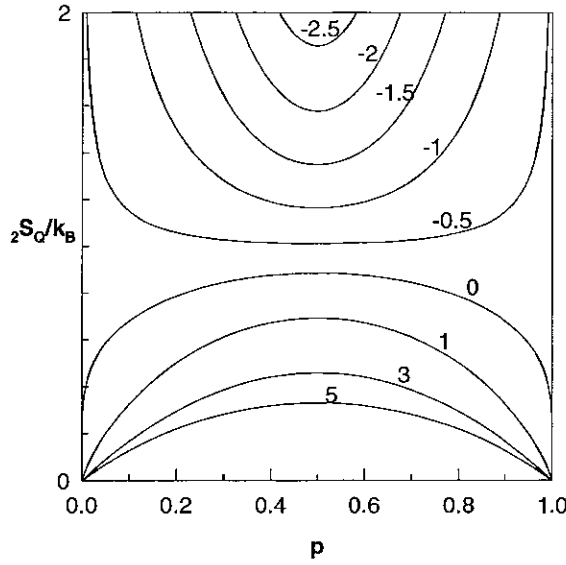


Figura B.1: Dependência da entropia de ordem $n = 2$ para um sistema de dois níveis com o valor do parâmetro Q entre -2.5 e $+0.5$. O aspecto é idêntico ao obtido para $n = 1$.

de $n > 1$ não deve afetar dramaticamente as propriedades em comparação com o caso $n = 1$ dentro do intervalo de Q permitido. Como exemplo do que deve ser esperado a Figura B.1 mostra a dependência de ${}_2S_Q$ para um sistema com apenas dois estados, ela é qualitativamente idêntica à Figura 1 da referência [49] (o caso $n = 1$).

Ressaltemos como comentário final o fato de que o método aqui apresentado pode ser, em princípio, utilizado para entropia generalizada (ou outras quantidades) com um limite não trivial no caso de Boltzmann. Os únicos requisitos que a entropia inicial tem que cumprir são:

- i)* no limite para o valor especial do parâmetro (no nosso caso $Q \rightarrow 1$) uma indeterminação do tipo $\frac{0}{0}$ ou qualquer outra análoga tem que ser obtida.

ii) cada um dos termos que dão lugar à indeterminação deve ter uma primitiva no parâmetro.

Não é possível aplicar esta extensão à entropia de Renyi S^R [132] porque ela não satisfaz o segundo requisito, mesmo assim, como existe uma relação simples entre S_q^{Tsalis} e S_q^R :

$$S_q^R = (1 - q)^{-1} \ln [1 + (1 - q) S_q^T] \quad (\text{B.11})$$

todo o anterior pode ser considerado como o caminho para um conjunto análogo de entropias de Renyi. Como a entropia de Renyi não tem, até onde sabemos, aplicações físicas, não foi dedicado maior esforço em seu estudo.

Por um outro lado a entropia recentemente introduzida por Abe [133] (invariante ante a mudança $q \longleftrightarrow \frac{1}{q}$):

$$S_q^{Abe} = -k \frac{\sum_{i=1}^W p_i^q - \sum_{i=1}^W p_i^{\frac{1}{q}}}{q - \frac{1}{q}} \quad (\text{B.12})$$

satisfaz os dois requisitos e não é muito difícil achar uma extensão para ela do tipo apresentado na Equação (B.6).

É bom ressaltar que na referência [133] foi também obtido que os valores permitidos para q são aqueles entre 0 e 1, mas ali a razão foi puramente matemática: o intervalo $[1, \infty]$ é mapeado em um intervalo $[0, 1]$.

Concluindo, foi apresentado um método para obter conjuntos infinitos de entropias a partir de uma “semente” que recupera a forma de Boltzmann em algum limite não

trivial. O método foi ilustrado usando como entropia inicial a de Tsallis. Esta escolha foi feita porque ela tem sido relacionada a algumas aplicações físicas. As novas entropias eliminam, devido a razões puramente físicas, os intervalos de parâmetros onde poderiam se apresentar alguns comportamentos anómalos e são, portanto, possíveis candidatas para futuras aplicações.

Bibliografia

- [1] A. Einstein, *Theory of the Brown motions*, Annalen der Physik **17**, 549 (1905).
- [2] M. Smoluchowsky, *Theory of the Brownian Movements*, Acad. Sci. Cracovie, Bull. 7, 577 (1906) e Ann. der Physik 21, 756 (1906).
- [3] D. O. Hebb, *The Organization of Behavior: A Neurophysiological Theory* (Wiley, New York, 1949).
- [4] P. Breton, *O primeiro computador imitava o cérebro humano*, Ciência Hoje **21**, No. 125, 64 (1996).
- [5] W. A. Little, Math. Biosci. **19**, 101 (1974).
- [6] J. Hopfield, *Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **79**, 91 (1982).
- [7] D. J. Amit, H. Gutfreund e H. Sompolsky, *Spin-glass model of neural networks*, Phys. Rev. A **32**, 1007 (1985).
- [8] D. J. Amit, H. Gutfreund e H. Sompolsky, *Storing infinite numbers of patterns in a spin glass model of neural networks*, Phys. Rev. Lett. **55**, 1530 (1985).

- [9] B. Derrida, E. Gardner e A. Zippelius, *An exactly solvable asymmetric neural network model*, Europhys. Lett. **4**, 167 (1987).
- [10] C. R. da Silva, *Propriedades Dinâmicas de Redes de Neurônios com Períodos Refratários e Diluição Assimétrica*, Tese de Doutorado, CBPF, 1997.
- [11] E. Schrödinger, *What is Life?* (Cambridge University Press, Cambridge, 1944).
- [12] C. L. Berthelsen, J. A. Glazier e M. H. Skolnick, *Global fractal dimension of human DNA sequences treated as pseudorandom walks*, Phys. Rev. A **45**, 8902 (1992).
- [13] A. M. C. de Souza e C. Anteneodo, *A model for nucleotide sequences*, Biophys. J. **69**, 1708 (1995).
- [14] C. Tsallis, *Exactly solvable model for a genetically induced geographical distribution of a population*, Physica A **194**, 502 (1993).
- [15] L. da Silva e C. Tsallis, *On the maintenance of polygenic variance: a computer simulation*, pré-print (1997).
- [16] L. da Silva, Tese de Doutorado, CBPF, 1997.
- [17] F. J. Dyson, *A model for the origin of life*, J. Mol. Evol. **18**, 344 (1982).
- [18] C. Tsallis e R. Ferreira, *On the origin of self-replicant information-containing polymers from oligomeric mixtures*, Phys. Lett. **99A**, 461 (1983), e *A critical phenomenon approach of biogenesis*, Physica A **144**, 336 (1986); R. Ferreira e C. Tsallis, *On the*

- role of complementarity in Biogenesis: A critical phenomenon approach*, J. Theor. Biology **117**, 303 (1985).
- [19] P. W. Anderson e D. Stein, em *Self-organizing systems: The emergence of order*, ed. F. E. Yates (Plenum, New York, 1983), e P. W. Anderson, *Suggested model for prebiotic evolution: The use of chaos*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **80**, 3386 (1983).
- [20] H. J. Herrmann e C. Tsallis, *Biogenesis and the growth of DNA-like polymer chains: a computer simulation*, Physica A **153**, 202 (1988).
- [21] L. da Silva, K. C. Mundim e C. Tsallis, *Effect of cross-links on the autocatalytic polymerization of RNA-like chains*, comunicação pessoal, 1997.
- [22] N. Vandewalle e M. Ausloos, *Exact solution of the dynamic epidemic model on the Bethe lattice*, Physica A **230**, 1 (1996).
- [23] D. Stauffer, P. M. C. de Oliveira, S. Moss de Oliveira e R. M. Z. dos Santos, *Monte Carlo simulation of sexual reproduction*, Physica A **231**, 504 (1996).
- [24] N. K. Jerne, *The Immune System*, Sci. Am. **229**, 52 (1973).
- [25] R. J. De Boer, L. A. Segel e A. S. Perelson, *Pattern formation in one- and two-dimensional shape-space models of the immune system*, J. Theor. Biol. **155**, 295 (1992).
- [26] B. Alberts, *Molecular Biology of the Cell* (Garland, London, 1983).

- [27] J. Darnell, H. Lodish e D. Baltimore, *Molecular Cell Biology* (Scientific American Books Inc., New York, 1990).
- [28] A. S. Perelson e G. F. Oster, *J. Theor. Biol.* **81**, 645 (1979).
- [29] A. S. Perelson e G. Weisbuch, *Modeling immune reactivity in secondary lymphoid organs*, *Bull. Math. Biol.* **54**, 649 (1992).
- [30] R. J. De Boer, J. D. van der Laan e P. Hogeweg, in: *Thinking About Biology*, eds. F. J. Varela e W. D. Stein (Addison-Wesley, New York, 1992).
- [31] J. Stewart e F. J. Varela, *Morphogenesis in shape-space. Elementary meta-dynamics in a model of the immune network* *J. Theor. Biol.* **153**, 477 (1991).
- [32] D. Stauffer e M. Sahimi, *High-dimensional simulation of simple immunological models*, *J. Theor. Biol.* **166**, 289 (1994).
- [33] D. Stauffer e M. Sahimi, *High-dimensional and very large cellular automata for immunological shape space*, *Int. J. Mod. Phys. C* **4**, 401 (1993).
- [34] R. M. Z. dos Santos e A. T. Bernardes, *The stable-chaotic transition on cellular automata used to model the immune repertoire*, *Physica A* **219**, 1 (1995).
- [35] H. Meyer, *Simulations of the immunological shape space: influence of the interacting range in an Ising-like model*, *Int. J. Mod. Phys. C* **6**, 765 (1996).
- [36] M. Deffner, *Computer simulation of immunological cellular automata: The Tsallis model*, *Physica A* **195**, 279 (1993).

- [37] R. M. Z. dos Santos, *Transient times and periods in the high-dimensional shape-space model for immune systems*, Physica A **196**, 12 (1993).
- [38] M. Kaufman, J. Urbain e R. Thomas, *Towards a logical analysis of the immune response*, J. Theor. Biol. **114**, 527 (1985).
- [39] M. Kaufman e R. Thomas, *Model analysis of the bases of multistationarity in the humoral immune response*, J. Theor. Biol. **129**, 141 (1987).
- [40] S. Dasgupta, *Monte Carlo simulation of the shape space model of immunology*, Physica A **189**, 403 (1992).
- [41] D. Stauffer, *Monte Carlo simulation of Ising-like shape space*, Int. J. Mod. Phys. C **5**, 513 (1994).
- [42] R. B. Pandey, *Cellular automata approach to interacting cellular network models for the dynamics of cell population in an early HIV infection*, Physica A **179**, 442 (1991).
- [43] I. Dayan, D. Stauffer e S. Havlin, *Cellular automata generalisation of the Weisbuch-Atlan model for the immune response*, J. Phys. A **21**, 2473 (1988).
- [44] A. R. R. Papa, *Simulação de sistemas imunológicos com técnicas de dinâmica molecular*, Resumos do XVII Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, Caxambu, (7 a 11 de junho 1994) 107.
- [45] A. R. R. Papa e C. Tsallis, *A local-field-type model for immunological systems: time evolution in real and shape spaces*, Physica A **233**, 85 (1996).

- [46] L. Tisza, *Generalized thermodynamics* (MIT Press, Cambridge, 1961).
- [47] Y. P. Terlietski, *Statisticheskoi Fiziki* (Nauk, Moscow, 1966) (em Russo).
- [48] P.T. Landsberg, *Thermodynamics and statistical mechanics* (Oxford University Press, Oxford, 1978).
- [49] C. Tsallis, *Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics*, J. Stat. Phys. **52**, 479 (1988).
- [50] E.M.F. Curado e C. Tsallis, *Generalized statistical mechanics: connection with thermodynamics*, J. Phys. A **24**, L69 (1991) [Corrigenda: **24**, 3187 (1991) and **25**, 1019 (1992)].
- [51] A.R. Plastino e A. Plastino, *Stellar polytropes and Tsallis' entropy*, Phys. Lett. A **174**, 384 (1993) e *Information theory, approximate time dependent solutions of Boltzmann's equation and Tsallis' entropy*, **193**, 251 (1994).
- [52] B.M. Boghosian, *Thermodynamic description of the relaxation of two-dimensional turbulence using Tsallis statistics*, Phys. Rev. E **53**, 4754 (1996).
- [53] A.K. Rajagopal, *Dynamic linear response theory for a nonextensive system based on Tsallis prescription*, Phys. Rev. Lett. **76**, 3469 (1996).
- [54] P.A. Alemany e D.H. Zanette, *Fractal random walks from a variational formalism for Tsallis entropy*, Phys. Rev. E **49**, R956 (1994).

- [55] D.H. Zanette e P.A. Alemany, *Thermodynamics of anomalous diffusion*, Phys. Rev. Lett. **75**, 366 (1995).
- [56] M.O. Caceres e C.E. Budde, *Comment on "Thermodynamics of anomalous diffusion"*, Phys. Rev. Lett. **77**, 2589 (1996).
- [57] D.H. Zanette e P.A. Alemany, *Reply to Comment on "Thermodynamics of anomalous diffusion"*, Phys. Rev. Lett. **77**, 2590 (1996).
- [58] C. Tsallis, S.V.F. Levy, A.M.C. de Souza e R. Maynard, *Statistical mechanical foundation of the ubiquity of Levy distributions in nature*, Phys. Rev. Lett. **75**, 3589 (1995) [Erratum: **77**, 5442 (1996)].
- [59] A.R. Plastino e A. Plastino, *Non-extensive statistical mechanics and generalized Fokker-Planck equation*, Physica A **222**, 347 (1995).
- [60] C. Tsallis e D.J. Bukman, *Anomalous diffusion in the presence of external forces: exact time-dependent solutions and their thermostistical basis*, Phys. Rev. E **54**, R2197 (1996).
- [61] A. Compte e D. Jou, *Non-equilibrium thermodynamics and anomalous diffusion*, J. Phys. A **29**, 4321 (1996).
- [62] D.A. Stariolo, *Aging in models of non-linear diffusion*, Phys. Rev. E **55**, 4806 (1997).
- [63] G. Kaniadakis, A. Lavagno e P. Quarati, *Generalized statistics and solar neutrinos*, Phys. Lett. B **369**, 308 (1996).

- [64] P. Quarati, A. Carbone, G. Gervino, G. Kaniadakis, A. Lavagno e E. Miraldi, *Constraints for solar neutrinos fluxes*, Nuc.Phys. A (Vol. Proc. 1996).
- [65] V.H. Hamity e D.E. Barraco, *Generalized nonextensive thermodynamics applied to the cosmic background radiation in a Robertson-Walker universe*, Phys. Rev. Lett. **76**, 4669 (1996).
- [66] P. Jund, S.G. Kim e C. Tsallis, *Crossover from extensive to nonextensive behavior driven by long-range interactions*, Phys. Rev. B **52**, 50 (1995).
- [67] J.R. Grigera, *Extensive and non-extensive thermodynamics thermodynamics : a molecular dynamics test*, Phys. Lett. A **217**, 47 (1996).
- [68] S. A. Cannas e F.A. Tamarit, *Long-range interactions and non-extensivity in ferromagnetic spin systems*, Phys. Rev. B **54**, R12661 (1996).
- [69] L.C. Sampaio, M.P. de Albuquerque e F.S. de Menezes, *Nonextensivity and Tsallis statistics in magnetic systems*, Phys. Rev. B **55**, 5611 (1997).
- [70] D.A. Stariolo e C. Tsallis, *Optimization by simulated annealing: recent progress*, Ann. Rev. Comp. Phys., vol. II, ed. D. Stauffer (World Scientific, Singapore, 1995), p. 343.
- [71] T.J.P. Penna, *Traveling salesman problem and Tsallis statistics*, Phys. Rev. E **51**, R1 (1995).
- [72] T.J.P. Penna, *Fitting curves by simulated annealing*, Computers in Physics **9**, 341 (1995).

- [73] C. Tsallis e D.A. Stariolo, *Generalized simulated annealing*, Physica A **233**, 395 (1996).
- [74] K.C. Mundim e C. Tsallis, *Geometry optimization and conformational analysis through generalized simulated annealing*, Int. J. Quantum Chem. **58**, 373 (1996).
- [75] J. Schulte, *Nonpolynomial fitting of multiparameter functions*, Phys. Rev. E **53**, 1348 (1996).
- [76] I. Andricioaei e J.E. Straub, *Generalized simulated annealing algorithms using Tsallis statistics: application to conformational optimization of a tetrapeptide*, Phys. Rev. E **53**, R3055 (1996).
- [77] P. Serra, A.F. Stanton e S. Kais, *Pivot method for global optimization*, Phys. Rev. E **55**, 1162 (1997).
- [78] S. Curilef e A. R. R. Papa, *Tsallis-statistical approach to the specific heat of liquid ^4He : comparison with other results*, para aparecer em Int. J. Mod. Phys. B **11**, No. 9 (1997).
- [79] C. Tsallis, A.R. Plastino e W.-M. Zheng, *Power-law sensitivity to initial conditions - new entropic representation*, para aparecer em Chaos, Solitons and Fractals **8**, (1997).
- [80] U.M.S. Costa, M.L. Lyra, A.R. Plastino e C. Tsallis, *Power-law sensitivity to initial conditions within a logistic-like family of maps: Fractality and nonextensivity*, para aparecer em Phys. Rev. E (1997).

- [81] J. Suzuki e K. Kaneko, *Imitation games*, Physica D **75**, 328 (1994).
- [82] D. Dominguez e H. Cerdeira, *Break down of the law of large numbers in Josephson junctions series arrays*, Proceedings (1994).
- [83] A. R. R. Papa e E. Altshuler, *J_c vs B curves and the Josephson junction assembly model for Y-Ba-Cu-O superconductors*, Solid State Communications **76**, 799 (1990).
- [84] A. R. R. Papa e E. Altshuler, *The J_c versus T dependence in YBaCuO superconductors and the Ambegaokar-Baratoff relationship*, Physica Status Solidi **168**, (1991) K15.
- [85] A. R. R. Papa, E. Altshuler e O. Arés, *The low-field $J_c(B)$ characteristic of high T_c superconductors: Josephson behavior*, Magnetism, Magnetic Materials and Applications, (IOP, London, 1992) p. 327.
- [86] A. R. R. Papa e E. Altshuler, *The $J_c(T)$ dependence in ceramic superconductors: S-I-S, S-N-S or thermally activated controlled?*, Magnetism, Magnetic Materials and Applications, (IOP, London, 1992) p. 335.
- [87] N. H. Packard, *Dynamic Patterns in Complex Systems*, J. Kelso, A. J. Mandell, M. F. Shlesinger, Eds. (World Scientific, Singapore, 1988) p. 293.
- [88] C. K. Cathpole, *Vocal Communication in Birds* (Edward Arnold Press, Paris, 1979).
- [89] A. R. R. Papa e C. Tsallis, *Imitation games: Power-law sensitivity to initial conditions and nonextensivity*, pré-print (1997).

- [90] F.A. Tamarit, S. Cannas e C. Tsallis, *Sensitivity to initial conditions and nonextensivity in biological evolution*, comunicação privada (1997).
- [91] K. Christensen, comunicação privada (1997).
- [92] F. Wang, N. Hatano e M. Suzuki, *Study on dynamical critical exponents of the Ising model using the damage spreading method*, J. Phys. A **28**, 4543 (1995).
- [93] P. Bak e K. Chen, *Self-organized criticality*, Sci. Am. **264**, 26 (1991).
- [94] P. Bak, C. Tang e K. Wiesenfeld, *Self-organized criticality*, Phys. Rev. A **38**, 364 (1988).
- [95] K. Sneppen, *Self-organized pinning and interface growth in a random medium*, Phys. Rev. Lett. **69**, 3539 (1992).
- [96] S.I. Zaitzev, *Robin Hood as self-organized criticality*, Physica A **189**, 411 (1992).
- [97] P. Bak e K. Sneppen, *Punctuated equilibrium and criticality in a simple model of evolution*, Phys. Rev. Lett. **71**, 4083 (1993).
- [98] Z. Olami, H.J.S. Feder e K. Christensen, *Self-organized criticality in a continuous, nonconservative cellular automaton modeling earthquakes*, Phys. Rev. Lett. **68**, 1244 (1992).
- [99] G.A. Held, D. H. Solina II, D. T. Keane, W. J. Haag. P. M. Horn e G. Grinstein, *Experimental study of critical-mass fluctuations in an evolving sandpile*, Phys. Rev. Lett. **65**, 1120 (1990).

- [100] S. Field, J. Witt, F. Nori e X. Ling, *Superconducting vortex avalanches*, Phys. Rev. Lett. **74**, 1206 (1995).
- [101] D. Quesada e A. R. R. Papa, *Estimation of the electron-phonon interaction from GP-DOS measurements in 123 compounds*, em *Manifestations of the Electron-Phonon Interactions* Ed. R. Baquero (World Scientific, Singapore-London- Hong Kong, 1994) p. 54.
- [102] A. R. R. Papa, *Flux creep: the stochastic approach*, Helvetica Physica Acta **65**, 399(1992).
- [103] E. Altshuler, J. Musa, J. Barroso, A. R. R. Papa e V. Venegas, *Generation of $J_c(H_e)$ hysteresis curves for granular $YBa_2Cu_3O_{7-\delta}$* , Cryogenics **33**, (1993).
- [104] A. R. R. Papa, *Single element characterization of self-organized criticality* , (préprint, 1997).
- [105] S. J. Gould, Paleobiology *3*, 135 (1977).
- [106] D. M. Raup, *Biological extinction in earth history*, Science **231**, 1528 (1986).
- [107] P. Bak, K. Chen e M. Creutz, *Self-organized criticality in the 'Game of Life'*, Nature **342**, 780 (1989).
- [108] S. A. Kauffman e S. J. Johnsen, *Coevolution to the edge of chaos: coupled fitness landscapes, poised states, and coevolutionary avalanches*, J. Theor. Biol. **149**, 467 (1991).

- [109] L. da Silva, A. R. R. Papa e A. M. C. de Souza, *Criticality in a simple model for brain functioning*, (pré-print, 1997).
- [110] A. R. R. Papa e L. da Silva, *Earthquakes in the Brain*, aceito para publicação em *Theory in Biosciences* (1997).
- [111] D.J. Amit, *Modeling Brain Function* (Cambridge University Press, Cambridge, 1989).
- [112] A. Utsugi, *Topology selection for self-organizing maps*, *Comp. Neural Systems* **7**, 727 (1996).
- [113] C-S. Poon, *Self-tuning optimal regulation of respiratory motor output by hebbian covariance learning*, *Neural Networks* **9**, 1367 (1996).
- [114] C-H. Liou e J-M. Wu, *Self-organization using Potts models*, *Neural Networks* **9**, 671 (1996).
- [115] R. Salomon e J.L. van Hemmen, *Accelerating back propagation through dynamic self-adaptation*, *Neural Networks* **9**, 589 (1996).
- [116] S. Becker, *Mutual information maximization: models of cortical self-organization*, *Comp. Neural Systems* **7**, 7 (1996).
- [117] K. Sneppen e M.H. Jensen, *Colored activity in self-organized critical interface dynamics*, *Phys. Rev. Lett.* **71**, 101(1993).
- [118] C. Koch, *Computation and the single neuron*, *Nature* **385**, 207 (1997).

- [119] J.E. Lovelock, *Gaia, A New Look at Life on Earth* (Oxford University Press, Oxford, 1979).
- [120] A. Corral, C. J. Pérez e A. Díaz-Guilera, *Self-organized criticality induced by diversity*, Phys. Rev. Lett. **78**, 1492 (1997).
- [121] H. C. Tuckwell, *Introduction to Theoretical Neurobiology* (Cambridge University Press, Cambridge, 1988).
- [122] W. A. Moeur, P. K. Day, F-C. Liu, S. T. P. Boyd, M. J. Adriaans e R. V. Duncan, *Observation of self-organized criticality near the superfluid transition in ^4He* , Phys. Rev. Lett. **78**, 2421 (1997).
- [123] K. H. Hoffmann e M. Schreiber, Eds., *Computational Physics* (Springer, Berlin-Heilderberg-New York, 1996).
- [124] H. E. Stanley, *Introduction to Phase Transitions and Critical Phenomena*, (Claredon Press, Oxford, 1971).
- [125] R. Y. Baxter, *Exactly Solved Models in Statistical Mechanics*, (Academic Press, London, 1982).
- [126] A. M. Ferrenberg, D. P. Landau and Y. J. Wong, *Monte Carlo simulations: hidden errors from "good" random number generators*, Phys. Rev. Lett. **69**, 3382 (1992).
- [127] P. Grassberger, *On correlations in "good" random number generators*, Phys. Lett. A **181**, 43 (1993).

- [128] F. Schmid e N. B. Wilding, *Errors in Monte Carlo simulations using shift register random number generators*, Int. J. Mod. Phys. C **6**, 781 (1995).
- [129] A. R. R. Papa, *Unphysical frozen states in Monte Carlo simulation of 2D Ising model*, pré-print (1996).
- [130] A. R. R. Papa, *On One-parameter-dependent Generalizations of Boltzmann-Gibbs Statistical Mechanics*, pré-print (1997).
- [131] B. H. Lavenda, *Statistical Physics*, (Wiley, London, 1991).
- [132] A. Rényi, *Probability Theory* (North-Holland, Amsterdam-London, 1970).
- [133] S. Abe, *A note on the q-deformation-theoretic aspect of the generalized entropies in non-extensive physics*, Phys. Lett. A **224**, 326 (1997).

“ESTUDO MECÂNICO-ESTATÍSTICO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS COMPLEXOS”

ANDRÉS REINALDO RODRIGUEZ PAPA

Tese de Doutorado apresentada no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, fazendo parte da Banca Examinadora os seguintes professores:

Constantino Tsallis - Presidente

Américo Tristão Bernardes

Ricardo Gattass

Evaldo Mendonça Fleury Curado

Itzhak Roditi

Rio de Janeiro, 08 de agosto de 1997