



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bárbara Filipa Silva Rodrigues

MODELAÇÃO MATEMÁTICA DO RITMO
CIRCADIANO DA *ARABIDOPSIS THALIANA*

Dissertação no âmbito do Mestrado em Matemática, Análise aplicada e
Computação orientada pelo Professor Doutor Adérito Araújo e apresentada
ao Departamento de Matemática da Faculdade de Ciências e Tecnologia.

Julho de 2020

Modelação matemática do ritmo circadiano da *Arabidopsis thaliana*

Bárbara Filipa Silva Rodrigues



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mestrado em Matemática

Master in Mathematics

Dissertação de Mestrado | MSc Dissertation

Julho 2020

Agradecimentos

Na realização da presente dissertação, houve várias pessoas que contribuíram para a concretização da mesma. Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais e avó que sempre me apoiaram e me deram força, sem eles nada disto seria possível. Quero também agradecer ao Diogo que me apoiou e sempre me ajudou. Também tenho a agradecer aos meus dois amigos, Simone e Adérito, que levo daqui de Coimbra, se não fossem eles a minha estadia não teria sido tão agradável. Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Adérito Araújo, por me ter guiado e pela paciência durante toda a realização da dissertação que tanto gostei de fazer. Agradeço também à Professora Doutora Rossana Henriques, por me ter ajudado no ramo da biologia. Por fim, e não menos importante gratifico o corpo docente do Departamento de Matemática da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade de Coimbra por todo o conhecimento transmitido.

Resumo

Esta dissertação tem como objectivo estudar e simular os osciladores biológicos que permitem modelar os ritmos circadianos das plantas, em particular da *Arabidopsis thaliana*. O presente documento está dividido em quatro capítulos. O primeiro é um capítulo introdutório onde se começa por definir os objetivos da dissertação e a importância do estudo dos ritmos circadianos e dos relógios biológicos. Ainda nesse capítulo, exemplifica-se a forma como é feita a modelação de redes químicas, pois os relógios biológicos têm por base fenómenos químicos que ocorrem ao nível celular. O segundo capítulo é dedicado ao estudo das equações diferenciais ordinárias e ao dos métodos numéricos usados para as resolver. Começa-se por estudar as questões relacionadas com a existência e unicidade de solução e, posteriormente, aborda-se o estudo da estabilidade e estabilidade assintótica, com especial ênfase em problemas não lineares. Relativamente aos métodos numéricos, analisaram-se os resultados de consistência e convergência e apresentou-se um estudo sobre a sua estabilidade. Foi ainda abordada a questão da implementação, nomeadamente a forma eficaz de efectuar o controlo do passo na integração numérica e como certos métodos podem revelar melhor desempenho que outros no tipo de problemas que pretendemos considerar, definindo, deste modo, um critério para a escolha dos métodos a usar. No terceiro capítulo considera-se a análise qualitativa dos chamados osciladores bioquímicos, em particular a análise da estabilidade e das bifurcações em sistemas de equações diferenciais ordinárias. Esse estudo foi particularizado para sistemas de dimensão dois e três. Foi ainda abordada a questão da estimação dos parâmetros que descrevem os modelos considerados. Finalmente, o último capítulo é dedicado à descrição do ciclo circadiano da *Arabidopsis thaliana* e definindo um modelo matemático para os osciladores biológicos que caracterizam este ciclo. Procedeu-se também à simulação numérica do modelo com recurso aos métodos considerados nos capítulos anteriores e analisadas várias questões com relevância biológica. O capítulo termina com a modelação do fenómeno da floração fotoperiódica de forma a poder responder também a várias questões com relevância prática. De salientar que esta modelação e o estudo não se encontra presente na literatura e que foi discutida em contacto direto com investigadores da área da Biologia. A dissertação termina com um anexo onde são apresentadas as noções de normas vectoriais e matriciais bem como alguns resultados relevantes sobre normas logarítmicas.

Abstract

This thesis aims to study and simulate the biological oscillators that are used to model the circadian rhythms of plants, in particular the *Arabidopsis thaliana* plant. This document is divided into four chapters, being the first one to give an introduction to the theme of the thesis and to point out main motivation for studying circadian rhythms and biological clocks. Still in this chapter, it is exemplified how the modelling of chemical networks is carried out, since biological clocks are based on chemical reactions that occur at the cellular level. The second chapter is devoted to the study of ordinary differential equations and the numerical methods used in its integration. It starts by establishing the conditions that ensure the existence and uniqueness of the solution as well as studying stability and asymptotic stability, with emphasis on non-linear problems. In what concerns the numerical methods, the consistency and convergence properties were analysed and a detailed study about the stability issues was also presented. The implementation of the methods was also addressed, in particular the presentation of algorithm for the step size control used in the numerical integration and the discussion on how certain methods can improve performance than others for the type of problems that are relevant in the context of our problem, defining a criteria to for choosing the numerical methods. The third chapter considers a qualitative analysis of the so-called biochemical oscillators, in particular the analysis of stability and bifurcations in systems of nonlinear ordinary differential equations. The study was particularised for systems of differential equations in dimensions two and three. Also in this chapter, it was presented an optimisation algorithm for the estimation of parameters in the models. Finally, the last chapter is devoted to describing the *Arabidopsis thaliana* circadian cycle and defining a mathematical model for the biological oscillators that characterise this cycle. Using the numerical methods presented in previous chapters, the numerical simulation of the model was also considered in order to address several questions with biological relevance. The chapter ends with the analysis and modelling of the photoperiod flowering phenomenon and several questions relevant questions were also considered. It should be noted that this study is not yet presented in literature and that it was discussed in direct contact with researchers in the field of Biology. The thesis ends with an appendix that presents the definition of standard vector and matrix norms as well as some relevant results on logarithmic norms.

Conteúdo

Lista de Figuras	xi
1 Introdução	1
1.1 Descrição e objetivos	1
1.2 Relógios biológicos e ritmos circadianos	2
1.3 <i>A Arabidopsis thaliana</i>	3
1.4 Modelação de redes de reação química	3
2 Métodos numéricos para equações diferenciais ordinárias	7
2.1 Equações diferenciais ordinárias	7
2.1.1 Existência, unicidade e estabilidade	7
2.1.2 Estabilidade assintótica	10
2.2 Métodos numéricos	12
2.2.1 Métodos de passo único	12
2.2.2 Consistência e convergência	13
2.2.3 Análise da estabilidade	16
2.3 Escolha do método e controlo adaptativo do passo	21
3 Modelação dos osciladores bioquímicos	23
3.1 Ciclos de feedback	23
3.2 Análise da estabilidade e bifurcações	25
3.2.1 Análise da estabilidade	26
3.2.2 Bifurcações	29
3.3 Modelos de Goodwin modificados	32
3.3.1 Modificação de Painter do modelo de Goodwin	34
3.4 Estimação dos parâmetros	35
4 Modelação dos ritmos circadianos	37
4.1 Ciclo circadiano da <i>Arabidopsis thaliana</i>	37
4.2 Modelo do relógio circadiano	39
4.2.1 Escolha do modelo	39
4.2.2 Escolha do método numérico e estimação dos parâmetros	42
4.2.3 Análise dos resultados do modelo	43
4.3 Floração fotoperiódica	45

4.3.1	Estimação dos parâmetros	47
4.3.2	Análise dos resultados do modelo	49
4.4	Conclusão	52
	Bibliografia	55
	Anexo A Normas	57
A.1	Normas de vetores e de matrizes	57
A.2	Normas logarítmicas	58

Lista de Figuras

1.1	Cinética de Michaelis-Menten.	5
1.2	Funções de Hill.	6
2.1	Regiões de estabilidade para os método de Runge-Kutta explícitos de ordem $p = 1, 2, 3, 4$	17
3.1	Variação do parâmetro n no modelo de Goodwin: os gráficos da primeira linha, são com $n = 6$ e os da segunda linha são com $n = 8$; os gráficos do lado esquerdo correspondem às concentrações das espécies ao longo do tempo e os do lado direito aos retratos de fase.	24
3.2	Análise do modelo com a variação do parâmetro n : nos gráficos da primeira linha $n = 2$, e os da segunda linha $n = 2.5$; os gráficos do lado esquerdo correspondem às concentrações das espécies ao longo do tempo e no lado direito aos retratos de fase. A condição inicial é $(1, 2.5)$	31
3.3	Análise do modelo com os parâmetros $n = 1, a = 150, \alpha = 0.1, V = 10, k = 1$	36
4.1	Ciclo da <i>Arabidopsis thaliana</i>	38
4.2	Ciclo da <i>Arabidopsis thaliana</i> entre complexos.	39
4.3	Relógio com 4 partes.	40
4.4	Modelo do relógio de 4 partes, ciclo de 24 horas, com condições iniciais em [5, 6].	41
4.5	Relógio com 3 partes.	41
4.6	Modelo do relógio com 3 partes com alteração das condições iniciais, ciclo de 24 horas com 12 horas de luz.	43
4.7	Comportamento dos genes e proteínas em vários ciclos de durações diferentes.	44
4.8	Comportamento dos genes e proteínas em dois fotoperíodos diferentes com ciclos de 24 horas.	44
4.9	Comportamento do ciclo sem a intervenção de CL e CL_m , com vários fotoperíodos. As curvas a vermelho correspondem ao mRNA e as azuis às proteínas.	45
4.10	Exemplificação do mecanismo da floração	46
4.11	Diagrama do ritmo circadiano na floração fotoperiódica.	47
4.12	Ciclo de 24h com 16 horas de luz. Usando os dados experimentais do FL , do $C5_m$, do CO_m e do FT_m	48
4.13	Modelo da floração com os parâmetros estimados. Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.	48

4.14	Modelo da floração sem a intervenção de <i>CL</i> . Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.	49
4.15	Modelo da floração sem a intervenção de <i>EL</i> . Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.	50
4.16	Modelo da floração sem a intervenção de <i>PR</i> . Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.	50
4.17	Modelo da floração sem a intervenção de <i>C5</i> . Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.	51
4.18	Modelo da floração sem a intervenção de <i>FL</i> . Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.	51
4.19	Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 0 horas de luz (só noite).	52
4.20	Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 4 horas de luz.	52
4.21	Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 20 horas de luz.	53
4.22	Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 24 horas de luz (só dia).	53

Capítulo 1

Introdução

1.1 Descrição e objetivos

O ciclo celular, sendo um processo periódico, constituiu, desde sempre, motivo de grande interesse na modelação matemática. Mesmo antes dos reguladores moleculares do ciclo celular serem conhecidos, os modelos matemáticos do sistema já tinham sido formulados. À medida que novos detalhes foram sendo conhecidos, os modelos tornaram-se cada vez mais sofisticados. Na verdade, o ciclo celular é um dos exemplos pioneiros na abordagem de sistemas biológicos onde as experiências e os modelos matemáticos se têm ajudado mutuamente. Graças a esses esforços, podemos agora entender melhor a dinâmica da regulação do ciclo celular e explicar como as oscilações aparecem em diferentes tipos de células e quais funções que os mecanismos de retroalimentação negativa ou positiva desempenham na regulação do ciclo celular, [37].

Para além do evento cíclico de reprodução (crescimento e divisão) que ocorre em todas as células eucarióticas, há outro oscilador biológico importante que tem atraído a atenção de um grande número de investigadores de áreas tão diversas como a matemática e a medicina, passando pela engenharia, biologia e ciências da computação: o chamado relógio circadiano (do latim *circa diem* = cerca de um dia), que envolve o ciclo de sono e vigília, atividade digestiva, regulação térmica e diversos outros processos que se repetem diariamente em qualquer ser vivo, [38].

Os ritmos circadianos são observados tanto em cianobactérias como em seres humanos e a sua importância é reconhecida também na fisiologia humana. A má regulação do ritmo circadiano pode conduzir a diversas patologias como a depressão, a síndrome do atraso das fases do sono (SAFS) ou a insónia, que afetam uma grande parte da sociedade atual. As descobertas recentes revelaram maior incidência de cancro em indivíduos com problemas no seu relógio biológico também contribuiu para o aumento do interesse pela investigação nesta área.

Compreender as bases moleculares das oscilações celulares é mais do que um exercício de genética experimental ou de bioquímica. Os osciladores têm características (periodicidade, robustez e arrastamento) que transcendem as propriedades de moléculas individuais ou das que interagem consigo através das reações químicas. Essas propriedades só podem ser totalmente compreendidas através da visualização de dados experimentais a partir da perspectiva da modelação matemática quantitativa de processos oscilatórios químicos, [35].

Neste trabalho pretende-se estudar quantitativamente e qualitativamente os osciladores biológicos. A partir de dados experimentais obtidos em [18], é objetivo final desta dissertação estudar as problemáticas redes do relógio circadiano, que permitiram às plantas regular diversos eventos fisiológicos e de desenvolvimento diurno e sazonal, como é o caso da floração fotoperiódica. O principal objetivo consiste em perceber de que forma o ciclo circadiano da planta *Arabidopsis thaliana* pode influenciar a oscilação de anti-fase e os mecanismos de autorregulação, ou retroalimentação negativa que ocorrem em certos pares de genes codificadores de proteínas e seus inibidores. Para esse efeito, torna-se importante desenvolver um modelo matemático que simule todo processo e que possa responder a várias questões de enorme relevância prática.

Partindo do modelo simples de retroalimentação positiva-negativa proposto por Locke et al. [23] (e por nós considerado em [34]), estudámos, posteriormente, um modelo mais complexo proposto por De Caluwé et al. [5], com vista a construir um modelo mais abrangente e que englobe as principais características dos relógios biológicos. É importante salientar, que os modelos a ser considerados não sejam muito complexos [6, 33], evitando a tentação de ser exaustivos, o que os pode tornar inviáveis. Nesse sentido, procurámos construir um modelo de equações diferenciais ordinárias, bem equilibrado [18], capaz de reproduzir os dados experimentais e fornecer uma alternativa qualitativa aos modelos existentes na literatura.

1.2 Relógios biológicos e ritmos circadianos

Um ritmo circadiano é um ciclo biológico de aproximadamente 24 horas (diário), sendo que cada organismo tem o seu próprio ritmo circadiano (diurno, noturno e crepuscular). Os ritmos circadianos dos animais, dos seres humanos e das plantas ocorrem a partir do ciclo de retroalimentação transcrição-tradução, enquanto que nas cianobactérias é por um oscilador pós-tradução. Em todo este documento iremos designar retroalimentação positiva por feedback positivo e retroalimentação negativa por feedback negativo, [1].

Os relógios circadianos ou osciladores circadianos são os relógios biológicos que estão no organismo dos seres vivos que regulam os ritmos circadianos. Estes relógios são moléculas específicas designados por proteínas, que interagem com as células do corpo, estando localizadas em quase todos os tecidos e órgãos dos seres vivos. Os relógios circadianos são autónomos e simultaneamente sincronizáveis com o meio exterior, isto é, têm o seu próprio funcionamento consoante a idade, os hábitos, as alterações químicas que ocorrem dentro do organismo, mas estes são redefinidos conforme o organismo recebe sinais (mudança de luz, de temperatura) do exterior, sendo o tempo solar o maior influenciador, pois a luz é uma das fontes principais de ativação dos relógios, [12].

Os ciclos circadianos são controlados na maioria dos animais e nos humanos pelo relógio circadiano primário (mestre ou principal), sendo este o núcleo supraquiasmático (NSQ) que está no hipotálamo. O NSQ é um grupo de neurónios que coordena todos os relógios biológicos de um ser vivo, mantendo-os sincronizados. O NSQ recebe informação da luz ou da noite do meio ambiente através dos olhos. Pois, a retina do olho tem fotorreceptores (células que captam a luz). Essa informação é enviada, até chegar à glândula pineal, em resposta esta lança, ou retém a hormona melatonina, cujos níveis são baixos durante o dia e altos à noite. Esta hormona é responsável pelo organismo se sentir pronto para dormir, [9]. Já nas plantas, o relógio primário controla as reações com meio ambiente

através de umas células designadas por estomas, que estão localizadas na superfície das folhas. Estas células têm a capacidade de se abrirem e fecharem para o intercâmbio gasoso, o relógio controla estes movimentos, [16]. Os ritmos circadianos colocam os organismos em vantagem seletiva em termos evolutivos, como permitem aos organismos antecipar e se preparem para mudanças ambientais precisas e regulares, tais como as estações do ano e a transição do horário de inverno para o horário de verão (vice-versa), [24].

Um ritmo biológico para ser chamado de circadiano tem de seguir três critérios gerais: (i) o ritmo tem um período de execução livre endógeno que dura aproximadamente 24 horas (período livre é um período em que as condições são constantes); (ii) os ritmos são intransitáveis (o ritmo pode ser redefinido pela exposição e estímulos externos, luz e calor); (iii) os ritmos exibem compensação de temperatura (mantém a periodicidade circadiana em uma faixa de temperaturas fisiológicas).

1.3 A *Arabidopsis thaliana*

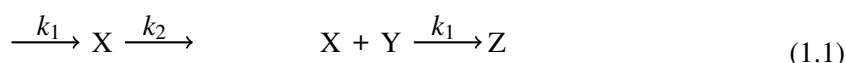
Vamos focar-nos nos ritmos circadianos das plantas, pois estes organismos têm uma propriedade intrínseca que não tem em outros seres vivos. Essa propriedade é serem sésseis, isto é, não podem escapar às condições exteriores do meio, têm que aguentar qualquer condição do meio ambiente por muito adversa que seja. Também é possível estudar os padrões de sono em certas plantas, apesar de se manifestar de forma diferente que nos animais, pois consegue-se observar que as flores estão abertas de dia fecham à noite, [25]. Existe uma variedade de comportamentos fisiológicos que manifestam ritmos circadianos nas plantas estes são: movimento foliar, crescimento, germinação, troca gasosa, atividade enzimática, atividade fotossintética, emissão de fragrâncias, entre outros, [30].

Iremos estudar o ciclo da planta *Arabidopsis thaliana*, uma planta com flor nativa da Europa e da Ásia. As vantagens pelas quais iremos escolher esta planta são: (1) é uma planta de pequenas dimensões por isso pode-se cultivar uma grande quantidade, sem precisar de grandes instalações; (2) tem um ciclo vital relativamente curto assim para poder estudar as suas várias gerações, não é necessário muito tempo; (3) produz muitas sementes, assim tendo muito material genético para poder estudá-las; (4) O genoma desta planta é sequenciado, isto é, sabe-se todos os genes que formam esta planta, assim podendo identificar componentes que implicam o relógio circadiano; (5) a comunidade científica dispõe de uma série de ferramentas genéticas de linhas mutantes, assim podendo estudar a influência do relógio.

1.4 Modelação de redes de reação química

Os modelos de fenómenos celulares tem por base as redes de reações bioquímicas. Para representar esses modelos é usado diagramas de interação (como irá ser ilustrado ao longo deste documento) que descrevem as espécies de um sistema e a sua interação. As componentes que estão no diagrama são espécies moleculares, que podem ser iões, pequenas moléculas, macromoléculas ou complexos moleculares. As interações são representadas por setas, que podem indicar ligação, ou desunião ou ainda, degradação. Tendo em cima das setas uma letra, que representa a taxa do processo e esta depende da abundância das espécies na rede. As redes de reação são caracterizadas pelo 1º membro como sendo os reagentes e o 2º membro os produtos. As redes de reação podem ser sistemas fechados,

isto significa que não há reações onde os produtos, ou os reagentes estejam fora da rede. Mas a maioria das redes bioquímicas são sistemas abertos, pois trocam matéria com o meio ambiente. Posteriormente estas atingem um estado estacionário, isto é, não há troca com o meio, assim o fluxo na rede é constante. A construção da rede é feita com a hipótese de homogeneidade espacial (independente da posição no espaço) e as concentrações de moléculas têm variação contínua. Assim estas redes produzem descrições precisas dos fenómenos biológicos. Na modelação, vamos supor que se verifica a Lei de Ação de Massas, isto é, a taxa de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes (sendo proporcional à probabilidade de os reagentes colidirem). Tome-se como exemplos as seguintes reações químicas:



Considerando, a primeira reação de (1.1), é um sistema aberto com duas reações, uma de produção e outra de decomposição de uma substância. O objetivo é saber o comportamento da substância X ao longo do tempo. Assim, se $x(t)$ representar a concentração de X no instante t , a taxa de variação de x ao longo do tempo é dada por

$$\frac{d}{dt}x(t) = k_1 - k_2x(t).$$

Note-se que k_1 é a taxa de produção ao longo do tempo e $k_2x(t)$ é a taxa de consumo ao longo do tempo. Como podemos observar, tem-se uma equação diferencial ordinária, onde a solução é a função $x(t)$. Para obtermos a forma da solução, irá-se adicionar uma condição inicial, sendo essa a concentração inicial do reagente X, dada por $x(0) = x_0$.

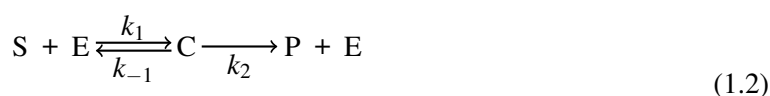
Agora, vamos considerar a segunda reação em (1.1), é um sistema fechado onde há produção de uma substância a partir da junção de outras duas. Sendo $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$ as concentrações de X, Y e Z, respetivamente. Nesta caso, o modelo é da forma

$$\frac{d}{dt}x(t) = -k_1x(t)y(t), \quad \frac{d}{dt}y(t) = -k_1x(t)y(t), \quad \frac{d}{dt}z(t) = k_1x(t)y(t).$$

Por fim, considera-se a segunda reação em (1.1), mas com uma reação reversível, a uma taxa de k_2 , note-se que nos casos anteriores tínhamos reações irreversíveis. O modelo deste sistema é da forma

$$\frac{d}{dt}x(t) = k_2z(t) - k_1x(t)y(t), \quad \frac{d}{dt}y(t) = k_2z(t) - k_1x(t)y(t), \quad \frac{d}{dt}z(t) = k_1x(t)y(t) - k_2z(t).$$

Cinética de Michaelis-Menten O estudo das taxas de reações químicas é chamado de cinética química. Um caso especial é a cinética enzimática, que vamos apresentar. Começa-se por descrever uma rede de reações enzimáticas da forma



onde, S é o substrato, E é a enzima, C é o complexo enzima-substrato e P é o produto final. O modelo é dado por

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = k_{-1}c - k_1se, \\ \frac{de}{dt} = -k_1se + (k_{-1} + k_2)c, \\ \frac{dc}{dt} = k_1se - (k_{-1} + k_2)c, \\ \frac{dp}{dt} = k_2c, \end{cases} \quad (1.3)$$

com as condições iniciais: $s(0) = s_0$, $e(0) = e_0$, $c(0) = 0$, $p(0) = 0$. Existem várias simplificações que podem ser consideradas. A primeira é que podemos ignorar a última equação, uma vez que as restantes não dependem de p . O valor de p pode ser facilmente determinado por integração uma vez conhecida a expressão de c . A segunda simplificação resulta da conservação de massa da enzima e o complexo. Uma vez que $\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0$, então $e + c = K$, $K \in \mathbb{R}$, e podemos dizer que $e + c = e_0$, que é equivalente a $e = e_0 - c$. Assim, a equação da enzima pode ser eliminada e o sistema reduz-se apenas a duas equações: a primeira e a terceira. Assumimos também que o complexo c , ao fim de um certo período de transição, se mantém num estado de equilíbrio (hipótese de Haldane). Esta hipótese corresponde a considerar $\frac{dc}{dt} = 0$ ou, o que é equivalente $k_1s(e_0 - c) - (k_{-1} + k_2)c = 0$. Então, conclui-se que $c = se_0/(s + K_m)$, onde $K_m = (k_{-1} + k_2)/k_1$ é a chamada constante de Michaelis-Menten. Por fim, substituindo c em $\frac{ds}{dt}$, tem-se que

$$\frac{ds}{dt} = k_{-1} \left(\frac{se_0}{s + K_m} \right) - k_1s \left(e_0 - \frac{se_0}{s + K_m} \right) \Rightarrow \frac{ds}{dt} = -\frac{V_m s}{s + K_m}, \quad V_m = k_2 e_0.$$

A função de Michaelis-Menten, $V_m s/(s + K_m)$, é muito útil, pois é usada para descrever a degradação, $\left(\frac{ds}{dt}\right)$ ou a produção, $\left(\frac{dp}{dt}\right)$ das enzimas, o comportamento destas pode ser observado na Figura 1.1. Mas é de notar que esta cinética depende da validade da Lei de Ação de Massas. Em certos sistemas biológicos esta lei não é válida. Por exemplo, há sistemas que possuem poucas moléculas de reagente, ou os reagentes não são bem misturados e variam espacialmente e temporalmente.

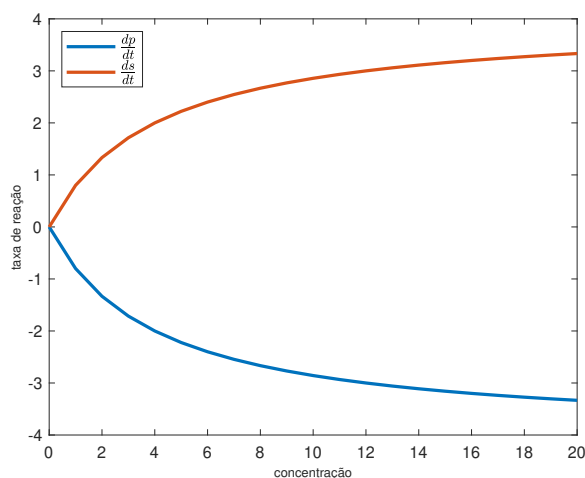


Fig. 1.1 Cinética de Michaelis-Menten.

Funções de Hill Nas redes de reação bioquímicas, não se tem um conhecimento detalhado sobre os mecanismos individuais da reação, mas temos algumas informações sobre o impacto do inibidor ou do estimulador, [8]. Essa percepção qualitativa do modelo é geralmente estudada em termos das funções de Hill, que são descritas de seguida. Sejam s e p as concentrações de substrato e produto final, respetivamente, T, T^-, T^+ são termos de valores limite, n o coeficiente de Hill, k^-, k^+, k^\pm denota um coeficiente de taxa de reação, $X = s/T$. Os processos inibidores que são descritos por funções Hill de feedback negativo,

$$\frac{dp}{dt} = k^- h^-(s, T, n), \quad h^-(s, T, n) = \frac{1}{1 + X^n},$$

os processos estimuladores que são descritos por funções Hill de feedback positivo,

$$\frac{dp}{dt} = k^+ h^+(s, T, n), \quad h^+(s, T, n) = 1 - \frac{1}{1 + X^n} = \frac{X^n}{1 + X^n}.$$

Por ultimo, temos os processos interruptores que são descritos por funções Hill bifásicas,

$$\frac{dp}{dt} = k^\pm h^\pm(s, T^-, T^+, n),$$

onde, ocorrem em duas direções do processo que quando são mutuamente independentes,

$$h^\pm(s, T^-, T^+, n) = h^-(s, T^-, n) + h^+(s, T^+, n),$$

e quando são mutuamente dependentes,

$$h^\pm(s, T^-, T^+, n) = h^-(s, T^-, n) \times h^+(s, T^+, n).$$

Estas funções foram utilizadas para descrever as redes de reação bioquímicas, como poderemos ver mais à frente neste documento. De forma a termos, uma percepção do comportamento das funções de Hill utilizadas num dado intervalo s , representou-se na Figura 1.2, podendo observar que variam com o parâmetro n . Note-se que considerando a função de Michaelis-Menten, $V_m s / (s + K_m)$, referida anteriormente, consegue-se obter as funções de Hill. Bastando considerar, $K_m = K_m^n$ e $s = s^n$, obtendo as funções de Hill, com $T = K_m$, $k = V_m$ e $X = s/K_m$.

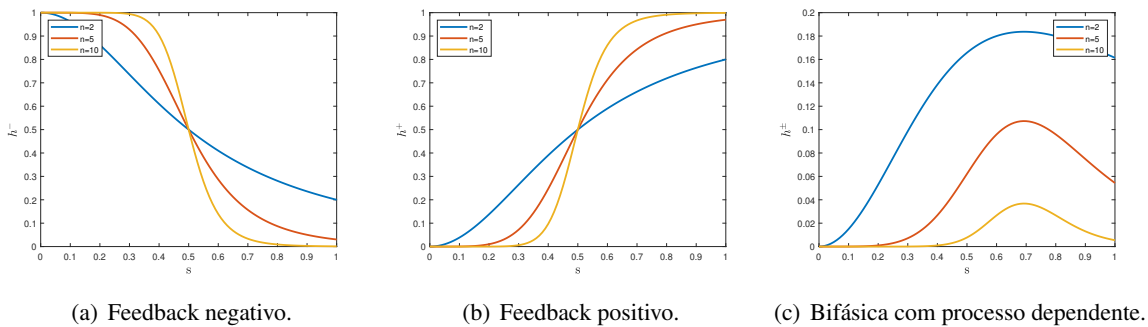


Fig. 1.2 Funções de Hill.

Capítulo 2

Métodos numéricos para equações diferenciais ordinárias

2.1 Equações diferenciais ordinárias

Neste capítulo vamos apresentar alguns resultados clássicos da teoria das equações diferenciais ordinárias. Como vimos, as redes de reações químicas são modelados por equações deste tipo, pois só nos interessa saber como as reações reagem ao longo do tempo. Consideremos um sistema de equações diferenciais ordinárias da forma,

$$y'(t) = F(t, y(t)), \quad t \in [t_0, T], \quad \text{onde } F : [t_0, T] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n.$$

Estas equações são complementadas por condições iniciais, que consiste em especificar $y(t)$ num ponto qualquer do intervalo $[t_0, T]$, usualmente o ponto inicial t_0 . Obtemos o problema de condição inicial (PCI),

$$\begin{cases} y' = F(t, y), & t \in [t_0, T], \\ y(t_0) = y_0, \end{cases} \quad (2.1)$$

onde $F : [t_0, T] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ e $y_0 \in \mathbb{R}^n$.

A resolução de problemas da forma do (2.1) na maioria dos casos não é possível analiticamente, por isso iremos utilizar métodos numéricos para os resolver. Mas antes temos de nos certificar que o problema é bem posto, isto é, que tem solução única e que essa solução é estável relativamente a perturbações na condição inicial.

2.1.1 Existência, unicidade e estabilidade

O seguinte teorema estabelece condições suficientes para a existência e a unicidade de solução do PCI (2.1). A sua demonstração pode ser vista em [3, pp. 145-153].

Teorema 2.1.1 (Picard) *Suponhamos que existe $\delta > 0$ tal que F é uma função contínua em*

$$\mathfrak{R} = \{(t, y) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n : t_0 \leq t \leq T, \|y - y_0\|_2 \leq \delta\}$$

e que F é lipschitziana relativamente ao seu segundo argumento, i.e., existe uma constante $L \geq 0$ (a constante de Lipschitz), tal que

$$\|F(t, y) - F(t, u)\|_2 \leq L \|y - u\|_2, \quad (t, y), (t, u) \in \mathfrak{R}.$$

Suponhamos também que $M = \max_{(t, y) \in \mathfrak{R}} \|F(t, y)\|_2$, com $M(T - t_0) \leq \delta$. Então, existe uma única solução y continuamente diferenciável em $[t_0, T]$ que satisfaz o PCI (2.1).

A demonstração deste teorema estabelece um processo iterativo de aproximação da solução do PCI (2.1) conhecido por método de Picard. Se F for contínua em relação a t , determinar a solução do PCI (2.1) é equivalente a determinar y , continuamente diferenciável, tal que

$$y(t) = y_0 + \int_{t_0}^t F(s, y(s)) ds.$$

O que se prova na demonstração do Teorema de Picard é que a sucessão de funções,

$$u_0(t) = y_0, \quad u_{j+1}(t) = y_0 + \int_{t_0}^t F(s, u_j(s)) ds, \quad j = 0, 1, \dots,$$

converge para a única solução do PCI (2.1).

Note-se que se F é contínua em \mathfrak{R} e se a matriz Jacobiana de F , $J_F(t, y) = \left[\frac{\partial F_i}{\partial y_j}(t, y) \right]$ satisfaz, $\|J_F(t, y)\|_2 \leq L$, $(t, y) \in \mathfrak{R}$, então F satisfaz a condição de Lipschitz e, como tal, pelo teorema anterior, o PCI (2.1) tem solução e esta é única.

Para além da existência e unicidade de solução, outra questão importante a verificar para um problema de condição inicial relaciona-se com a noção de estabilidade. Este conceito diz-nos que pequenas perturbações nas condições iniciais implicam soluções próximas ao do problema original.

Definição 2.1.2 *Seja y e \tilde{y} soluções do problema (2.1) com condições iniciais y_0 e \tilde{y}_0 , respetivamente. Se*

$$\forall \varepsilon > 0 \quad \exists \delta > 0 : \|y_0 - \tilde{y}_0\| < \delta \Rightarrow \|y(t) - \tilde{y}(t)\| < \varepsilon,$$

então a solução do problema (2.1) é estável em $t \in [t_0, T], y \in \mathbb{R}^n$. No caso em que temos,

$$\exists \delta_1 > 0 : \|y_0 - \tilde{y}_0\| < \delta_1 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} \|y(t) - \tilde{y}(t)\| = 0,$$

diz-se que a solução do problema (2.1) é assintoticamente estável. \square

Prova-se que, nas condições do Teorema de Picard, a solução do PCI (2.1) é estável. Para demonstrar esse facto, considerem-se y e \tilde{y} duas soluções do problema (2.1) com condições iniciais y_0 e \tilde{y}_0 , respetivamente. Atendendo a que,

$$y(t) = y_0 + \int_{t_0}^t F(s, y(s)) ds \quad \text{e} \quad \tilde{y}(t) = \tilde{y}_0 + \int_{t_0}^t F(s, \tilde{y}(s)) ds,$$

tem-se,

$$\|y(t) - \tilde{y}(t)\|_2 \leq \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 + \int_{t_0}^t \|F(s, y(s)) - F(s, \tilde{y}(s))\|_2 ds,$$

e, uma vez que estamos nas condições do Teorema de Picard, podemos concluir que

$$\|y(t) - \tilde{y}(t)\|_2 \leq \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 + L \int_{t_0}^t \|y(s) - \tilde{y}(s)\|_2 ds. \quad (2.2)$$

Aplicando o fator integrante, vem:

$$\begin{aligned} e^{-Lt} \|y(t) - \tilde{y}(t)\|_2 - e^{-Lt} L \int_{t_0}^t \|y(s) - \tilde{y}(s)\|_2 ds &\leq e^{-Lt} \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 \\ \Leftrightarrow \frac{d}{dt} \left(e^{-Lt} \int_{t_0}^t \|y(s) - \tilde{y}(s)\|_2 ds + \frac{1}{L} e^{-Lt} \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 \right) &\leq 0. \end{aligned}$$

Como y e \tilde{y} são soluções contínuas em $t \in [t_0, T]$, então

$$e^{-Lt} \int_{t_0}^t \|y(s) - \tilde{y}(s)\|_2 ds + \frac{1}{L} e^{-Lt} \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 \quad \text{é não crescente em } t \in [t_0, T],$$

o que implica

$$\begin{aligned} e^{-Lt} \int_{t_0}^t \|y(s) - \tilde{y}(s)\|_2 ds + \frac{1}{L} e^{-Lt} \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 &\leq \frac{1}{L} e^{-Lt_0} \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 \\ \Leftrightarrow L \int_{t_0}^t \|y(s) - \tilde{y}(s)\|_2 ds &\leq \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 \left(e^{L(t-t_0)} - 1 \right). \end{aligned}$$

Substituindo esta inequação em (2.2), vem:

$$\|y(t) - \tilde{y}(t)\|_2 \leq \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 + \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 \left(e^{L(t-t_0)} - 1 \right),$$

o que equivale a

$$\|y(t) - \tilde{y}(t)\|_2 \leq \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 e^{L(t-t_0)} \leq \|y_0 - \tilde{y}_0\|_2 e^{L(T-t_0)} \quad (2.3)$$

e prova a estabilidade pretendida. Note-se que, quando se consideram problemas com uma constante de Lipschitz muito grande (como é o caso dos chamados problemas stiff (rígidos) [7]), o majorante para as perturbações não é muito útil. Para além disso, a desigualdade anterior não permite concluir a estabilidade assintótica uma vez que a constante de Lipschitz é sempre positiva.

Supondo que estamos perante um sistema linear, podemos escrever o PCI (2.1) da forma,

$$\begin{cases} y'(t) = Ay(t) + g(t) & t \in [t_0, T], \\ y(t_0) = y_0. \end{cases} \quad (2.4)$$

A solução deste problema é dado por,

$$y(t) = e^{(t-t_0)A} y_0 + \int_{t_0}^t e^{(t-s)A} g(s) ds, \quad t \in [t_0, T] \quad (2.5)$$

e então, seguindo o processo de demonstração da desigualdade (2.3), tem-se

$$\|y(t) - \tilde{y}(t)\| \leq \left\| e^{(t-t_0)A} \right\| \|y_0 - \tilde{y}_0\|. \quad (2.6)$$

Note-se que, se A é diagonalizável, $A = MDM^{-1}$, então,

$$\left\| e^{(t-t_0)A} \right\| \leq \|M\| \left\| e^{(t-t_0)D} \right\| \|M^{-1}\| = \text{cond}(M) \left\| e^{(t-t_0)D} \right\| \leq \text{cond}(M) e^{(t-t_0)\sigma(A)},$$

com $\sigma(A) = \max_{i=1, \dots, m} |\text{Re}(\lambda_i)|$. Assim sendo, obtemos uma estimativa da forma (2.7) com $K = \text{cond}(M)$ e $\omega = \sigma(A)$, estimativa essa que, para além de não ser útil para provar a estabilidade assintótica, depende do número de condição da matriz A e da magnitude da parte real dos seus valores próprios.

No caso dos chamados problemas stiff (rígidos) [7], esta estimativa também não é útil. Os sistemas rígidos de equações diferenciais não tem uma definição matemática rigorosa para os descrever. Mas sabemos que quando estamos perante problemas deste tipo, estes têm variações muito rápidas na sua solução. De acordo com [7] uma forma fácil de definir rigidez para um sistema linear é usando a natureza dos valores próprios da matriz A em (2.4). O problema (2.4) é stiff se: (i) existir um valor próprio com parte real muito negativa; (ii) existir um valor próprio tal que o seu módulo é pequeno quando comparado com o módulo dos valores próprios que satisfazem o primeiro ponto; (iii) não existirem valores próprios com parte real muito positiva; (iv) se não existir um valor próprio com parte imaginária muito positiva, a não ser que a sua parte real seja muito negativa.

Este conceito de rigidez permite a sua generalização para problemas não lineares. Consideremos agora o problema (2.1) não linear e seja $y(\tilde{t})$ a sua solução num determinado ponto $t = \tilde{t}$. De forma simplificada, dizemos que o sistema não linear é rígido em \tilde{t} se todos os valores próprios da matriz Jacobina $J_F(\tilde{t}, y(\tilde{t}))$ verificarem as propriedades (i)-(iv) referidas anteriormente.

2.1.2 Estabilidade assintótica

As desigualdades (2.3) não permite concluir a estabilidade assintótica uma vez que a constante de Lipschitz é sempre positiva. Uma forma de contornar o uso desta constante e permitir o estudo da estabilidade assintótica recorre ao conceito de norma logarítmica (ver Apêndice (A.4)). Vamos começar por estudar o que se passa para problemas lineares e, depois disso, considerar o caso não linear.

Consideremos o sistema linear (2.4). Como vimos, dados y e \tilde{y} duas soluções do problema (2.4) com condições iniciais y_0 e \tilde{y}_0 , respetivamente, é válida a desigualdade (2.6). A questão que se coloca é a de como obter um majorante para $\|e^{(t-t_0)A}\|$ ou, por outras palavras, um valor de $K > 0$ e $\omega \in \mathbb{R}$ tais que,

$$\left\| e^{(t-t_0)A} \right\| \leq K e^{(t-t_0)\omega}. \quad (2.7)$$

De facto, se tal majorante for obtido, temos que, $\|y(t) - \tilde{y}(t)\| \leq \|y_0 - \tilde{y}_0\| K e^{(t-t_0)\omega}$, o que nos permite concluir que a solução do PCI (2.4) é estável ou, caso $\omega < 0$, que é assintoticamente estável. Atendendo ao Teorema A.2.3, temos que $\|e^{(t-t_0)A}\| \leq e^{(t-t_0)\mu[A]}$, ou seja, obtemos uma desigualdade da forma (2.7) com $K = 1$ e $\omega = \mu[A]$. Assim sendo, para os casos em que $\mu[A] < 0$ podemos concluir que a solução do PCI (2.4) é assintoticamente estável.

Consideremos agora o caso não linear. Vamos estudar a estabilidade, considerando duas soluções do problema (2.1), sendo y e \tilde{y} com condições iniciais y_0 e \tilde{y}_0 , respetivamente. Pelo teorema do valor médio para funções vectoriais para $z(t) = y(t) - \tilde{y}(t)$ tem-se a seguinte representação $z'(t) = M(t)z(t)$,

com

$$M(t) = \int_0^1 J_F(t, \sigma y(t) + (1 - \sigma)\tilde{y}(t)) d\sigma. \quad (2.8)$$

Então,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|z(t)\| &= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|z(t + \tau)\| - \|z(t)\|}{\tau} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|z(t) + (z(t + \tau) - z(t))\| - \|z(t)\|}{\tau} \\ &= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|z(t) + \tau M(t)z(t)\| - \|z(t)\|}{\tau} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|I + \tau M(t)\| - 1}{\tau} \|z(t)\|. \end{aligned}$$

Pela definição da norma logarítmica e se

$$\mu [M(t)] \leq \omega, \quad t \geq t_0, \quad (2.9)$$

então temos,

$$\frac{d}{dt} \|z(t)\| \leq \omega \|z(t)\| \Rightarrow \|z(t)\| \leq e^{\omega(t-t_0)} \|z(t_0)\| \Rightarrow \|y(t) - \tilde{y}(t)\| \leq e^{\omega(t-t_0)} \|y(t_0) - \tilde{y}(t_0)\|.$$

O seguinte teorema estabelece as condições que garantem a desigualdade (2.9).

Teorema 2.1.3 *Se a Jacobiana de F , J_F , satisfaz: $\mu [J_F(t, \sigma y + (1 - \sigma)\tilde{y})] \leq \omega, \sigma \in [0, 1]$, então, para $M(t)$ dado por (2.8), tem-se $\mu [M(t)] \leq \omega$.*

Prova Seja $M(t)$ dado por (2.8). Então,

$$\|I + \tau M(t)\| \leq \max_{\xi = \sigma y(t) + (1 - \sigma)\tilde{y}(t), \sigma \in [0, 1]} \|I + \tau J_F(t, \xi)\|.$$

Por consequência e pela definição de norma logarítmica, vem

$$\mu [M(t)] \leq \lim_{\tau \rightarrow 0} \max_{\xi} \frac{\|I + \tau J_F(t, \xi)\| - 1}{\tau} \leq \max_{\xi} \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|I + \tau J_F(t, \xi)\| - 1}{\tau} = \max_{\xi} \mu [J_F(t, \xi)] \leq \omega.$$

Para justificar a segunda desigualdade, note-se que

$$\mu(\tau) [A] = \frac{\|I + \tau A\| - 1}{\tau}, \quad \tau > 0.$$

Para quaisquer duas matrizes A_1 e A_2 , temos

$$\mu(\tau) [\beta A_1 + (1 - \beta)A_2] \leq \beta \mu(\tau) [A_1] + (1 - \beta) \mu(\tau) [A_2], \quad \beta \in [0, 1].$$

Portanto, $\mu(\tau)$ é convexo por consequência, é contínuo em A . Isto implica que μ também é convexo e, portanto, contínuo em A , sendo o limite de uma sequência convergente de funções convexas. Além disso, a sequência é monótona. Concluímos que a convergência de $\mu(\tau) [A]$ para $\mu [A]$ é uniforme em um conjunto de matrizes limitadas, o que implica a segunda desigualdade. \square

A estabilidade e a estabilidade assintótica da solução y do PCI não linear (2.1) em $[t_0, T]$ resultam imediatamente do que foi exposto e podem ser sumariadas no seguinte teorema.

Teorema 2.1.4 *Se a Jacobiana de F , J_F , satisfaz o Teorema 2.1.3, então a solução y do PCI (2.1) é estável em $[t_0, T]$. Se a constante ω do Teorema 2.1.3 for negativa, então a solução y do PCI (2.1) é assintoticamente estável.*

2.2 Métodos numéricos

Vamos então considerar métodos numéricos para obter uma aproximação para a solução dos modelos circadianos. Teremos em conta, de novo, o problema de condição inicial (2.1) que admitimos possuir uma solução única, ou seja, vamos admitir que $F : [t_0, T] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ verifica as condições do Teorema de Picard. Neste capítulo vamos considerar métodos numéricos para obter uma aproximação à solução deste problema. Essas soluções aproximadas são dadas num conjunto discreto de pontos $\{t_i\}_{i=0}^M$ no intervalo $[t_0, T]$, tais que, $t_0 < t_1 < \dots < t_M = T$. Estes pontos são designados por nós da malha, às distâncias, $h_i = t_{i+1} - t_i$, $i = 0, \dots, M-1$, dá-se o nome de passos da malha, e M é o número de passos. Se estas distâncias forem iguais, diz-se que a malha é uniforme ou de passo constante, caso contrário é de passo variável. O valor $h = \max_{0 \leq i \leq M-1} h_i$ é designado por parâmetro da malha. Os valores aproximados da solução exata $y(t)$ nos pontos da malha serão denotados por $u_i \in \mathbb{R}^n$, $i = 1, \dots, M$.

2.2.1 Métodos de passo único

Os métodos que iremos considerar neste capítulo pertencem à chamada classe dos métodos de passo único (ou simples) e, por uma questão de simplificação da notação, iremos considerar a malha uniforme, isto é, $h = (T - t_0)/M$. Para esta classe de métodos, a solução aproximada é obtida considerando apenas dois pontos consecutivos da malha.

A solução do problema (2.1) em dois pontos consecutivos da malha, t_i e t_{i+1} é dada por

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} F(s, y(s)) ds, \quad i = 0, \dots, M-1.$$

Os métodos de passo único são obtidos através da discretização do integral no segundo membro. Iremos considerar tanto métodos explícitos, dados por

$$u_0 = y_0, \quad u_{i+1} = u_i + h\phi(t_i, u_i, h), \quad i = 0, \dots, M-1, \quad (2.10)$$

com $\phi : [t_0, T] \times \mathbb{R}^n \times (0, h_0] \rightarrow \mathbb{R}^n$, ou métodos implícitos, que podem ser escritos na forma

$$u_0 = y_0, \quad u_{i+1} = u_i + h\phi(t_i, u_i, u_{i+1}, h), \quad i = 0, \dots, M-1, \quad (2.11)$$

com $\phi : [t_0, T] \times \mathbb{R}^{2n} \times (0, h_0] \rightarrow \mathbb{R}^n$. Sempre que não for pertinente fazer a distinção entre métodos implícitos e explícitos, iremos representar os métodos numéricos pela notação (2.11).

Os métodos que vamos analisar são os chamados métodos de Runge-Kutta de s etapas, $s \geq 1$, que podem ser escritos na forma (2.11) com

$$\phi(t_i, u_i, u_{i+1}, h) = \sum_{j=1}^s b_j K_j, \quad K_j = F(t_i + c_j h, u_i + h \sum_{i=1}^s a_{ji} K_i), \quad j = 1, \dots, s$$

e $\{a_{ji}\}_{j,i=1}^s$, $\{b_j\}_{j=1}^s$ e $\{c_i\}_{i=1}^s$ coeficiente a determinar.

O método Runge-Kutta, é chamado explícito se $a_{ji} = 0$ para, $i \geq j$, $j, i = 1, \dots, s$, $c_1 = 0$, $b_s = 0$, podendo-se assim calcular todos os K_j um após o outro a partir da relação explícita. Caso contrário, o método é chamado implícito devido ao facto de K_j , $j = 1, \dots, s$, ser obtido a partir de um sistema de equações lineares ou não lineares. Neste caso considera-se um método numérico na resolução da equação (2.11). Se considerarmos o método de Newton, a primeira questão a resolver é a da determinação de uma aproximação inicial $u_{i+1}^{(0)}$ para u_{i+1} . Normalmente toma-se para aproximação inicial o valor de u_i , outra hipótese será a de considerar a aproximação inicial obtida pela aplicação de um método explícito. Obtido o valor inicial $u_{i+1}^{(0)}$, o método de Newton determina as sucessivas aproximações $u_{i+1}^{(k)}$ a u_{i+1} através da resolução dos sistemas lineares, $J_G(u_{i+1}^{(k)})(u_{i+1}^{(k+1)} - u_{i+1}^{(k)}) = -G(u_{i+1}^{(k)})$, $k = 0, 1, \dots$, onde, $G(y) = y - u_i - h\phi(t_i, t_{i+1}, u_i, y; h)$.

Os métodos implícitos são usados visto que, em geral, são mais precisos e menos sensíveis a erros que os métodos explícitos. Por outro lado, o esforço computacional exigido no cálculo de u_{i+1} é, para os métodos implícitos, muito maior. Assim, estes métodos só devem ser usados quando há necessidade de uma precisão muito elevada em problemas sensíveis a erros.

Um caso particular da classe do método de Runge-Kutta que iremos considerar com especial destaque são os chamados métodos- θ , obtidos à custa de um parâmetro $\theta \in [0, 1]$ e que podem ser escritos na forma (2.11) com

$$\phi(t_i, u_i, u_{i+1}, h) = h(\theta F(t_{i+1}, u_{i+1}) + (1 - \theta)F(t_i, u_i)).$$

Se $\theta = 0$ obtemos o chamado método de Euler explícito, se $\theta = \frac{1}{2}$ obtemos a regra dos trapézios (também chamado método de Crank-Nicolson) e se $\theta = 1$ obtemos o método de Euler implícito.

2.2.2 Consistência e convergência

Quando se determinam valores numéricos para aproximar quantidades desconhecidas, temos necessidade de conhecer estimativas para o erro que se comete nessas aproximações. Neste contexto, vamos considerar dois tipos de erros: o erro de truncatura local e o erro global (ou da aproximação).

Considere-se o PCI (2.1), verificando as condições do Teorema de Picard, e um método numérico de passo único (2.11), que determine aproximações u_i para a solução exata $y(t_i)$, $i = 0, 1, \dots, M$. A $e(t_i) = y(t_i) - u_i$, chama-se erro global do método no ponto t_i . Se

$$\lim_{h \rightarrow 0, i \rightarrow \infty} e_i = 0, \quad ih \leq T - t_0.$$

o método diz-se convergente. O método diz-se de ordem (de convergência) $p > 0$ se existir um $C > 0$, independente de h tal que $\|e(t_i)\| \leq Ch^p$, $i = 1, \dots, M$.

O estudo do erro global pode ser difícil. Uma forma de o poder estimar é recorrendo ao chamado erro de truncatura (local) que pode ser obtido, para cada nó da malha t_i por

$$T_i = \frac{y(t_i) - y(t_{i-1})}{h} - \phi(t_{i-1}, y(t_{i-1}), y(t_i), h). \quad (2.12)$$

O método numérico (2.11) diz-se consistente com o PCI (2.1) se

$$\lim_{h \rightarrow 0, i \rightarrow \infty} T_i = 0, \quad ih \leq T - t_0.$$

Diz-se que a ordem de consistência do método é $p > 0$ se existir um $C > 0$, independente de h tal que $\|T_i\| \leq Ch^p$, $i = 1, \dots, M$, para h suficientemente pequeno.

Da definição anterior conclui-se que o erro local pode ser determinado através dos seguintes passos: (i) substituir na expressão que define o método numérico a solução aproximada nos pontos (t_i, u_i) e (t_{i-1}, u_{i-1}) pelas soluções exatas $y(t_i)$ e $y(t_{i-1})$, respetivamente; (ii) pelo (2.1), considera-se a hipótese $y'(t_i) = F(t_i, y(t_i))$ e $y'(t_{i-1}) = F(t_{i-1}, y(t_{i-1}))$; (iii) efectuar o desenvolvimento em série de Taylor de $y(t_i)$ e $y'(t_i)$ em torno de t_{i-1} .

Para os métodos- θ conclui-se facilmente que, se y'' e y''' são contínuas e existirem constantes positivas M_2 e M_3 tais que $M_2 = \max_{t \in [t_0, T]} \|y''(t)\|$ e $M_3 = \max_{t \in [t_0, T]} \|y'''(t)\|$, vem

$$\|T_i\| \leq h \left(\left(\frac{1}{2} - \theta \right) M_2 \right) + h^2 \left(\left(\frac{1}{6} - \frac{\theta}{2} \right) M_3 \right) + \mathcal{O}(h^3).$$

Concluimos então que todos os métodos- θ têm ordem de consistência 1, exceto a regra dos trapézios ($\theta = \frac{1}{2}$) que tem ordem de consistência 2.

A determinação da ordem de convergência para a classe de métodos de Runge-Kutta não é tão simples. Para a classe de métodos de s etapas apresentado anteriormente pode provar-se que (ver[22]),

$$\sum_{j=1}^s b_j c_j^{m-1} = \frac{1}{m}, \quad m = 1, \dots, p, \quad \sum_{i=1}^s a_{ji} c_i^{m-1} = \frac{c_j^m}{m}, \quad j = 1, \dots, s, \quad m = 1, \dots, q,$$

$$\sum_{j=1}^s b_j c_j^{m-1} a_{ji} = \frac{b_i}{m} (1 - c_i^m), \quad i = 1, \dots, s, \quad m = 1, \dots, l,$$

com $p \leq q + l + 1$, $p \leq 2q + 2$, então a ordem de consistência do método de Runge-Kutta é igual a p .

Vamos apresentar dois teoremas (um para métodos explícitos e outro para métodos implícitos) que estabelecem as condições para as quais se pode concluir que o erro global tem a mesma ordem que o erro local. Antes, porém, vamos introduzir um lema que irá ser útil na sua demonstração e que se demonstra facilmente por indução.

Lema 2.2.1 (Gronwall discreto) Seja $\{z_i\}_{i=0}^M$ uma sucessão de números positivos tais que

$$z_{i+1} \leq z_i C + D, \quad i = 0, \dots, M-1,$$

com C e D constante e $C > 0$. Então, para todo o $i = 1, \dots, M$, tem-se que,

$$z_i \leq z_0 + iD, \quad C = 1, \quad e \quad z_i \leq z_0 C^i + \frac{D}{1-C} (1 - C^i), \quad C \neq 1.$$

Teorema 2.2.2 Seja u_i , $i = 0, \dots, M$, a aproximação numérica da solução do PCI (2.1) definida pelo método numérico explícito (2.10). Suponhamos que ϕ é contínua e satisfaz a condição de Lipschitz

em relação ao segundo argumento. Então, considerando $\|T\| = \max_{j=0,\dots,M-1} \|T_{j+1}\|$, tem-se

$$\|e_i\| \leq e^{ihL} \|e_0\| + \|T\| \left(\frac{e^{ihL} - 1}{L} \right), \quad i = 1, \dots, M. \quad (2.13)$$

Prova Pela definição do erro global e erro de truncatura anteriormente referidos, temos

$$\begin{aligned} e_{i+1} &= y(t_{i+1}) - u_{i+1} = [y(t_i) + h\phi(t_i, y(t_i)) + hT_{i+1}] - [u_i + h\phi(t_i, u_i)] \\ &= y(t_i) - u_i + h(\phi(t_i, y(t_i)) - \phi(t_i, u_i)) + hT_{i+1}. \end{aligned}$$

Por hipótese, temos que ϕ é lipschitziana,

$$e_{i+1} \leq e_i + hL(y(t_i) - u_i) + hT_{i+1} = (1 + hL)e_i + hT_{i+1} \Rightarrow \|e_{i+1}\| \leq \|(1 + hL)e_i + hT_{i+1}\|.$$

Como $h > 0$ e $L \geq 0$, então

$$\|e_{i+1}\| \leq (1 + hL)\|e_i\| + h\|T_{i+1}\| \leq (1 + hL)\|e_i\| + h\|T\|,$$

onde $\|T\| = \max_{j=0,\dots,M-1} \|T_{j+1}\|$. Aplicando o Lema de Gronwall discreto obtém-se,

$$\|e_i\| \leq (1 + hL)^i \|e_0\| + \|T\| \left(\frac{(1 + hL)^i - 1}{L} \right), \quad i = 0, \dots, M-1.$$

Como $(1 + hL)^i \leq e^{ihL}$, temos que

$$\|e_i\| \leq e^{ihL} \|e_0\| + \|T\| \left(\frac{e^{ihL} - 1}{L} \right). \quad \square$$

Para os métodos implícitos, também temos um majorante para o erro global, enunciado no seguinte teorema.

Teorema 2.2.3 *Seja u_i , $i = 0, \dots, M$, a aproximação numérica da solução do PCI (2.1) definida pelo método numérico implícito (2.11). Suponhamos que ϕ é contínua e satisfaz a condição de Lipschitz em relação em relação ao segundo e terceiro argumento, isto é,*

$$\|\phi(t_i, u_i, u_{i+1}, h) - \phi(t_i, \tilde{u}_i, \tilde{u}_{i+1}, h)\| \leq L(\|u_i - \tilde{u}_i\| + \|u_{i+1} - \tilde{u}_{i+1}\|).$$

Então, se $1 - hL > 0$ com $h \in (0, h_0]$, e considerando $\|T\| = \max_{j=0,\dots,M-1} \|T_{j+1}\|$, tem-se que

$$\|e_i\| \leq e^{2ih \frac{L}{1-h_0L}} \|e_0\| + \|T\| \frac{1}{2L} \left(e^{2ih \frac{L}{1-h_0L}} - 1 \right), \quad i = 1, \dots, M. \quad (2.14)$$

Prova Procedendo como na demonstração do teorema anterior, prova-se facilmente que

$$\begin{aligned} \|e_{i+1}\| &\leq \|e_i\| + h(L(\|y(t_i) - u_i\| + \|y(t_{i+1}) - u_{i+1}\|)) + h\|T_{i+1}\| \\ &= \|e_i\| + hL\|e_i\| + hL\|e_{i+1}\| + h\|T_{i+1}\|. \end{aligned}$$

Como $1 - hL > 0$, equivale

$$\|e_{i+1}\| \leq \frac{1+hL}{1-hL} \|e_i\| + \frac{h}{1-hL} \|T_{i+1}\| \leq \frac{1+hL}{1-hL} \|e_i\| + \frac{h}{1-hL} \|T\|.$$

Aplicando o Lema de Gronwall discreto obtém-se

$$\|e_i\| \leq \left(\frac{1+hL}{1-hL}\right)^i \|e_0\| + \frac{1}{2L} \left(\left(\frac{1+hL}{1-hL}\right)^i - 1\right) \|T\|.$$

Como $\left(\frac{1+hL}{1-hL}\right)^i \leq \left(1 + 2h\frac{L}{1-h_0L}\right)^i \leq e^{2ih\frac{L}{1-h_0L}}$, implica

$$\|e_i\| \leq e^{2ih\frac{L}{1-h_0L}} \|e_0\| + \|T\| \frac{1}{2L} \left(e^{2ih\frac{L}{1-h_0L}} - 1\right). \quad \square$$

Como corolário dos teoremas anteriores podemos dizer que se $e_0 = 0$ e os métodos numéricos forem consistentes, a função que define o método for lipschitziana de acordo com o estabelecido nesses teoremas, então o método é convergente. Além disso, se a ordem do erro de truncatura for p , então a ordem do erro global é pelo menos também p .

2.2.3 Análise da estabilidade

A estabilidade dos métodos consiste em analisar a sua sensibilidade ao longo do tempo a perturbações feitas ao problema. Temos vários tipos de estabilidade, vamos analisar dois deles, a estabilidade absoluta e a estabilidade-C.

Estabilidade absoluta

A convergência dos métodos numéricos é verificada quando h puder ser escolhido arbitrariamente pequeno. No entanto, quando consideramos a aplicação de um método numérico consideramo-la com um h fixo. Este facto pode levar a que, especialmente se os intervalos de integração forem muito grandes, o método numérico dê uma solução que em nada corresponda à solução exata do problema.

Por exemplo, em fenómenos dissipativos, isto é, onde as soluções do problema tendem para zero quando a variável independente tende para infinito, é muito frequente verificar que certos métodos numéricos produzem soluções oscilatórias, oscilações essas que não estão presentes na solução exata.

Considera-se um problema teste,

$$y' = \lambda y, \quad t \in (0, \infty), \quad \lambda \in \mathbb{C}, \quad y(0) = y_0. \quad (2.15)$$

Se aplicarmos o método numérico (2.11) ao problema teste (2.15) obtemos: $u_{i+1} = R(z)u_i, z = \lambda h$, onde $R: \mathbb{C} \rightarrow \mathbb{C}$ é chamada função de estabilidade do método.

Para o caso particular dos métodos- θ , tem-se que $R(z) = (1 + (1 - \theta)z)/(1 - \theta z)$. Para a classe de métodos de Runge-Kutta de coeficientes $A = [a_{ji}]$, $b = [b_i]$ e $c = [c_j]$, prova-se que a função de estabilidade é dada por, $R(z) = 1 + z b^T (I - zA)^{-1} \mathbb{1} = \det(I - zA + z \mathbb{1} b^T) / \det(I - zA)$, com $\mathbb{1}$ o vector com todas as suas componentes iguais a um, (ver [11, pp. 36-37]). Se o método de Runge-Kutta é explícito, então a sua função de estabilidade é um polinómio de grau menor ou igual a s e se o método

for implícito, então a sua função de estabilidade é uma função racional, com o grau do numerador e do denominador menor ou igual a s .

Teorema 2.2.4 *Se o método de Runge-Kutta é de ordem de consistência p então $e^z = R(z) + \mathcal{O}(z^{p+1})$.*

Prova A função de estabilidade pode estar relacionada com a ordem de consistência. De facto, para a solução da equação teste, podemos ter:

$$y(t_{i+1}) = e^z y(t_i), \quad z = \lambda h. \quad (2.16)$$

Por outro lado, se aplicarmos um método de Runge-Kutta à equação teste, tem-se

$$u_{i+1} = R(z)u_i \Rightarrow y(t_{i+1}) = R(z)y(t_i) + hT_{i+1}. \quad (2.17)$$

Atendendo a (2.16) e (2.17), sai que

$$e^z y(t_i) = R(z)y(t_i) + hT_{i+1} \Leftrightarrow y(t_i)(e^z - R(z)) = hT_{i+1} \Leftrightarrow e^z = R(z) + \mathcal{O}(z^{p+1}). \quad \square$$

Como consequência do Teorema 2.2.4 e pela expansão em série de Taylor de e^z , podemos concluir que se um método explícito de Runge-Kutta tem ordem p , então

$$R(z) = 1 + z + \frac{z^2}{2!} + \dots + \frac{z^p}{p!} + \mathcal{O}(z^{p+1}).$$

Este facto permite concluir que os métodos de Runge-Kutta explícitos não podem ser estáveis-A (definição na página seguinte). Na Figura 2.1 podemos observar que as regiões de estabilidade dos métodos de Runge-Kutta explícitos de ordem $p = 1, 2, 3, 4$ e confirmar que não são estáveis-A.

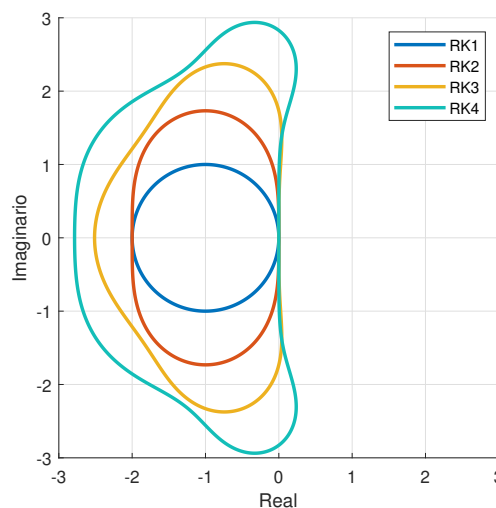


Fig. 2.1 Regiões de estabilidade para os métodos de Runge-Kutta explícitos de ordem $p = 1, 2, 3, 4$.

Antes de introduzir o conceito de estabilidade absoluta, consideremos o problema teste com λ um número real negativo e $y_0 = 1$. Como $\lambda < 0$, tem-se que $y(t)$ tende para zero quando t tende

para infinito. Consideremos agora a solução numérica dada pelo método de Euler explícito. Temos, sucessivamente, $u_0 = y_0 = 1, u_{i+1} = (1 + h\lambda)^{i+1}$. Assim sendo, a solução numérica tende para zero com o número de iterações, isto é, $\lim_{i \rightarrow +\infty} u_i = 0$, se e só se $|R(h\lambda)| < 1$, com $R(h\lambda) = 1 + h\lambda$. Temos então que

$$|R(h\lambda)| < 1 \Leftrightarrow -1 < 1 + h\lambda < 1 \Leftrightarrow h \in \left(0, \frac{2}{|\lambda|}\right).$$

Este resultado permite concluir que se o valor absoluto de λ for muito grande, há necessidade de impor uma forte restrição há medida do passo para que o método, tal como o problema, seja dissipativo.

Vamos agora introduzir o conceito de estabilidade absoluta. Dizemos que método numérico de função de estabilidade R é absolutamente estável em z se $|R(z)| \leq 1$. Definimos região de estabilidade absoluta de um método numérico como sendo o lugar geométrico dos pontos do plano complexo onde o método é absolutamente estável, isto é, $R_{EA} = \{z \in \mathbb{C} : |R(z)| < 1\}$.

Os métodos numéricos que possuem regiões de estabilidade absoluta que incluam o plano \mathbb{C}^- dizem-se estáveis-A. Para esses métodos não é necessário impor qualquer restrição na medida do passo por forma a os tornar absolutamente estáveis. É possível demonstrar que não existem métodos de passo único explícitos estáveis-A.

Estabilidade-C e contratividade

Embora a estabilidade-A seja um conceito útil para sistemas com amortecimento, isto é, que tendem assintoticamente para uma solução estacionária, não é razoável nem desejável para sistemas com crescimento. Assim, introduzimos uma extensão da estabilidade-A conhecida como estabilidade-C. O conceito de estabilidade-C, diz-nos que a diferença entre quaisquer duas soluções obtidas por métodos numéricos para o mesmo passo, h , permanece limitada.

Definição 2.2.5 *Um método de passo único é chamado de estável-C se existirem números reais C e h tais que*

$$\|u_{i+1} - \tilde{u}_{i+1}\| \leq (1 + hC)\|u_i - \tilde{u}_i\|, \quad i = 0, \dots, M-1, \quad (2.18)$$

onde C não depende de h , u_{i+1} e \tilde{u}_{i+1} são definidas pelo método numérico.

Se (2.18) é válida apenas para $h \in (0, h_0]$ então o método é condicionalmente estável-C. Caso contrário diz-se incondicionalmente estável-C. Em vez de termos (2.18), se tivermos $C \leq 1$ que satisfaz:

$$\|u_{i+1} - \tilde{u}_{i+1}\| \leq C\|u_i - \tilde{u}_i\|, \quad i = 0, \dots, M-1,$$

então o método é (incondicionalmente ou condicionalmente) contrativo. Se $C < 1$ então é estritamente (incondicionalmente ou condicionalmente) contrativo. Tende assim a contratividade, isto é, a diferença entre quaisquer duas soluções não aumenta com o tempo.

Vamos focar-nos na análise de estabilidade-C nos métodos- θ . Considerando que o método- θ foi aplicado ao PCI (2.1) linear e não homogéneo, desta forma a solução dada pelo método é

$$\begin{aligned} u_{i+1} &= u_i + h(\theta(Au_{i+1} + g(t_{i+1})) + (1 - \theta)(Au_i + g(t_i))) \\ \Leftrightarrow (I - h\theta A)u_{i+1} &= u_i + h(1 - \theta)Au_i + h(\theta g(t_{i+1}) + (1 - \theta)g(t_i)). \end{aligned}$$

Considere-se $g_{i+\theta} = \theta g(t_{i+1}) + (1 - \theta)g(t_i)$. Então

$$u_{i+1} = (I - h\theta A)^{-1}(I + h(1 - \theta)A)u_i + (I - h\theta A)^{-1}hg_{i+\theta}.$$

Tomando $R(hA) = (I - h\theta A)^{-1}(I + h(1 - \theta)A)$, tem-se que $u_{i+1} = R(hA)u_i + (I - h\theta A)^{-1}hg_{i+\theta}$.

Considera-se duas aproximações numéricas definidas pelo método- θ . Seja u_i e \tilde{u}_i com condições iniciais u_0 e \tilde{u}_0 , respetivamente e toma-se $w_{i+1} = u_{i+1} - \tilde{u}_{i+1}$. Deste modo temos $w_{i+1} = R(hA)w_i$ o que implica $\|w_{i+1}\| = \|R(hA)\| \|w_i\|$. Aplicando o Lema Gronwall discreto vem $\|w_{i+1}\| \leq \|R(hA)\|^{i+1} \|w_0\|$. Para chegarmos à expressão da estabilidade, precisamos de arranjar um majorante para $\|R(hA)\|$. Note-se que (ver (A.2)), se $\theta h\|A\| < 1$ então

$$(I - \theta hA)^{-1} = \sum_{j=0}^{\infty} (\theta hA)^j.$$

Nesse caso temos

$$R(hA) = I + hA + O(h^2) \Rightarrow \|R(hA)\| \leq 1 + Ch, \quad (2.19)$$

com C uma constante a depender de A e, como tal, o método- θ é estável- C .

Mas se $\|A\|$ for grande, o majorante (2.19) tem pouco significado prático, pois obriga a uma forte restrição à medida do passo. Prova-se que (ver [11]), se A é uma matriz normal de ordem n e $h\lambda_j \in R_{EA}$, onde λ_j , $j = 1, \dots, n$, os valores próprios de A e R_{EA} a região de estabilidade absoluta do método, então $\|R(hA)\|_2 \leq 1$ e, como tal, o método- θ é contrativo.

Vamos analisar outros majorantes para $\|R(hA)\|$ que têm por base a noção de norma logarítmica. Começemos por considerar o seguinte teorema cuja demonstração pode ser vista em [11].

Teorema 2.2.6 *Supondo que a norma vetorial é induzida por um produto interno, $\langle \cdot, \cdot \rangle$. Se*

$$\operatorname{Re}(\langle Av, v \rangle) \leq \omega \|v\|^2, \quad \forall v \in \mathbb{C}^n, \quad (2.20)$$

então

$$\|R(hA)\| \leq \sup_{\operatorname{Re}(z) \leq h\omega} |R(z)| \leq \max \left\{ |R(h\omega)|, \left| 1 - \frac{1}{\theta} \right| \right\}, \quad \text{desde que } 1 - \omega\theta h > 0.$$

Supondo que as hipóteses do teorema anterior são satisfeitas, estabelece-se o limite superior para $\|R(hA)\|$. Note-se que (2.20) é equivalente a $\mu[A] \leq \omega$, por consequência o limite superior para $\|R(hA)\|$ foi obtido pelo limite superior para a norma logarítmica. Portanto, usando o Teorema 2.2.6 e fixando h_0 , se tivermos

$$\|R(hA)\| \leq \max \left\{ |R(h\omega)|, \left| 1 - \frac{1}{\theta} \right| \right\} \leq 1, \quad h \in (0, h_0],$$

concluimos que o método- θ é contrativo. Além disso, se

$$\|R(hA)\| \leq \max \left\{ |R(h\omega)|, \left| 1 - \frac{1}{\theta} \right| \right\} \leq 1 + Ch, \quad h \in (0, h_0],$$

conclui-se a estabilidade- C dos métodos- θ .

Corolário 2.2.7 Se $\mu[A] \leq 0$ e $\theta \geq \frac{1}{2}$ então, $\|R(hA)\| \leq 1$.

Prova Pelo Teorema 2.2.6 tem-se, $\|R(hA)\| \leq \max\{|R(h\omega)|, |1 - \frac{1}{\theta}|\}$. Pela hipótese, vem que

$$\|R(hA)\| \leq \max\left\{1, \left|1 - \frac{1}{\theta}\right|\right\}.$$

Como $|1 - \frac{1}{\theta}| \leq 1$, então $\|R(hA)\| \leq 1$. \square

Este corolário permite concluir que se $\theta \geq \frac{1}{2}$ temos $\|R(hA)\| \leq 1$, logo, a condição de estabilidade é dada por $\|w_{i+1}\| \leq \|w_i\|$, podendo concluir que o método- θ é incondicionalmente contrativo. Se $\theta < \frac{1}{2}$, precisamos de impor uma restrição ao tamanho do passo, h , para obtermos a condição de estabilidade, assim diz-se que o método é condicionalmente contrativo.

Até agora só vimos resultados referentes às normas induzidas pelo produto interno. No próximo resultado, iremos ter para normas gerais, mas este resultado é apenas válido para o método de Euler implícito.

Teorema 2.2.8 Seja A uma matriz quadrada real ou complexa. Então,

$$\mu[A] \leq \omega \Leftrightarrow \|(I - hA)^{-1}\| \leq \frac{1}{1 - h\omega}, \quad \text{desde que } 1 - h\omega > 0.$$

Prova Suponhamos que $\mu[A] \leq \omega$. Considerando $w_1 = (I - hA)^{-1}w_0$ sai que $w_0 = (I - hA)w_1$ e

$$\|w_0\| = \|I - hA\| \|w_1\| \Rightarrow \|w_0\| \geq \mu[I - hA] \|w_1\| = (\mu[I] - \mu[hA]) \|w_1\| = (1 - h\mu[A]) \|w_1\|.$$

Por hipótese,

$$\mu[A] \leq \omega \Leftrightarrow -\mu[A] \geq -\omega,$$

e assim $\|w_0\| \geq (1 - h\omega) \|w_1\|$. Logo, $\|I - hA\| \geq (1 - h\omega)$. Se $1 - h\omega > 0$ e se $I - hA$ é não singular, tem-se $\|(I - hA)^{-1}\| \leq (1 - h\omega)^{-1}$.

Agora suponhamos que se tem $\|(I - hA)^{-1}\| \leq (1 - h\omega)^{-1}$. Usando a expansão em série para $(I - hA)^{-1}$ (ver (A.2)), que se verifica se $h\|A\| < 1$, conclui-se que

$$I + hA = (I - hA)^{-1} + \mathcal{O}(h^2) \Rightarrow \|I + hA\| \leq \frac{1}{1 - h\omega} + \mathcal{O}(h^2)$$

e, consequentemente, obtém-se $\mu[A] \leq \omega$. \square

Pelo Teorema 2.2.8, se $\mu[A] \leq \omega$ e h_0 tal que $1 - h_0\omega > 0$, então obtemos

$$\|(I - hA)^{-1}\| \leq \frac{1}{1 - h\omega} \Leftrightarrow \|R(hA)\| \leq \frac{1}{1 - h\omega} = 1 + \frac{h\omega}{1 - h\omega}.$$

Assim, tem-se

$$\|w_{i+1}\| \leq \left(1 + \frac{\omega}{1 - h_0\omega} h\right) \|w_i\|,$$

o que permite concluir que o método de Euler implícito é estável-C.

Para os casos de problemas não lineares, para o método de Euler implícito, temos o seguinte resultado.

Teorema 2.2.9 *Seja $\|\cdot\|$ uma norma. Suponhamos que, $\mu [J_F(t_{i+1}, \xi)] \leq \omega$. Então, para quaisquer duas aproximações para a solução do PCI (2.1) dadas pelo método de Euler implícito, tem-se que*

$$\|u_{i+1} - \tilde{u}_{i+1}\| \leq \frac{1}{1 - h\omega} \|u_i - \tilde{u}_i\|, \quad \text{desde que } 1 - h\omega > 0.$$

Prova Pelo teorema do valor médio para $w_{i+1} = u_{i+1} - \tilde{u}_{i+1}$, temos

$$\left(I - h \int_0^1 J_F(t_{i+1}, \sigma u_{i+1} + (1 - \sigma)\tilde{u}_{i+1}) d\sigma \right) w_{i+1} = w_i.$$

Seja $M(t_{i+1}) = \int_0^1 J_F(t_{i+1}, \sigma u_{i+1} + (1 - \sigma)\tilde{u}_{i+1}) d\sigma$. Como

$$(I - hM(t_{i+1}))w_{i+1} = w_i \Rightarrow \frac{\|w_i\|}{\|w_{i+1}\|} = \|I - hM\| \geq \mu[I - hM(t_{i+1})],$$

pelo Teorema A.2.2 e pela hipótese, $\mu [J_F(t_{i+1}, \xi)] \leq \omega \Leftrightarrow -\mu [J_F(t_{i+1}, \xi)] \geq -\omega$, tem-se

$$\mu[I - hM(t_{i+1})] = 1 - h\mu[M(t_{i+1})] \geq 1 - h\omega$$

e então

$$\frac{\|w_i\|}{\|w_{i+1}\|} \geq 1 - h\omega \Rightarrow \|w_{i+1}\| \leq \frac{1}{1 - h\omega} \|w_i\|. \quad \square$$

Pelo Teorema 2.2.9 conclui-se de imediato a estabilidade-C do método de Euler implícito para problemas não lineares.

2.3 Escolha do método e controlo adaptativo do passo

A escolha do método é feita consoante o problema a resolver e irá ter em conta o referido ao longo deste capítulo, em particular, as questões de precisão e estabilidade. Pretende-se com as características do problema ter uma precisão dos resultados e pouco esforço computacional. Se o sistema de equações diferenciais a resolver for rígido, optaremos por um método implícito, nomeadamente, o método dos trapézios; caso contrário, escolheremos um método explícito da classe de métodos de Runge-Kutta, nomeadamente o método de Bogacki-Shampine. Este método tem particular interesse quando se pensa numa estratégia de controlo adaptativo do passo. É também este método que é usado na função ode23 do Matlab.

Na aplicação de um método numérico, quando se discretiza a malha é desejável saber qual a parte que deve ser utilizada para garantir uma dada precisão ou para evitar um esforço computacional desnecessário, como estamos perante métodos de passo simples é fácil variar o passo. O conceito de malha bem construída, consiste em termos mais nós nas regiões onde a solução y tem variação mais rápida e menos nós onde y varia lentamente. Deste modo vamos introduzir um processo de ajustamento do passo. O processo de controlo do passo que vamos considerar é baseado na aplicação

de dois métodos de ordens p e $p + 1$ num dado intervalo $[t_i, t_{i+1}]$. Denota-se por \bar{u}_i e \hat{u}_i os valores obtidos nos métodos de ordens p e $p + 1$, respetivamente, podendo escrever

$$y(t_{i+1}) = \bar{u}_{i+1} + c_1 h^{p+1} + \mathcal{O}(h^{p+2}), \quad y(t_{i+1}) = \hat{u}_{i+1} + c_2 h^{p+2} + \mathcal{O}(h^{p+3}). \quad (2.21)$$

Por forma a minimizar o esforço computacional, é usual considerar métodos de Runge-Kutta que partilhem muitos dos seus coeficientes. Por exemplo, o método de Bogacki-Shampine

$$K_1 = F(t_i, u_i), \quad K_2 = F\left(t_i + \frac{h}{2}, u_i + \frac{h}{2}K_1\right), \quad K_3 = F\left(t_i + \frac{3h}{4}, u_i + \frac{3h}{4}K_2\right),$$

$$\bar{u}_{i+1} = u_i + \frac{h}{9}(2K_1 + 3K_2 + 4K_3), \quad K_4 = F(t_{i+1}, u_{i+1}), \quad t_{i+1} = t_i + h,$$

$$\hat{u}_{i+1} = u_i + \frac{h}{24}(7K_1 + 6K_2 + 8K_3 + 3K_4).$$

Neste método, permite-se obter uma aproximação de segunda ordem para a solução exata $y(t_{i+1})$ quando se considera \bar{u}_{i+1} e de terceira ordem quando se considera \hat{u}_{i+1} .

Habitualmente, tem-se que o termo $c_2 h^{p+2}$ é muito pequeno comparado com o termo $c_1 h^{p+1}$, assim podendo dizer que

$$e_h(t_{i+1}) = \hat{u}_{i+1} - \bar{u}_{i+1} + \mathcal{O}(h^{p+2}) \approx \hat{u}_{i+1} - \bar{u}_{i+1}. \quad (2.22)$$

Pela primeira expressão de (2.21) vem

$$y(t_{i+1}) - \bar{u}_{i+1} = c_1 h^{p+1} + \mathcal{O}(h^{p+2}) \Leftrightarrow e_h(t_{i+1}) = c_1 h^{p+1} + \mathcal{O}(h^{p+2}), \quad (2.23)$$

o que implica

$$e_h(t_{i+1}) \approx c_1 h^{p+1}. \quad (2.24)$$

Supõe-se que o erro global aceitável é $\varepsilon(T - t_0)$, sendo ε a tolerância predefinida, e distribui-se o erro uniformemente no intervalo $[t_0, T]$. Portanto se a condição,

$$|e_h(t_{i+1})| \leq \varepsilon h \quad (2.25)$$

for verdadeira, o valor de \bar{u}_{i+1} é aceite. Mas se esta condição não se verificar, quer dizer que o passo h é demasiado grande e tem-se que usar um menor.

Denotaremos por h_{novo} , o passo ajustado, este é obtido quando a relação (2.25) se verifica com uma igualdade e pela equação (2.24), podemos fazer $|c_1 h_{novo}^{p+1}| \leq \varepsilon h_{novo}$ e escolher o novo passo usando $h_{novo} \leq (\varepsilon/|c_1|)^{\frac{1}{p}}$. O processo de adaptação do passo pode ser resumido da seguinte forma: (i) Se $h > h_{novo}$, divide-se o subintervalo $[t_i, t_{i+1}]$ a meio e repetimos o processo com $[t_i, t_i + h/2]$; (ii) Se $h_{novo}/2 \leq h \leq h_{novo}$, manter o valor do passo e continuar para o subintervalo seguinte; (iii) Se $h < h_{novo}/2$, aumentar o passo para o dobro no próximo subintervalo.

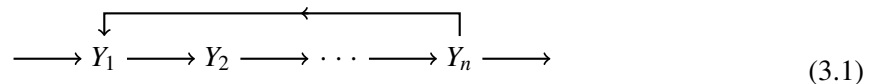
Capítulo 3

Modelação dos osciladores bioquímicos

3.1 Ciclos de feedback

Existe uma forte motivação para modelar o comportamento de osciladores bioquímicos. Essa motivação não poderia ser mais evidente do que no estudo dos relógios circadianos, que constituem osciladores biológicos endógenos com períodos de cerca de 24 horas.

Os modelos matemáticos de sistemas bioquímicos que exibem oscilações (como é o caso dos relógios circadianos) são obtidos à custa da modelação dos chamados ciclos de feedback. O feedback consiste na propagação de efeitos entre os componentes de um sistema bioquímico onde a presença de um componente químico conduz ao aumento ou diminuição da sua própria taxa de produção. Um ciclo de feedback pode ser representado de forma esquemática como no diagrama (3.1).



Neste ciclo de feedback, cada uma das setas direcionadas para Y_i da esquerda e para fora de Y_i da direita representa todos os processos que contribuem para a síntese e degradação de Y_i , respectivamente. Cada seta direcionada de Y_i para Y_{i+1} representa um efeito positivo ou negativo à taxa de produção da variável Y_{i+1} . Um efeito positivo (negativo) pode ser uma ativação (inibição) do processo que contribui para a síntese, ou uma inibição (ativação) do processo que contribui para a degradação de Y_{i+1} . Enquanto o feedback negativo geralmente leva à homeostase ou soluções de equilíbrio estáveis, o feedback positivo tende a destabilizar o sistema.

O modelo de oscilador biológico mais famoso (e também o primeiro) a ser considerado para modelação do mecanismo molecular dos relógios circadianos foi proposto por Goodwin, em 1965 [12, 13]. Este modelo continua a ser usado por muitos autores como um modelo simples de descrever propriedades fundamentais do oscilador circadiano. A representação da rede é da forma:



O modelo Goodwin é um oscilador mínimo baseado num ciclo de feedback negativo. Como modelo de um oscilador biológico, pode ser visto como uma rede de um único gene: mRNA (X) é traduzido na enzima (Y), em que esta catalisa a produção do metabólico (Z) e por sua vez este causa a inibição da expressão genética. Por outras palavras, o produto final de uma cadeia de reações em três etapas inibe a produção do primeiro componente: $X \rightarrow Y \rightarrow Z \dashv X$. Nas redes que iremos considerar, a seta \rightarrow (ou \leftarrow) indica o processo de catálise, o símbolo \vdash (ou \dashv) designa o feedback negativo e, por fim, $\xrightarrow{\quad}$, simboliza a transcrição.

Em termos matemáticos, o modelo de Goodwin é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais autónomas [19]:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}x(t) = \frac{a}{1+(z(t))^n} - \alpha x(t), \\ \frac{d}{dt}y(t) = \psi x(t) - \beta y(t), \\ \frac{d}{dt}z(t) = \delta y(t) - \gamma z(t), \end{cases} \quad x, y, z \geq 0, \quad t \in [t_0, T], \quad (3.3)$$

com condições iniciais $x(t_0), y(t_0)$ e $z(t_0)$ dadas e parâmetros $a, n, \alpha, \psi, \beta, \delta$ e γ a determinar. Sabendo que α, β, γ simboliza a degradação de cada uma das espécies, enquanto que a, ψ, δ correspondem à produção e n é o coeficiente de Hill. Note-se que este modelo compreende um conjunto de equações diferenciais lineares, exceto uma que controla a síntese da primeira componente química no ciclo de feedback. No modelo de Goodwin o feedback negativo é modelado pela função de Hill $h^-(z; n) = \frac{1}{1+z^n}$ enquanto que a tradução, catálise e degradação são consideradas lineares. Embora seja necessário um ciclo de feedback negativo para obter oscilações auto-sustentadas, isso não é suficiente. Griffith, em [14], demonstrou que a não linearidade do modelo (medida pelo coeficiente de Hill) deve ser suficientemente alta para que o modelo gere oscilações auto-sustentadas. Este facto é ilustrado nas Figuras 3.1 onde se consideram as aproximações iniciais $x(t_0) = 5; y(t_0) = 5; z(t_0) = 3$, e os parâmetros, $a = 360; \alpha = 1; \psi = 1; \beta = 0.6; \delta = 0.8; \gamma = 1$.

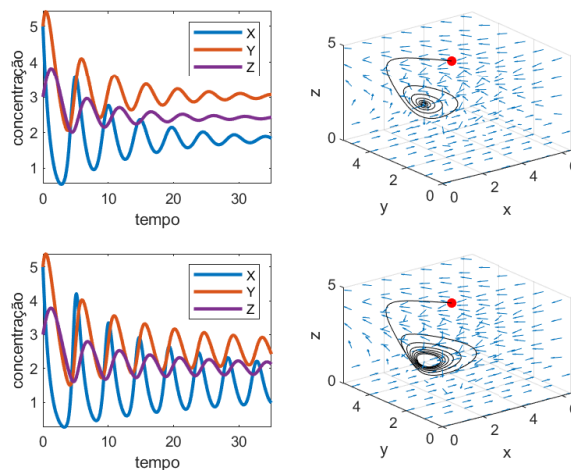


Fig. 3.1 Variação do parâmetro n no modelo de Goodwin: os gráficos da primeira linha, são com $n = 6$ e os da segunda linha são com $n = 8$; os gráficos do lado esquerdo correspondem às concentrações das espécies ao longo do tempo e os do lado direito aos retratos de fase.

Como se pode ver, para que o modelo gere oscilações auto-sustentadas (características dos relógios circadianos) a não linearidade do modelo tem que ser alta. Acontece que as condições para as quais essas oscilações acontecem não são aceitáveis do ponto de vista bioquímico, pois temos que o coeficiente de Hill é muito grande. Por isso mesmo, há necessidade de considerar modelos alternativos, como veremos ao longo desta dissertação.

Neste capítulo iremos considerar sistemas de equações diferenciais autônomos e estudar o comportamento das suas soluções ao longo do tempo e de que forma esse comportamento varia com a escolha dos parâmetros.

3.2 Análise da estabilidade e bifurcações

Os osciladores bioquímicos são caracterizados por problemas de condição inicial,

$$\begin{cases} y' = F(y), & t \in I = [0, T], \\ y(0) = y_0, \end{cases} \quad (3.4)$$

onde $y_0 \in \mathbb{R}^n$ e F uma função vetorial, que iremos considerar nas condições do Teorema de Picard, ao conjunto \mathbb{R}^n iremos chamar espaço de fase.

As soluções da equação diferencial em (3.4) são aplicações diferenciáveis $y : I \subseteq \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ tais que $\frac{dy}{dt}(t) = F(y(t))$, para todo o $t \in I$, são chamadas trajetórias ou curvas integrais da equação diferencial. Diz-se que o problema de condição inicial (3.4) define um sistema dinâmico num subconjunto $\mathfrak{X} \subseteq \mathbb{R}^n$ se, para cada $y_0 \in \mathfrak{X}$, existe uma solução única de (3.4) que está definida para todo o $t \in I = [0, +\infty)$ e permanece em \mathfrak{X} para todo o $t \in I = [0, +\infty)$. Neste capítulo vamos considerar que estamos na presença de sistemas dinâmicos.

Note-se que a escolha do instante inicial como sendo $t_0 = 0$, não retira generalidade ao problema. De facto, como a equação diferencial em (3.4) é autônoma, se $y(t)$ é solução de (3.4) então $y(t) = y(t + c)$, onde c é uma constante, também será. Esta propriedade de translação ou de invariância de soluções é característica das equações autônomas e permite considerar o valor de $t_0 = 0$.

Uma consequência da unicidade de solução para sistemas autônomos (garantida pelo Teorema de Picard) é a de que duas soluções com diferentes condições iniciais nunca se intersectam. Esta observação implica que, se $F(y_0) \neq 0$, então $F(y(t)) \neq 0$, para qualquer $t \geq 0$, pois a única solução tal que $F(y_0) = 0$ é $y(t) \equiv y_0$, para todo o t .

Dado um sistema dinâmico gerado por (3.4), dizemos que o fluxo no tempo t (ou curva de fase) associado ao campo de vetores $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ é a aplicação $\phi_t : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que $\phi_t(y(0)) = y(t)$. Assim, enquanto a trajetória $y(\cdot)$ descreve a posição da solução em função da variável temporal t para $y = y(0)$ dado, o fluxo $\phi_t(\cdot)$ no tempo t , descreve a posição das soluções em função da condição inicial $y = y(0)$ para um dado t . A órbita do ponto $y_0 \in \mathbb{R}^n$ é o conjunto $\{y \in \mathbb{R}^n : y = \phi_t(y_0), t \in I\}$.

Um sistema de equações diferenciais define um campo de vetores F no espaço de fases ou um fluxo de fase: as componentes do campo de vetores F segundo as direções y_1, \dots, y_n são as funções $F_1(y), \dots, F_n(y)$, respectivamente. A imagem no espaço de fases da curva de fase ϕ_t tem como tangente no ponto $y \in \mathbb{R}^n$ o vector $F(y) = (F_1(y), \dots, F_n(y))$. Assim, pelo menos em dimensões 1, 2 e 3,

é possível determinar qualitativamente as curvas de fase, ou seja, é sempre possível determinar qualitativamente as soluções do sistema dinâmico (3.4).

Uma questão interessante quando se consideram sistemas dinâmicos tem a ver com o seu comportamento assintótico. Dado o sistema dinâmico (3.4), um ponto $y \in \mathbb{R}^n$ diz-se um ponto ω -limite de y_0 se existir uma sucessão $\{t_i\}_{i=1}^{\infty}$, $t_i \rightarrow \infty$, com $\phi_{t_i}(y_0) \rightarrow y$ quando $i \rightarrow \infty$. O conjunto de todos esses pontos, para um dado valor inicial y_0 , é chamado o conjunto ω -limite de y_0 e é denotado por $\omega(y_0)$.

Vamos considerar dois tipos de estados limite que ajudam a caracterizar os sistemas dinâmicos que iremos considerar nesta dissertação: pontos de equilíbrio e órbitas periódicas.

Os pontos/soluções de equilíbrio (ou estados estacionários) $y^* \in \mathbb{R}^n$ do sistema dinâmico (3.4) são as soluções do problema algébrico $F(y) = 0$, isto é, os estados estacionários são dados pela interseção das curvas isoclínicas de crescimento nulo $F_i(y) = 0$, para $i = 1, \dots, n$. Na literatura inglesa, essas curvas são designadas por y_i -nullcline, $i = 1, \dots, n$. Dizemos que uma trajetória $y : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ de (3.4) com $y(0) = y_0$ é periódica se $F(y_0) \neq 0$ e existe um valor $t_1 > 0$ tal que $y(t_1) = y(0) = y_0$ e o período T é o menor de tais possíveis valores $t_1 > 0$. Também dizemos, neste caso, que y_0 é um ponto periódico do campo F . Note que, por definição, um ponto equilíbrio não é um ponto periódico. Uma trajetória periódica pode ser caracterizada pela existência de um ponto $y_0 \in \mathbb{R}^n$ tal que $\phi_t(y_0) = y_0$ para algum $t = T > 0$, mas não para $0 < t < T$.

O comportamento do sistemas dinâmicos em duas dimensões é caracterizado pelo seguinte resultado cuja demonstração pode ser vista em [15, pp.54], [31, pp. 227].

Teorema 3.2.1 (Poincaré-Bendixon). *Consideremos o sistema dinâmico (3.4) com $n = 2$. Vamos assumir que, para um dado $y_0 \in \mathbb{R}^2$, existe um $K > 0$ tal que $\|\phi_t(y_0)\| \leq K$, para todo o $t \geq 0$. Então, se $\omega(y_0)$ não contém pontos de equilíbrio, é uma órbita periódica de (3.4).*

Atendendo ao resultado anterior, e por uma questão de simplificação na abordagem, vamos considerar sistemas dinâmicos em duas dimensões. Como estamos interessados em estudar osciladores bioquímicos, interessa-nos particularmente o caso de saber em que circunstâncias podemos garantir a existência de órbitas periódicas. Tal irá ser considerado na próxima secção.

3.2.1 Análise da estabilidade

Considere o sistema de duas variáveis de equações diferenciais ordinárias,

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = f_1(y_1, y_2), \\ \frac{dy_2}{dt} = f_2(y_1, y_2), \end{cases} \quad (3.5)$$

com condições iniciais $y_1(0), y_2(0)$ dadas, onde y_1 e y_2 são quantidades não negativas que representam a concentração das espécies químicas Y_1 e Y_2 . O facto de y_1 e y_2 serem quantidades positivas permite que confiemos a análise ao primeiro quadrante do plano de fase.

Agora vamos fazer uma análise qualitativa ao sistema (3.5), de forma a arranjarmos um modelo que represente os osciladores bioquímicos. Segue-se assim a seguinte definição.

Definição 3.2.2 *O estado estacionário $y^* = (y_1^*, y_2^*)$ diz-se estável se as soluções inicialmente próximas de y^* se mantêm próximas desse ponto. Ou, de modo mais formal, y^* diz-se estável se para*

todo o $\varepsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que as soluções com valor inicial $y_0 = (y_{1,0}, y_{2,0})$ tais que $\|y_0 - y^*\| < \delta$ satisfazem $\|y(t) - y^*\| < \varepsilon, \forall t > 0$. O estado estacionário y^* diz-se assintoticamente estável se satisfaz $\lim_{t \rightarrow +\infty} \|y(t) - y^*\| = 0$. Se a solução não é estável então diz-se instável.

Em geral, nos sistemas dinâmicos não lineares a determinação da estabilidade de um estado estacionário pode não ser um problema fácil. No entanto, em alguns casos é possível aplicar um critério simples de estabilidade que se resume no seguinte teorema, [31, pp.130].

Teorema 3.2.3 (Liapunov). *Seja $y^* = (y_1^*, y_2^*)$ um estado estacionário isolado da equação diferencial (3.5) em $\mathcal{V}(y^*)$, uma vizinhança de y^* . Seja $V(y) : \mathcal{V}(y^*) \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua e diferenciável em $\mathcal{V}(y^*) \setminus \{y^*\}$ e suponha-se ainda que $V(y^*) = 0$ e $V(y) > 0$ para $y \neq y^*$. Se $V(y)$ verifica a condição $V' \leq 0$ em $\mathcal{V}(y^*) \setminus \{y^*\}$, então o estado estacionário y^* é estável. Se, $V' < 0$ em $\mathcal{V}(y^*) \setminus \{y^*\}$, então o estado estacionário y^* é assintoticamente estável.*

Prova Vamos efetuar a demonstração apenas para o caso da estabilidade. A estabilidade assintótica resulta de forma similar. Considere-se $\varepsilon > 0$ suficientemente pequeno de modo que $B = \{y \in \mathbb{R}^2 : \|y - y^*\| < \varepsilon\}$ e seja $k = \min\{V(y) : \|y - y^*\| = \varepsilon\}$, que é positivo pois V é positiva definida em y^* ($V(y^*) = 0$ e $V(y) > 0$ para $y \neq y^*$). Pela continuidade de V , existe δ com $0 < \delta < \varepsilon$ tal que $B_\delta(y^*) \subset B$ e $V(y) < k$, para todo o $y \in B_\delta(y^*)$. Vamos mostrar que a solução constante $y(t) = y^*$ iniciada na bola de raio δ é estável, isto é,

$$\|y_0 - y^*\| < \delta \Rightarrow \|y(t) - y^*\| < \varepsilon, \quad \forall t > 0.$$

Seja $t^* = \min\{s \in (0, t] : \|y(s) - y^*\| \geq \varepsilon\}$, assim temos $V(y(t^*)) \geq k$. Por hipótese $V' \leq 0$, ou seja, V é não crescente ao longo das soluções, logo, $V(y(t^*)) \leq V(y_0) < k$ então $V(y(t^*)) < k$, o que é uma contradição. Assim, o ponto y^* é estável. \square

Nas condições do teorema anterior, $V(y)$ designa-se por função de Liapunov. A função de Liapunov $V(y)$, se existir, tem um significado geomético simples: se y^* é um ponto estacionário estável, a função de Liapunov tem um mínimo local em y^* e, ao longo das curvas de nível de $z = V(y)$.

A questão que se coloca é a de saber como determinar as funções de Liapunov. Suponhamos que, para (3.5) existe uma função $V(y) : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $V(y) = C$, C é uma constante, onde $y(t) = (y_1(t), y_2(t))$ é uma solução da equação. Se tal acontecer conclui-se que as órbitas da equação estão contidas nos conjuntos de nível de V , i.e., nos conjuntos nos quais V é constante. Uma função V definida no espaço de fase com estas características é chamada constante do movimento pois é constante ao longo das órbitas do sistema. As constantes de movimento são casos particulares de funções de Liapunov.

Não existe uma forma geral para determinar as funções de Lyapunov e, em muitos casos, essas funções não são fáceis de obter. Como alternativa, o estudo da estabilidade de sistemas não lineares faz-se, muitas vezes, com recurso à linearização.

Considera-se o caso em que a estabilidade da solução de equilíbrio é feita por linearização do sistema (3.5), isto é, pela aproximação linear em torno de um estado estacionário $y^* = (y_1^*, y_2^*)$ para $F = (f_1, f_2)$.

Seja $y_1(t) = y_1^* + z_1(t)$ e $y_2(t) = y_2^* + z_2(t)$, onde $z_1(t)$ e $z_2(t)$ são pequenas perturbações do estado estacionário. Atendendo a que $f_1(y_1^*, y_2^*) = 0 = f_2(y_1^*, y_2^*)$, tem-se, pela fórmula de Taylor,

$$\begin{aligned} f_1(y_1, y_2) &= \frac{\partial f_1}{\partial y_1}(y_1^*, y_2^*)z_1 + \frac{\partial f_1}{\partial y_2}(y_1^*, y_2^*)z_2 + \mathcal{O}(z_1^2, z_2^2), \\ f_2(y_1, y_2) &= \frac{\partial f_2}{\partial y_1}(y_1^*, y_2^*)z_1 + \frac{\partial f_2}{\partial y_2}(y_1^*, y_2^*)z_2 + \mathcal{O}(z_1^2, z_2^2). \end{aligned}$$

Desprezando os termos do resto e considerando $z = (z_1, z_2)$, obtém-se o sistema linear

$$\frac{dz}{dt} = J_F z, \quad \text{onde} \quad J_F = J_F(y^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1}(y^*) & \frac{\partial f_1}{\partial y_2}(y^*) \\ \frac{\partial f_2}{\partial y_1}(y^*) & \frac{\partial f_2}{\partial y_2}(y^*) \end{bmatrix}. \quad (3.6)$$

O procedimento para analisar a estabilidade dos pontos estacionários em sistemas não lineares por linearização em torno dos pontos de equilíbrio, reduz-se assim ao caso linear onde o estudo é feito a partir dos valores próprios da matriz Jacobiana, J_F . Mas este procedimento não é válido quando no sistema linearizado a parte real dos valores próprios da matriz Jacobiana é nula, [3]. De facto, tem-se o seguinte teorema cuja demonstração pode ser vista em [3].

Teorema 3.2.4 *Seja $y^* = (y_1^*, y_2^*)$ um ponto de equilíbrio de (3.5) com $F = (f_1, f_2)$ uma função duas vezes continuamente diferenciável em \mathbb{R}^2 . Então y^* é assintoticamente estável se os valores próprios de J_F em (3.6) têm parte real negativa. Se algum dos valores próprios tiver parte real positiva, então o ponto de equilíbrio é instável.*

Vamos considerar a matriz Jacobiana dada por

$$J_F = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$$

e vamos assumir que $\Delta = \det(J_F) = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} \neq 0$ e $\tau = \text{tr}(J_F) = a_{11} + a_{22} \neq 0$. Nos casos em que $\Delta = 0 = \tau$ teria que ter um tratamento individualizado, pois a matriz J_F é invertível e a origem $(y_1^*, y_2^*) = (0, 0)$ é o único estado estacionário do sistema linearizado (3.6). Os valores próprios de J_F determinam-se a partir da equação característica, $\det(J_F - \lambda I) = 0 \Leftrightarrow \lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0$ e são

$$\lambda = \frac{\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2}. \quad (3.7)$$

Como é sabido da análise da estabilidade no caso linear, um ponto de equilíbrio $y^* = (y_1^*, y_2^*)$ é estável ou instável sempre que a parte real de λ é negativa ou positiva. Quando $\Delta < 0$, o discriminante de (3.7) é positivo e como tal λ é real. Se, para além disso, $\sqrt{\tau^2 - 4\Delta} > |\tau|$, então existe um valor próprio positivo e outro negativo. Assim sendo, o ponto estacionário é um ponto de sela, que é sempre instável. Por outro lado, quando $\Delta > 0$, e se $\tau^2 \geq 4\Delta$, então λ é real e $\sqrt{\tau^2 - 4\Delta} < |\tau|$ implica que ambas as soluções tenham o mesmo sinal. Neste caso, o ponto estacionário é (assintoticamente) estável se o sinal for negativo e instável se for positivo. De facto, neste caso as órbitas são espirais que se aproximam do ponto estacionário (caso negativo) ou se afastam do ponto estacionário (caso positivo). Se $\tau^2 < 4\Delta$, então os valores próprios são complexos conjugados com parte real igual a

τ . Então, apenas neste caso é possível termos valores próprios onde a parte real mude de sinal (de acordo com τ). Como tal, y^* muda a sua característica de estabilidade se e só se os valores próprios da J_F são um par de complexos conjugados e τ mudar de sinal, [10]. Seja $\lambda = \alpha \pm i\beta$. O sistema linearizado (3.6) tem duas soluções da forma, $Ce^{\alpha \pm i\beta t} = Ce^{\alpha t} (\cos(\beta t) \pm i \sin(\beta t))$. Se $\Delta > 0$ com $\tau^2 < 4\Delta$, então $\beta \neq 0$ e não existem soluções oscilatórias.

Como foi dito, esta análise da estabilidade é garantida desde que a parte real dos valores próprios do sistema linearizado (3.6) seja diferente de zero, assim estabilidade do sistema original (3.5) é determinada pelo sistema linearizado (3.6). Graficamente, se as soluções para λ atravessarem o eixo imaginário no plano complexo num ponto que não seja a origem, a estabilidade de (3.6) e, como tal, a estabilidade de (3.5) é alterada e poderemos esperar um comportamento oscilatório.

3.2.2 Bifurcações

A análise da bifurcação de um modelo é o estudo da variação qualitativa da solução com a variação dos parâmetros. A variação nos valores dos parâmetros pode alterar qualitativamente o comportamento do sistema a longo prazo, as mudanças que podem ocorrer, são as alterações do número, da posição e da estabilidade dos estados estacionários de um sistema.

Considera-se então o sistema de equações diferenciais dependendo de um parâmetro escalar

$$y' = F(y; \mu), \quad \mu \in \mathbb{R}. \quad (3.8)$$

Note-se que os estados estacionários de (3.8) são definidos por $F(y^*; \mu) = 0$ e, assim sendo, a dinâmica do sistema depende da escolha do parâmetro μ . Quando a alteração de parâmetro faz com que a estabilidade de um estado estacionário mude, dizemos que ocorre uma bifurcação (local).

Para o caso dos sistemas dinâmicos (3.8), dizemos que uma bifurcação (local) ocorre em $(y^*; \mu^*)$ se a matriz Jacobiana $J_F(y^*; \mu^*)$ tiver um valor próprio com parte real nula. Se esse valor próprio for igual a zero, a bifurcação é chamada uma bifurcação em estado estacionário, mas se o valor próprio for imaginário puro, dizemos que a bifurcação é uma bifurcação de Hopf. Este último caso é particularmente interessante no contexto dos osciladores biológicos pois está relacionado com o aparecimento de órbitas periódicas.

Consideremos o seguinte exemplo:

$$\begin{cases} y_1' = \mu y_1 - y_2 - y_1(y_1^2 + y_2^2), \\ y_2' = y_1 + \mu y_2 - y_2(y_1^2 + y_2^2). \end{cases} \quad (3.9)$$

Como se pode ver imediatamente, $y^* = (0, 0)$ é um estado de equilíbrio do sistema e a sua estabilidade é caracterizada pelos valores próprios da matriz Jacobiana

$$J(0,0) = \begin{bmatrix} \mu & -1 \\ 1 & \mu \end{bmatrix}.$$

Os valores próprios da matriz são $\mu \pm i$ e então $y^* = (0, 0)$ é estável para $\mu < 0$ e instável para $\mu > 0$. Consideremos agora as coordenadas polares $y_1 = r \cos \theta$ e $y_2 = r \sin \theta$, com $r \in \mathbb{R}^+$. Então, o sistema

(3.9) pode ser escrito na forma

$$\begin{cases} r' = \mu r - r^3, \\ \theta' = 1. \end{cases}$$

A equação para r pode ser resolvida explicitamente. Notemos que, para $\mu < 0$ podemos concluir que $r(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$. Esta situação corresponde à estabilidade de $y^* = (0, 0)$ em coordenadas cartesianas. No entanto, se $\mu > 0$ temos que $r(t) \rightarrow \sqrt{\mu}$ (estamos a considerar $r(0) > 0$). Então, como $\theta(t) = \theta(0) + t$, isto mostra que a solução converge para a solução periódica $y_1 = \sqrt{\mu} \cos(\theta(0) + t)$ e $y_2 = \sqrt{\mu} \sin(\theta(0) + t)$. Concluímos assim que uma solução periódica surgiu quando $\mu = 0$. Então, $\mu = 0$ não é apenas um ponto onde a estabilidade se altera, mas também um ponto em torno do qual as soluções periódicas surgem.

Como vimos, a bifurcação de Hopf ocorre quando uma solução periódica (também chamada de ciclo-limite) delimita o ponto de equilíbrio, surge ou desaparece conforme o parâmetro varia. As soluções de (3.8) no estado estacionário, $F(y^*; \mu^*) = 0$, geralmente são estáveis a pequenas perturbações se μ está em um determinado intervalo e se torna instável quando μ passa por um valor crítico, μ^* , um ponto de bifurcação.

Como foi dito as bifurcações de Hopf ocorrem quando os valores próprios da matriz do sistema linearizado são puramente imaginários. Então em termos da solução de (3.7), as bifurcações de Hopf ocorrem quando $\tau = 0$ e $\Delta > 0$, isto é, quando $a_{11} = -a_{22}$ e $a_{11}a_{22} > a_{12}a_{21}$. Como $a_{11}a_{22} < 0$, os valores de a_{12} e a_{21} também têm que ter sinais opostos para que $\Delta > 0$. Assumindo sem perda de generalidade que $a_{11} > 0$ e $a_{22} < 0$ temos duas situações que podem ocorrer

$$J_1 = \begin{bmatrix} + & + \\ - & - \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad J_2 = \begin{bmatrix} + & - \\ + & - \end{bmatrix}.$$

Deste modo, considera-se o caso em que o sistema é linearizado (3.6), onde a matriz Jacobiana contém os elementos cujos sinais são determinados por J_1 . Considerando que $y_1 = x$ e $y_2 = y$, as condições que caracterizam o sistema são: (i) $\frac{\partial f_1}{\partial x}(x^*, y^*) > 0$; (ii) $\frac{\partial f_1}{\partial y}(x^*, y^*) > 0$; (iii) $\frac{\partial f_2}{\partial x}(x^*, y^*) < 0$; (iv) $\frac{\partial f_2}{\partial y}(x^*, y^*) < 0$. Notemos que a condição (i) diz-nos que X vai fazer autocatálise. A condição (ii) diz que Y vai fazer feedback positivo (induzir) em X . A condição (iii) diz-nos que X faz feedback negativo (inibir) em Y . Por fim, a condição (iv) representa a degradação de Y . Note-se que a espécie Y atua como catalizador do processo cujo produto final é a espécie X . Para além disso, X tem tendência a catalizar a sua própria produção e, por isso, uma forma comum de representar o sistema é:



O potencial para este sistema produzir oscilações é claro, pois suponhamos que a reação é iniciada com uma grande concentração de Y e uma pequena concentração de X . A reação pode começar lentamente mas, assim que X atinja uma concentração relevante, eventualmente irá causar um esgotamento de Y . Assim, o processo irá ser interrompido, pois Y não poderá catalizar mais X . Então, o X fica inativo, até que se reponha Y , e nesse momento o processo reinicia-se. Podendo assim concluir que a autocatálise e o feedback negativo são necessários para termos oscilações num sistema químico de duas espécies.

Vamos agora, analisar graficamente o plano de fase e a bifurcação da rede de reação do diagrama (3.10). Sendo o modelo do sistema da forma, [19, pp. 93]:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_2 \left(1 + \left(\frac{x}{k}\right)^n\right) y(t) - k_3 x, \\ \frac{dy}{dt} = k_1 - k_2 \left(1 + \left(\frac{x}{k}\right)^n\right) y, \end{cases} \quad (3.11)$$

com os parâmetros ótimos dados por: $k = 1$; $k_1 = 8$; $k_2 = 1$; $k_3 = 5$; $n = 2.5$.

Fez-se uma simulação do problema, assim obtendo os seguintes gráficos da Figura 3.2, onde temos o parâmetro $n = 2$, o retrato de fase mostra que as concentrações das espécies exibem oscilações amortecidas à medida que convergem para o estado estacionário (interseção dos nullclines). Este estado estacionário é um ponto espiral estável, pois as trajetórias são atraídas para dentro do ciclo limite. Já em relação aos gráficos onde o parâmetro é $n = 2.5$, há uma diferença no retrato de fase, pois o estado estacionário é um ponto espiral instável, como as trajetórias são atraídas para fora do ciclo limite, formando uma trajetória cíclica. Neste caso as concentrações das espécies exibem oscilações sustentadas. Assim comparando os retratos de fase o que se alterou foi a estabilidade do estado estacionário. Um outro caso, foi fixar $n = 2.5$ e alterar as condições iniciais, Comparou-se com os gráficos, e viu-se que ao mudar as condições iniciais, a trajetória converge para a mesma solução. Deste modo, modelos deste tipo podem descrever relógios biológicos. Foi feita a análise da bifurcação da rede de reação do Diagrama (3.10). Para este modelo da rede, o comportamento oscilatório do sistema depende do valor que atribuímos a n , por consequência o diagrama de bifurcação é expresso em relação a esse parâmetro. Observou-se que para valores $n < 2.4$, temos um único estado estacionário, que é estável. Para $2.4 \leq n < 7.1$, temos que o estado estacionário se torna instável, assim um ciclo limite aparece. Note-se que para $n \geq 7.2$, voltamos a ter um estado estacionário estável. Deste modo, o diagrama de bifurcação mostra os limites superior e inferior das oscilações do ciclo limite, sendo neste caso a bifurcação de Hopf, parte deste comportamento é visível nas Figuras 3.2.

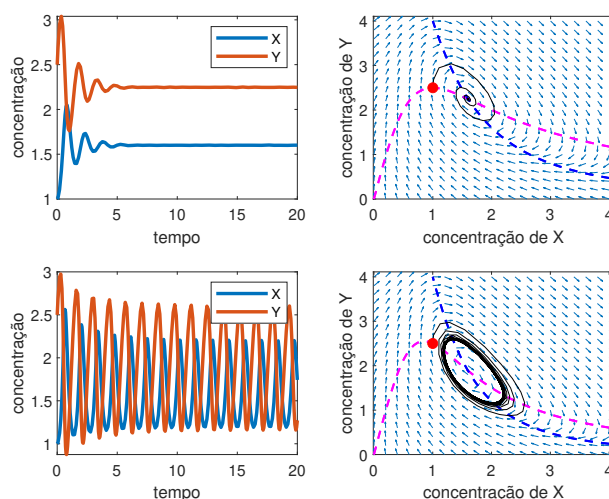


Fig. 3.2 Análise do modelo com a variação do parâmetro n : nos gráficos da primeira linha $n = 2$, e os da segunda linha $n = 2.5$; os gráficos do lado esquerdo correspondem às concentrações das espécies ao longo do tempo e no lado direito aos retratos de fase. A condição inicial é $(1, 2.5)$.

3.3 Modelos de Goodwin modificados

Vamos analisar em que condições temos ciclos limite para sistemas com 3 variáveis, sendo que o processo que irá ser descrito pode ser generalizado para n variáveis. Considera-se uma rede de reações químicas de 3 espécies onde só há feedback positivo puro ou só feedback negativo puro.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \phi(z) - \alpha x, \\ \frac{dy}{dt} = \psi x - \beta y, \\ \frac{dz}{dt} = \delta y - \gamma z, \end{cases} \quad (3.12)$$

onde $\phi(z)$ é uma função que simboliza um feedback, e $\alpha, \beta, \gamma, \psi, \delta \in \mathbb{R}^+$. Considera-se o processo de linearização em torno do estado estacionário, (x^*, y^*, z^*) , assim obtém-se:

$$\frac{dz}{dt} = J_{\pm}(x^*, y^*, z^*)z = \begin{bmatrix} -\alpha & 0 & \pm\tilde{\phi} \\ \psi & -\beta & 0 \\ 0 & \delta & -\gamma \end{bmatrix} z,$$

onde $\frac{d\phi}{dz}(x^*, y^*, z^*) = \pm\tilde{\phi}$, com $\tilde{\phi} \in \mathbb{R}^+$. Note-se que os sinais negativos na diagonal principal garantem a ausência de uma variável autocatalítica. Repare-se que temos o J_+ representando o feedback positivo puro e J_- representa o feedback negativo puro. Considera-se o caso onde a rede tem feedback positivo puro

$$J_+ = \begin{bmatrix} -\alpha & 0 & \tilde{\phi} \\ \psi & -\beta & 0 \\ 0 & \delta & -\gamma \end{bmatrix}.$$

Os valores próprios desta matriz são dados pela solução da equação característica

$$\det(J_+ - \lambda I) = 0 \Leftrightarrow \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0, \quad (3.13)$$

onde $a_1 = \alpha + \beta + \gamma$, $a_2 = \alpha\gamma + \beta\gamma + \alpha\beta$ e $a_3 = -\tilde{\phi}\psi\delta + \alpha\beta\gamma$.

Para analisar as raízes desta equação, vamos considerar o critério de Routh-Hurwitz, [28, pp.507-510], [36, pp.82-86]. Este critério dá-nos as condições que nos permitem garantir que os zeros do polinómio mónico de coeficientes reais

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0, \quad a_n \neq 0, \quad (3.14)$$

têm parte real negativa. Segundo este critério, e considerando, sem perda de generalidade $a_n > 0$, as condições

$$\Delta_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 1 & a_2 & a_4 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 1 & a_2 & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & a_k \end{vmatrix} > 0, \quad k = 1, 2, \dots, n, \quad (3.15)$$

são necessárias e suficientes para garantir que a parte real dos zeros do polinómio P em (3.14) têm parte real negativa. Retomando nosso exemplo, a equação cúbica (3.13), $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$. Iremos aplicar as condições de Routh-Hurwitz. Como $\alpha, \beta, \gamma \in \mathbb{R}^+$, temos que

$$\Delta_1 = a_1 = \alpha + \beta + \gamma > 0.$$

Por outro lado,

$$\Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1a_2 - a_3 = (\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\gamma + \beta\gamma + \alpha\beta) - (-\tilde{\phi}\psi\delta + \alpha\beta\gamma) > 0,$$

desde que $\alpha\beta\gamma < (\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\gamma + \beta\gamma + \alpha\beta)\psi\delta$. Finalmente,

$$\Delta_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_1a_2a_3 - a_3^2 = a_3(a_1a_2 - a_3) = a_3\Delta_2 > 0,$$

desde que $a_3 > 0$. Então, pelo critério de Routh-Hurwitz temos que as raízes da equação característica têm parte real negativa, o que implica que o estado estacionário é estável. Este caso, exclui assim a possibilidade de existir uma bifurcação de Hopf.

Considera-se agora o caso $a_3 < 0 \Leftrightarrow \alpha\beta\gamma > \tilde{\phi}\psi\delta$ e vamos então averiguar se obteríamos uma bifurcação de Hopf. Para este caso, iremos usar a chamada regra dos sinais de Descartes que nos diz que o número de zeros reais positivos do polinómio de coeficiente reais é igual ao número de variações de sinal dos seus coeficientes ou um número inferior mas da mesma paridade. Considerando a equação característica (3.13), temos

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0, \quad \text{com } a_1, a_2 > 0, a_3 < 0$$

Atendendo a que existe uma mudança de sinal na sequência dos coeficientes, existe no máximo uma raiz real positiva. Seja $\lambda_1 > 0$ essa raiz real positiva e consideremos a equação característica (3.13) escrita na forma

$$(\lambda - \lambda_1)h(\lambda) = 0, \quad \text{com } h(\lambda) = \lambda^2 + b_1\lambda + b_2. \quad (3.16)$$

Comparando (3.13) com (3.16) podemos facilmente concluir que

$$h(\lambda) = \lambda^2 + b_1\lambda + b_2 = \lambda^2 + (a_1 + \lambda_1)\lambda + a_2 + \lambda_1(a_1 + \lambda_1).$$

Aplicando as condições de Routh-Hurwitz, temos que

$$\Delta_1 = b_1 = a_1 + \lambda_1 > 0 \quad \text{e} \quad \Delta_2 = \begin{vmatrix} b_1 & 0 \\ 1 & b_2 \end{vmatrix} = b_1b_2 > 0,$$

pois $b_1 > 0$ e $b_2 = a_2 + \lambda_1b_1 > 0$. Assim sendo, todos os valores próprios de J_+ têm parte real negativa e, como tal, não ocorre nenhuma bifurcação de Hopf. Podemos concluir que quando tem-se apenas

feedback positivo puro não é possível ter oscilações periódicas em sistemas que representam redes químicas de três ou mais espécies.

Agora, considera-se o caso onde a rede tem feedback negativo puro

$$J_- = \begin{bmatrix} -\alpha & 0 & -\tilde{\phi} \\ \psi & -\beta & 0 \\ 0 & \delta & -\gamma \end{bmatrix}.$$

Vamos determinar os valores próprios, considerando a equação característica

$$\det(J_- - \lambda I) = 0 \Leftrightarrow \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0,$$

onde $a_1 = \alpha + \beta + \gamma$, $a_2 = \alpha\gamma + \beta\gamma + \alpha\beta$, $a_3 = \tilde{\phi}\psi\delta + \alpha\beta\gamma$. Temos que, como $\alpha, \beta, \gamma \in \mathbb{R}^+$,

$$\Delta_1 = a_1 = \alpha + \beta + \gamma > 0.$$

Por outro lado,

$$\Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1a_2 - a_3 = (\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\gamma + \beta\gamma + \alpha\beta) - (\tilde{\phi}\psi\delta + \alpha\beta\gamma) > 0$$

desde que $\Gamma = (\alpha + \beta + \gamma)(\alpha\gamma + \beta\gamma + \alpha\beta) - \alpha\beta\gamma$ seja tal que $\Gamma > \tilde{\phi}\psi\delta$. Finalmente, como $a_3 > 0$,

$$\Delta_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_1a_2a_3 - a_3^2 = a_3(a_1a_2 - a_3) = a_3\Delta_2 > 0.$$

Então, se $\Gamma > \tilde{\phi}\psi\delta$, temos que $\Delta_2, \Delta_3 > 0$ e, pelo critério de Routh-Hurwitz, todos os valores próprios de J_- têm parte real negativa, o que implica que o estado estacionário é estável. Neste caso, não ocorre nenhuma bifurcação de Hopf. Por outro lado, se $\Gamma < \tilde{\phi}\psi\delta$, temos que $\Delta_2, \Delta_3 < 0$ e, como tal, pelo critério de Routh-Hurwitz, existe pelo menos um valor próprio de J_- com parte real positiva. Podemos assim concluir que o estado estacionário é instável e, com tal, é possível ocorrer uma bifurcação de Hopf. Conclui-se que em sistemas que representam redes químicas de três ou mais espécies é possível ter oscilações periódicas se houver apenas feedback negativo puro.

3.3.1 Modificação de Painter do modelo de Goodwin

Como foi descrito na primeira secção deste capítulo, o modelo de Goodwin compreende um conjunto de equações diferenciais lineares, exceto uma que controla a síntese da primeira componente química no ciclo de feedback. A presença dessa não linearidade é que irá permitir que o modelo produza oscilações espontâneas. Acontece que as condições para as quais essas oscilações acontecem não são aceitáveis do ponto de vista bioquímico, pois temos que o coeficiente de Hill é muito grande. Vamos agora considerar uma modificação no modelo de Goodwin que permita considerar um coeficiente de Hill que seja biologicamente provável, [10]. O objetivo é reduzir o valor do coeficiente de Hill. Vamos substituir a degradação linear da espécie Z pela função de Michaelis-Menten e supõe-se que se

tem conservação na degradação e na produção da espécie Y , obtendo assim o modelo:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{a}{1+z^n} - \alpha x, \\ \frac{dy}{dt} = \alpha x - \alpha y, \\ \frac{dz}{dt} = \alpha y - \frac{Vz}{z+k}. \end{cases} \quad (3.17)$$

Vamos então mostrar que com esta alteração no modelo de Goodwin é possível ter oscilações periódicas com o coeficiente de Hill, $n = 1$. Para isso, vamos proceder como anteriormente, considerando a linearização de (3.17). Neste caso, a matriz Jacobiana é dada por

$$J(x^*, y^*, z^*) = \begin{bmatrix} -\alpha & 0 & -\phi \\ \alpha & -\alpha & 0 \\ 0 & \alpha & -\gamma \end{bmatrix},$$

onde

$$-\phi = \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{a}{1+z^n} \right) (x^*, y^*, z^*) = -\frac{anz^{*n-1}}{(1+z^{*n})^2}, \quad \text{e} \quad -\gamma = \frac{\partial}{\partial z} \left(-\frac{Vz}{z+k} \right) (x^*, y^*, z^*) = -\frac{kV}{(z^*+k)^2}.$$

Considerando $n = 1$ tem-se $\phi = \frac{a}{(1+z^*)^2}$ e o estado estacionário é $(x^*, y^*, z^*) = \left(\frac{a}{2\alpha}, \frac{a}{2\alpha}, -\frac{ka}{a-2V} \right)$. Para calcular os valores próprios da matriz Jacobiana temos que calcular as raízes do polinômio característico

$$\det(J - \lambda I) = 0 \Rightarrow (\gamma + \lambda)(\alpha + \lambda)^2 + \alpha^2 \phi = 0 \Rightarrow \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0,$$

onde $a_1 = 2\alpha + \gamma$, $a_2 = \alpha^2 + 2\alpha\gamma$ e $a_3 = \gamma + \phi$. Atendendo a que $\alpha, \gamma \in \mathbb{R}^+$, $\Delta_1 = a_1 = 2\alpha + \gamma > 0$. Por outro lado, $\Delta_2 = a_1 a_2 - a_3 = (2\alpha + \gamma)(\alpha^2 + 2\alpha\gamma) - (\gamma + \phi)$ e $\Delta_3 = a_3 \Delta_2$. Pelo critério de Routh-Hurwitz, para que os valores próprios da matriz Jacobiana tenham parte real positiva (e assim possa ocorrer uma bifurcação de Hopf), temos que ter $\Delta_2, \Delta_3 < 0$. Para isto

$$\Delta_2 < 0 \Leftrightarrow (2\alpha + \gamma)(\alpha^2 + 2\alpha\gamma) < (\gamma + \phi)$$

e, como $\phi \in \mathbb{R}^+$,

$$\Delta_3 < 0 \Rightarrow a_3 \Delta_2 < 0 \Rightarrow a_3 > 0 \Leftrightarrow \gamma + \phi > 0 \Rightarrow \gamma > 0,$$

onde, atendendo a que $z^* = -\frac{ka}{a-2V}$, $\phi = \frac{a}{(1+z^*)^2} = \frac{a^2 - 2aV}{a-2V-ka}$ e $\gamma = \frac{kV}{(z^*+k)^2} = \frac{(a-2V)^2}{4kV}$. Desta forma obtém-se os seguintes parâmetros: $a = 150$, $\alpha = 0.1$, $V = 10$, $k = 1$. Podendo assim verificar pela Figura 3.3, na (a) temos um comportamento circadiano e na (b) um ciclo limite, desta vez com um coeficiente de Hill, $n = 1$.

3.4 Estimação dos parâmetros

Num problema temos parâmetros que estão associados a quantidades da física ou da biologia do modelo em questão, por vezes sabemos os conjuntos limite que variam esses parâmetros, em outras situações não se sabe. Quando temos poucos parâmetros livres para estimar consegue-se com

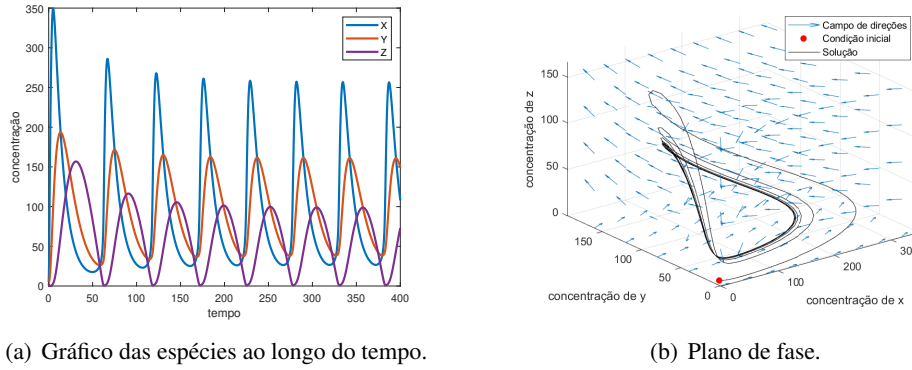


Fig. 3.3 Análise do modelo com os parâmetros $n = 1$, $a = 150$, $\alpha = 0.1$, $V = 10$, $k = 1$.

facilidade, quando temos muitos o que se faz é reduzir a quantidade de parâmetros livres com a fixação dos mesmos. Nesta dissertação, vamos estimar parâmetros com o recurso a um algoritmo de otimização numérica. Exemplificando, suponhamos que temos um sistema de equações diferenciais ordinárias da forma, $y' = F(y; p)$, $y(0) = y_0$, onde $y \in \mathbb{R}^n$ e $p = (p_1, \dots, p_q)$ são os parâmetros desconhecidos. O objetivo é identificar os parâmetros de modo que a solução $y(t; p)$ corresponda à dada experimentalmente, $(t_1, u_1, \delta u_1), \dots, (t_M, u_M, \delta u_M)$, $t_j \in \mathbb{R}$, $u_j, \delta u_j \in \mathbb{R}^n$ onde, $u_1, \dots, u_M \in \mathbb{R}^n$ são medidas dadas e $\delta u_1, \dots, \delta u_M \in \mathbb{R}^n$ são as tolerâncias da medição correspondente. Mesmo que essas tolerâncias sejam cruciais para cada problema de ajuste do parâmetro, iremos desprezar para facilitar a notação. Podemos o fazer, porque muitas das vezes não há dados disponíveis para δu_j . Para aplicarmos o algoritmo de otimização numérica, com o intuito de minimizar a função objetivo. Usa-se então o critério dos mínimos quadrados, isto é, determina os parâmetros por forma que a soma dos quadrados das distâncias verificadas dos pontos (dados experimentais) à solução dada seja mínima. Assim determina-se quais os parâmetros que estão nestas condições. Deste modo, define-se o problema dos mínimos quadrados não linear

$$\min_p \|G(p)\|_2^2, \quad G(p) = \begin{bmatrix} u_1 - y(t_1; p) \\ \vdots \\ u_M - y(t_M; p) \end{bmatrix} \in \mathbb{R}, \quad m \leq M \cdot n.$$

A avaliação computacional de $y(t_1; p), \dots, y(t_M; p)$ requer uma solução numérica da equação diferencial, y' , certificando que os dados foram calculados nos pontos t_1, \dots, t_M .

Nesta dissertação, usamos uma função pré-definida do Matlab que considera como padrão o algoritmo de otimização da região de confiança, podendo ser alterado para o algoritmo de Levenberg-Marquardt. Na resolução numérica da equação diferencial, usamos o método de Bogacki-Shampine, descrito no capítulo anterior.

Capítulo 4

Modelação dos ritmos circadianos

4.1 Ciclo circadiano da *Arabidopsis thaliana*

A representação do ritmo circadiano da planta *Arabidopsis thaliana* ocorre a partir do ciclo de feedback transcrição-tradução, como foi referido no capítulo introdutório. Este ciclo ocorre várias vezes, com intuito de ativar (feedback positivo) ou de inibir (feedback negativo) os genes que recorrem à transcrição e à tradução para originar proteínas específicas.

Vamos começar por identificar quais as proteínas mais relevantes neste processo e qual a sua função ([21]): PRR1/PRR5/PRR7/PRR9- PSEUDO-RESPONSE REGULATORS 1/5/7/9 (transmite sinais de luz ao relógio e ajudam na regulação do oscilador central); TOC1 (PRR1) - TIMING OF CAB EXPRESSION 1; CCA1 - CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1 (oscilador circadiano central, controla o período dos ritmos circadianos e é responsável pelos movimentos foliares); LHY - LATE ELONGATED HYPOCOTYL (oscilador circadiano central, é parte do relógio circadiano); ELF3/4 - EARLY FLOWERING 3 3/4 (Reguladores de genes); LUX - LUX ARRHYTHMO (Reguladores de genes); PHYs - Fitocromos (fotorreceptores de luz vermelha); CRYs - Criptocromos (fotorreceptores de luz azul); ZTL - ZEITLUPE (fotorreceptores de luz azul).

A síntese das proteínas ocorre dentro das células e é realizada pelas fases de transcrição e tradução. A transcrição é o processo de formação de uma molécula de ácido ribonucleico (RNA) a partir da informação de um gene que está contida na cadeia de DNA (esse processo ocorre dentro do núcleo da célula). Este RNA irá passar pela fase de maturação até se transformar em RNA mensageiro (mRNA), atravessando os poros do invólucro nuclear e migrando para o citoplasma onde ocorre a tradução da informação genética nele contida durante a síntese proteica. O processo de transcrição permite também a síntese de RNA de transferência (tRNA) e RNA ribossomal (rRNA) que, quando está no citoplasma, se associa às proteínas formando o ribossoma. Assim toda a informação de um certo gene já se encontra no citoplasma, possibilitando a produção de uma proteína [27]. A tradução do mRNA ocorre em três etapas: iniciação, alongamento e terminação. A informação presente no mRNA é organizada em codões (sequência de 3 nucleótidos), que irão ser reconhecidos por anticodões (sequência de 3 nucleótidos) que estão nos tRNA's que transportam os resíduos de aminoácidos. As moléculas de tRNA estabelecem a ligação entre cada codão do mRNA e o respectivo aminoácido, permitindo a tradução de toda a informação codificada no mRNA nos ribossomas e a obtenção de uma

proteína [27]. Após a síntese proteica, as proteínas vão para o núcleo inibindo (feedback negativo) ou activando (feedback positivo) a produção de certos genes.

Estamos agora em condições de descrever o esquema do ritmo circadiano principal da planta *Arabidopsis thaliana* ilustrado na Figura 4.1 (a) [4, 32].

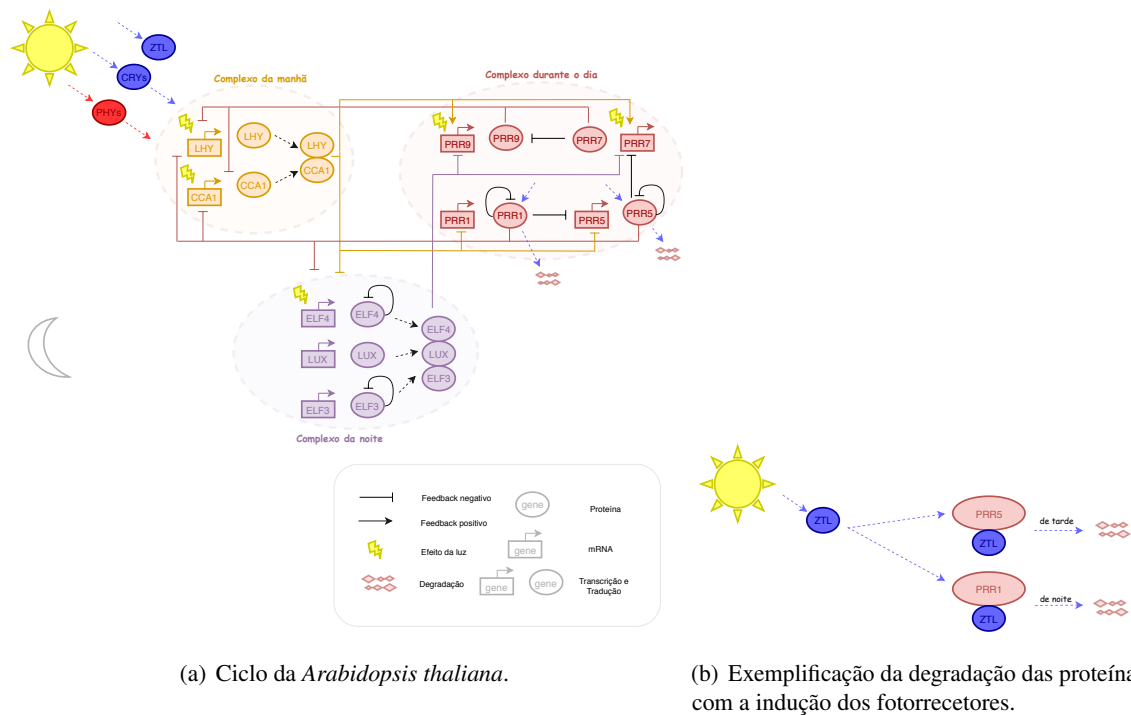


Fig. 4.1 Ciclo da *Arabidopsis thaliana*.

Este ciclo começa com a indução da luz, recebida do meio ambiente pelos fotorreceptores PHYs (representados a vermelho) e os CRYs e ZTL (representados a azul). A cor com que estão representados simboliza a cor a que estes são sensíveis. Os fotorreceptores PHYs e CRYs induzem o complexo matinal (representado a laranja), pois estes induzem a produção das proteínas CCA1 e LHY que atingem o pico máximo de produção ao amanhecer. Estas duas proteínas juntam-se, formando a proteína CCA1-LHY que irá induzir a produção de PRR9 e de PRR7 em alturas do dia diferentes.

O complexo diurno (representado a rosa), que tem como função regular a resposta vinda do meio ambiente. Este complexo é constituído pelas proteínas PRR9, PRR7, PRR5, PRR1 (TOC1), que vão acumulando em várias alturas do dia, nomeadamente, ao amanhecer, durante a manhã, de tarde, e à noite, respetivamente. Para além disso, a proteína PRR5 faz auto-inibição, e ao entardecer, quando já não é utilizada, é degradada pelo fotorreceptor ZTL [2]. O PRR1 (TOC1) também faz auto-inibição e é degradado durante a noite, pelo mesmo fotorreceptor, como ilustra na Figura 4.1 (b). Assim, pela análise destas proteínas é possível saber-se em que altura do dia é que o relógio está. Como as proteínas CCA1 e LHY são as que iniciam o ciclo, estas vão diminuindo a sua produção ao longo do dia, inibidas pela presença dos PRRs [16].

O complexo noturno (representado a roxo) tem como função monitorizar todos os processos realizados durante o dia, para que, na manhã seguinte, possa tudo ocorrer novamente. Este complexo

é representado por ELF3, ELF4 e LUX. Como estamos na fase noturna, este complexo irá inibir a produção de PRR9 e PRR7 pois estes só devem acumular novamente no dia seguinte.

No amanhecer seguinte, os CCA1-LHY inibem a produção de PRR5 e PRR1 (TOC1), tal como estes os tinham reprimido noutra fase do dia anterior. Desta forma, tem-se que, reprimindo o repressor activam a sua produção e recomeça o ciclo da planta. Nessa mesma altura, os CCA1-LHY vão inibir o complexo noturno e os ELF3 e ELF4 fazem auto-inibição, pois já não são necessários nesta fase do dia [17, 37].

4.2 Modelo do relógio circadiano

4.2.1 Escolha do modelo

Nesta secção vamos construir um modelo para o relógio circadiano da *Arabidopsis thaliana*. É importante que o modelo a ser desenvolvido permita descrever as características principais do relógio mas deve evitar-se a tentação de construir modelos demasiado complexos, tornando-os inviáveis [6, 33]. Um dos primeiros modelos matemáticos a ser considerado no estudo do relógio circadiano da planta foi proposto por Locke et al. [23], sendo esse por nos considerado em [34]. Nesta secção vamos começar por descrever o modelo proposto por De Caluwé et al. [5].

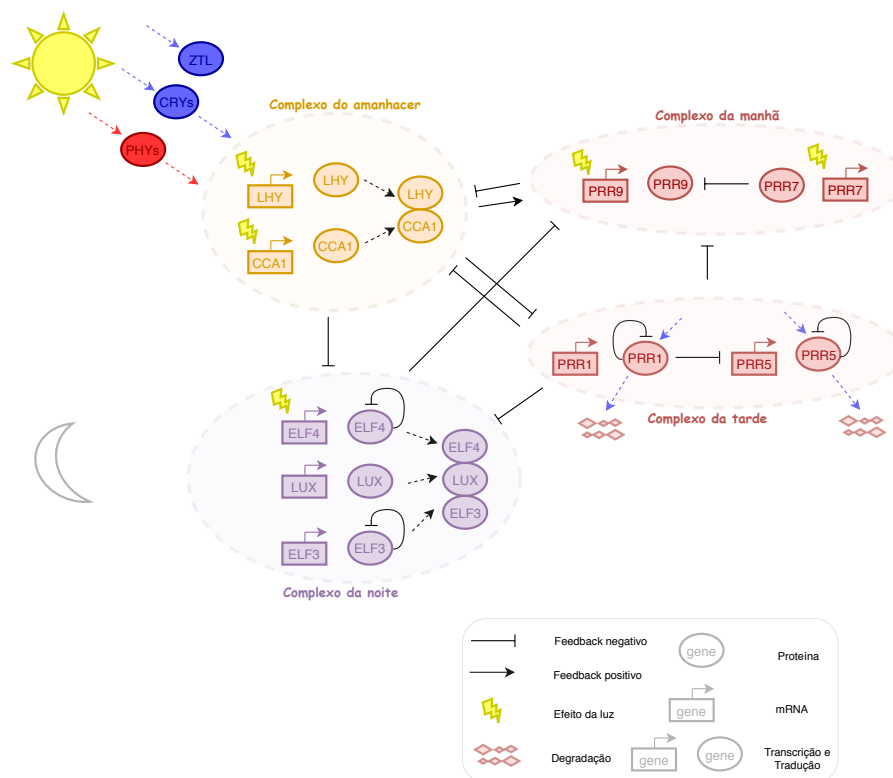


Fig. 4.2 Ciclo da *Arabidopsis thaliana* entre complexos.

O primeiro passo para a construção do modelo consiste em obter um diagrama que exemplifique o ciclo da planta sem ser demasiado exaustivo. No diagrama da Figura 4.2 o diagrama inicial foi

dividido em quatro complexos: o complexo do amanhecer, o complexo da manhã, o complexo da tarde e o complexo da noite. Estes complexos foram repartidos conforme o pico máximo de expressão dos genes e das proteínas, [29]. Neste diagrama temos as interações entre os quatro complexos, enquanto que no anterior tínhamos entre cada proteína.

De Caluwé et al. [5] considerou um diagrama de relógio em quatro partes conforme apresentado na Figura 4.3. Este diagrama é semelhante ao da Figura 4.2 mas apenas apresenta as proteínas resultantes. Também considera uma separação de como a luz influencia o ciclo. Como podemos observar a luz é representada de formas diferentes conforme se referem à degradação ou produção das proteínas ou dos genes.

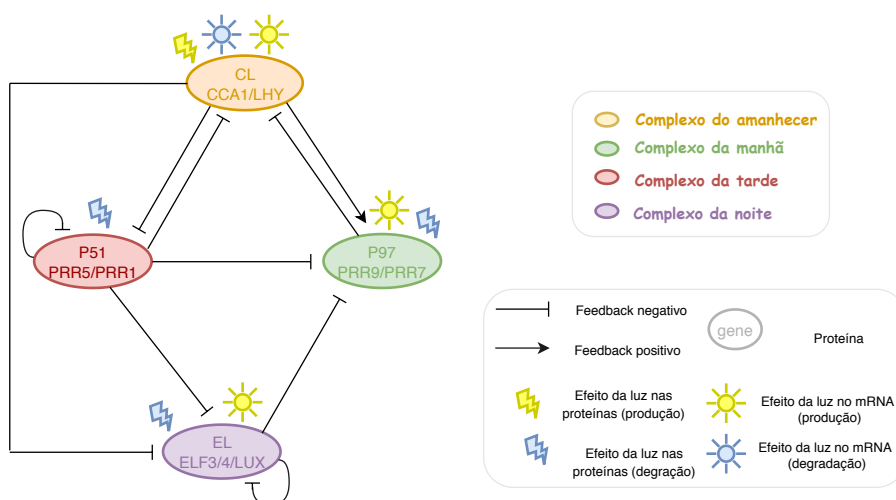


Fig. 4.3 Relógio com 4 partes.

Na Figura 4.4 (a) podemos observar o comportamento dos genes e das proteínas obtidos à custa do modelo de De Caluwé et al. [5]. Quando se considera a situação de termos uma exposição solar de 12 horas por dia, os resultados correspondem ao que seria esperado. No entanto, na situação de termos 0 horas de luz, o modelo revelou uma inconsistência. De facto, de acordo com Henriques [16], nesta situação as proteínas e genes não poderão apresentar as oscilações ilustradas na Figura 4.4 (b). Segundo experiências feitas por Henriques [16] e os seus colaboradores, as oscilações de todos os genes e proteínas acabam por desaparecer quando não há luz, deixando progressivamente de se verificar o comportamento circadiano. Por este motivo, tivemos necessidade de construir um modelo alternativo que ilustre melhor o verificado por Henriques [16].

O modelo que propomos é constituído apenas por três partes e foi obtido em estreita colaboração com um grupo de investigação na área da Biologia. O diagrama que o descreve é ilustrado na Figura 4.5. Neste modelo consideramos um complexo de manhã, constituído por LHY-CCA1, um complexo diurno, constituído por PRR9/PRR7/PRR5/PRR1 e o complexo da noite, constituído por ELF3/ELF4/LUX [16, 20, 26]. A junção dos PRRs pode ser feita, pois estes são reguladores que atuam cada um em uma parte do dia, mas mantendo todos os efeitos nos outros complexos. Em relação ao modelo de De Caluwé et al. [5], o nosso modelo tem a vantagem de ser mais simples

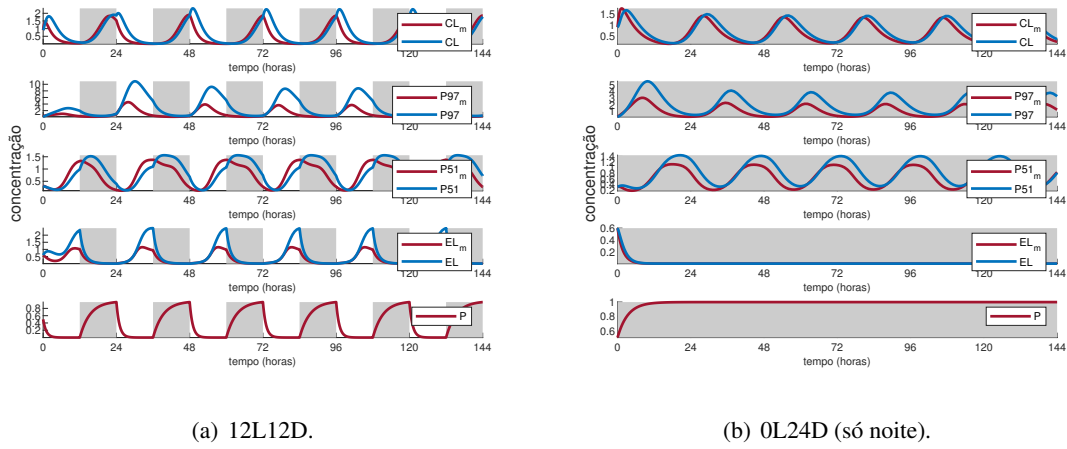


Fig. 4.4 Modelo do relógio de 4 partes, ciclo de 24horas, com condições iniciais em [5, 6].

e, como tal, poder ser descrito com menos parâmetros. Para além disso, como veremos, não tem a limitação identificada no modelo de De Caluwé et al. [5].

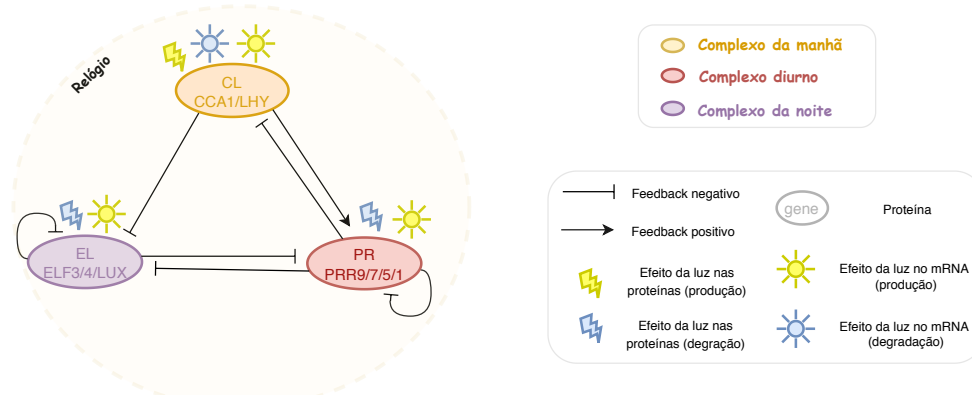


Fig. 4.5 Relógio com 3 partes.

Com base no diagrama apresentado na Figura 4.5, propomos o seguinte sistema de equações diferenciais para descrever modelo de relógio:

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dCL_m}{dt} = (a_1 + a_{1L}L) \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{PR_p}{b_1}\right)^2} - (u_{1D}D + u_{1L}L) \cdot CL_m, \\
 \frac{dCL_p}{dt} = (t_1 + t_{1L}L) \cdot CL_m - r_1 CL_p, \\
 \frac{dPR_m}{dt} = \left(a_2 + a_{2L}L + a_{2B} \cdot \frac{(CL_p)^2}{b_2 + (CL_p)^2} \right) \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{PR_p}{b_3}\right)^2 + \left(\frac{EL_p}{b_4}\right)^2} - u_2 PR_m, \\
 \frac{dPR_p}{dt} = t_2 PR_m - (r_{2D}D + r_{2L}L) \cdot PR_p, \\
 \frac{dEL_m}{dt} = a_3 L \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{CL_p}{b_5}\right)^2 + \left(\frac{PR_p}{b_6}\right)^2 + \left(\frac{EL_p}{b_7}\right)^2} - u_3 EL_m, \\
 \frac{dEL_p}{dt} = t_3 EL_m - (r_{3D}D + r_{3L}L) \cdot EL_p,
 \end{array} \right. \quad (4.1)$$

onde o efeito da presença de luz e da presença de escuro são representados, respetivamente, por: $L(t) = 1$, se há luz, $L(t) = 0$, se não há luz; $D(t) = 1 - L(t)$. Nesse modelo, usou-se as funções de Hill de feedback negativo, positivo e bifásicas com processo dependente (ver Capítulo 1) para representar a desativação e ativação das proteínas. A degradação e a produção foram descritas por funções lineares. As variáveis PR_j , CL_j e EL_j , $j = m, p$ são as concentrações celulares, em que PR simboliza PRR9/PRR7/PRR5/TOC1, CL simboliza CCA1-LHY e EL simboliza ELF3/ELF4/LUX. Os índices m e p simbolizam o mRNA e as proteínas, respetivamente.

Este modelo considera 6 equações, e tem-se 26 parâmetros (taxas de reação) para estimar. Tem-se que: (i) a síntese (produção) é descrita por a_n , $n = 1, 2, 3, 1L, 2L, 2B$; (ii) a degradação do mRNA é descrita por u_n , $n = 2, 3, 1L, 1D$; (iii) a degradação das proteínas é descrita por r_n , $n = 1, 2L, 3L, 2D, 3D$; (iv) a tradução é descrita por t_n , $n = 1, 2, 3, 1L$; (v) a inibição é descrita por b_n , $n = 1, \dots, 7$. Tal como em [5], considerou-se as seguintes condições iniciais: $CL_m(0) = 0.9$; $CL_p(0) = 0.9$; $PR_m(0) = 0.2$; $PR_p(0) = 0.2$; $EL_m(0) = 0.6$; $EL_p(0) = 0.6$.

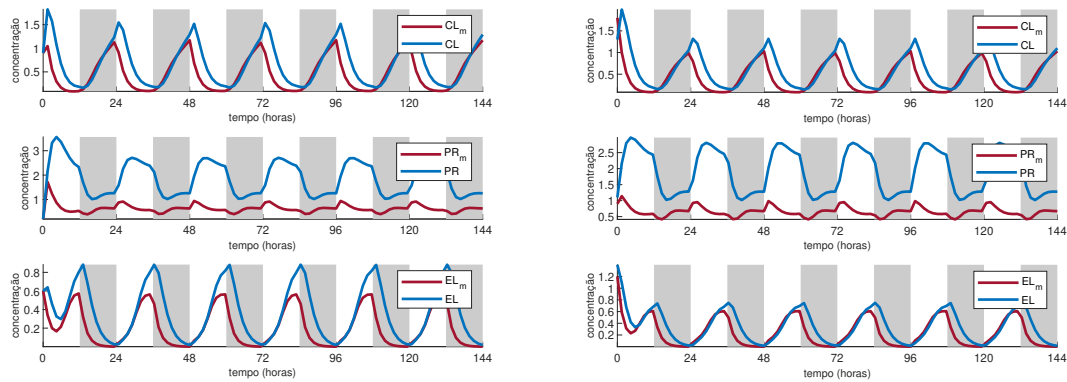
4.2.2 Escolha do método numérico e estimação dos parâmetros

Para podermos escolher qual o método numérico a utilizar neste modelo, vamos averiguar se estamos na presença de um problema rígido (stiff). Para isso, considerou-se a linearização do modelo em torno de um estado estacionário. Para calcular o estado estacionário resolvemos o sistema algébrico $\frac{dCL_m}{dt} = \frac{dCL_p}{dt} = \frac{dPR_m}{dt} = \frac{dPR_p}{dt} = \frac{dP51_p}{dt} = \frac{dEL_m}{dt} = 0$, onde se considerou $L = 1$ e $D = 0$. Resolvendo o sistema obteve-se a seguinte solução: $CL_{m*} = 0.2079$; $CL_{p*} = 0.3959$; $PR_{m*} = 0.4109$; $PR_{p*} = 1.6234$; $EL_{m*} = 0.1859$; $EL_{p*} = 0.2786$. Posteriormente, calcularam-se os valores próprios da matriz Jacobiana calculada nesta solução estacionária, obtendo-se os seguintes resultados: $\lambda_1 = -0.75 + 0.1i$; $\lambda_2 = -0.75 - 0.1i$; $\lambda_3 = -0.47 + 0.17i$; $\lambda_4 = -0.47 - 0.17i$; $\lambda_5 = -0.29 + 0.51i$; $\lambda_6 = -0.29 - 0.51i$. Pela observação dos valores próprios chega-se à conclusão que o modelo (4.1) não é rígido e, como tal, optamos pela escolha de um método explícito para a sua integração numérica. A nossa escolha recaiu sobre o método de Bogacki-Shampine descrito no Capítulo 2.

A estimação dos parâmetros foi feita usando o método dos mínimos quadrados descrito no capítulo anterior, recorrendo a dados simulados com o modelo do relógio de 4 partes na situação de termos 12h de luz por dia e usando os parâmetros dados em [5]. Os resultados obtidos para os parâmetros do modelo de 3 partes foram os seguintes: $a_1 = 4.93179$; $a_2 = 0.98251$; $a_3 = 1.65962$; $a_{1L} = 3.71524$; $a_{2L} = 5.17249$; $a_{2B} = 1.15631$; $u_{1L} = 0.48457$; $u_{1D} = 0.01843$; $u_2 = 0.33703$; $u_3 = 0.54073$; $t_1 = 0.77869$; $t_2 = 1.06475$; $t_3 = 1.14016$; $t_{1L} = 0.42495$; $r_1 = 0.63200$; $r_{2L} = 0.26947$; $r_{3L} = 0.76066$; $r_{2D} = 0.53985$; $r_{3D} = 0.49187$; $b_1 = 0.17624$; $b_2 = 1.08439$; $b_3 = 0.24587$; $b_4 = 0.30474$; $b_5 = 0.51816$; $b_6 = 0.42044$; $b_7 = 1.88838$.

Como forma de validar a escolha dos parâmetros, simulou-se o modelo para a situação de 12 horas de luz por dia, sendo os resultados apresentados na Figura 4.6 (a). Podemos observar que o pico máximo de expressão do complexo CCA1-LHY (variável CL) é ao amanhecer, o dos PRRs (variável PR) é durante o dia e o do complexo ELF3/ELF4/LUX (variável EL) é ao fim da tarde, tal como seria de esperar. Também é visível a expressão antifásica de CCA1-LHY e ELF3/ELF4/LUX, o que corresponde ao descrito por Henriques [16].

Sabe-se também, que se alterarmos as condições iniciais, o comportamento dos genes e das proteínas têm pequenas alterações no início mas rapidamente convergem para o mesmo comportamento,



(a) Condições iniciais: $CL_m(0) = 0.9$; $CL_p(0) = 0.9$; (b) Condições iniciais: $CL_m(0) = 1.8$; $CL_p(0) = 1.3$; $PR_m(0) = 0.2$; $PR_p(0) = 0.2$; $EL_m(0) = 0.6$; $EL_p(0) = 0.6$. $PR_m(0) = 0.9$; $PR_p(0) = 1.1$; $EL_m(0) = 1.2$; $EL_p(0) = 1.4$.

Fig. 4.6 Modelo do relógio com 3 partes com alteração das condições iniciais, ciclo de 24 horas com 12 horas de luz.

como podemos observar na Figura 4.6 (b). Note-se que os picos máximos de expressão têm uma certa descida, mas nada significativo. Esta observação no comportamento do modelo é também uma propriedade dos ritmos circadianos.

4.2.3 Análise dos resultados do modelo

Considerando os parâmetros estimados, vamos analisar o comportamento da proteínas e genes. Nesta análise, queremos responder a várias questões discutidas com Henriques [16] e que foram suscitadas por experiências do seu grupo de investigação.

Qual a importância da duração do ciclo no relógio? Nas Figuras 4.7 (a)-(b) podemos observar o comportamento do mRNA de CL e EL e as respetivas proteínas com ciclos de 6, 12, 24, 36 e 48 horas. Como se pode ver, esse comportamento não sofre alterações significativas, pois o relógio sincroniza com as alterações do meio exterior. Esta é uma propriedade fundamental dos ritmos circadianos. Em relação à concentração de mRNA e da proteína representada por EL , os resultados obtidos foram semelhantes. Foram também traçados os retratos de fase das concentrações de CL_m com PR_m (mas não foram incluídos na dissertação por falta de espaço) verificando-se que, independentemente das alterações do ciclo, estas tendem para o mesmo ciclo limite. Comportamento idêntico foi obtido para o retrato de fase das concentrações de PR_m com EL_m .

Qual a influência da luz e do escuro no relógio? De acordo Henriques [16], os genes e as proteínas continuam a oscilar quando estão expostos a 24 horas de luz por dia mas, quando expostos a 0 horas de luz (só noite), o EL e EL_m atingem um estado de equilíbrio constante enquanto os outros genes e proteínas tendem a perder as oscilações, convergindo também para um estado de equilíbrio. Conforme se pode observar nas Figuras 4.8 (a)-(b), este comportamento é bem descrito pelo nosso modelo, ao contrário do que acontecia com o modelo de De Caluwé et al. [5].

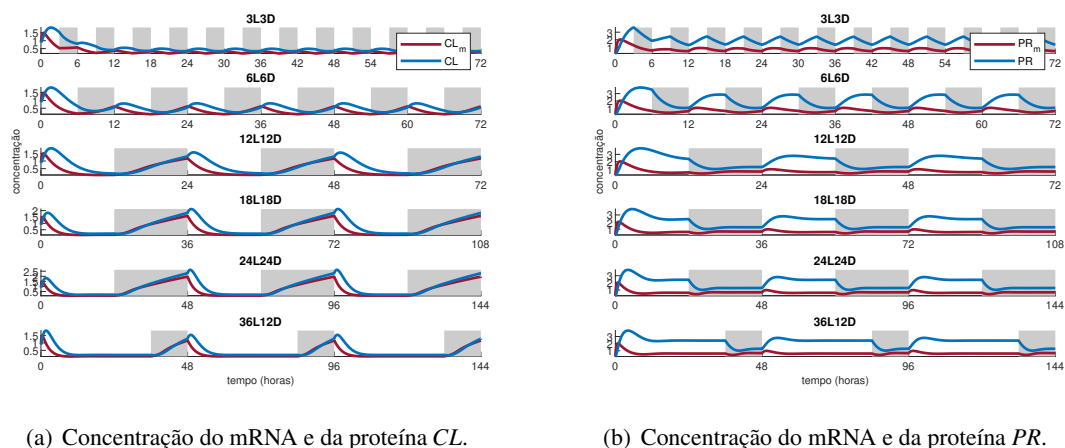


Fig. 4.7 Comportamento dos genes e proteínas em vários ciclos de durações diferentes.

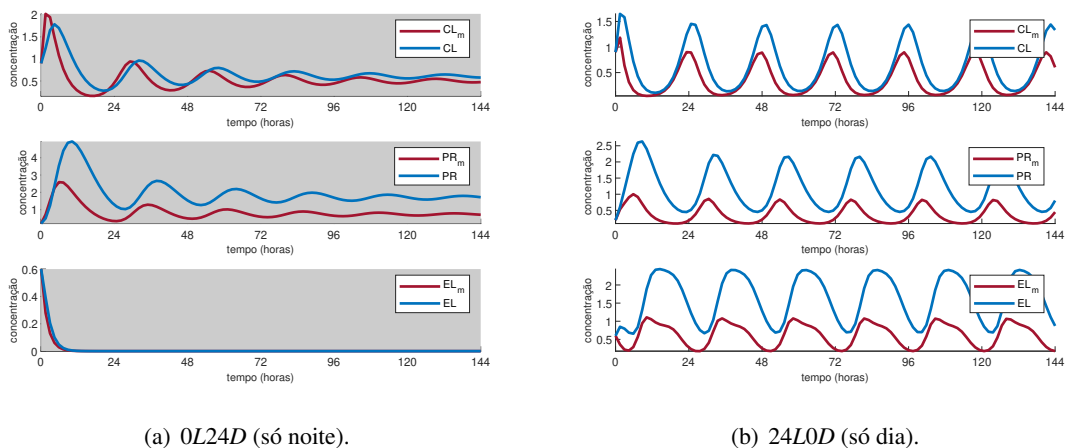


Fig. 4.8 Comportamento dos genes e proteínas em dois fotoperíodos diferentes com ciclos de 24 horas.

Qual a influência do complexo CCA1-LHY no funcionamento do relógio? Recordemos que o complexo CCA1-LHY é representado pela variável CL . Para responder a esta questão, considerou-se a situação em que não havia intervenção do CL_m e, não havendo produção de mRNA, também não há produção de proteínas. Como o CL é a proteína que inicia todo o relógio, sem a intervenção desta o comportamento das outras proteínas e genes irá sofrer alterações. Como pode ser visto nas Figuras 4.9, onde se considerou os fotoperíodos 12L12D e 18L6D tanto o EL como EL_m têm vários picos de expressão, tendo durante todo o dia sempre muita concentração. O mesmo se passa relativamente a PR_m e PR . Este comportamento é distinto quando se considera os fotoperíodos 0L24D e 24L0D. Nestas situações, a ausência de CL_m provoca alterações significativas nos comportamentos de EL , EL_m , PR_m e PR . Note-se que, quando se compara com os resultados da Figura 4.8 (b) onde o CL_m intervém, a ausência de CL_m na situação 24L0D elimina as oscilações.

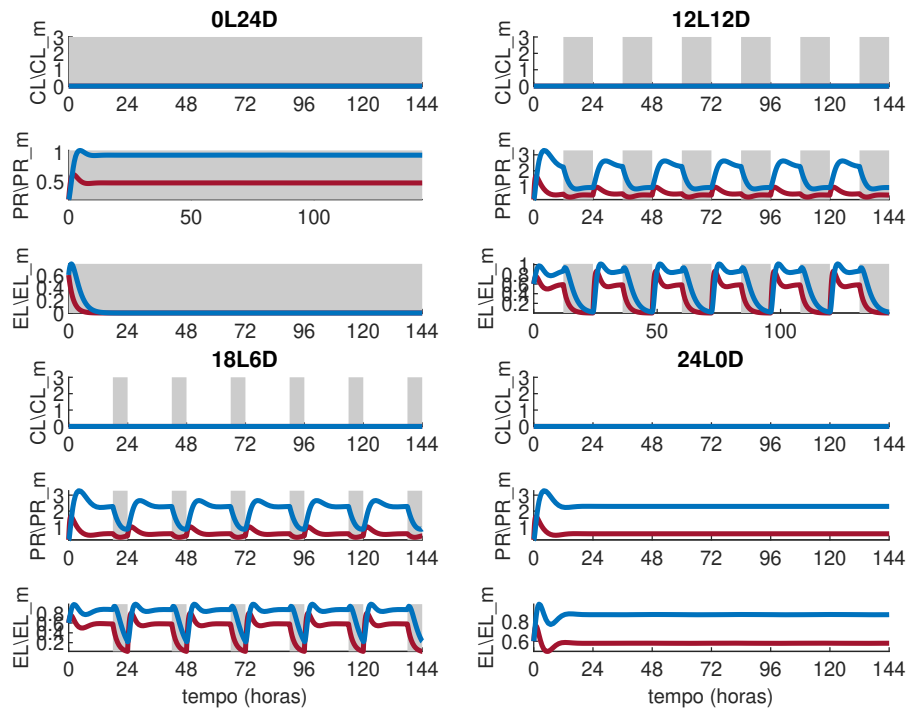


Fig. 4.9 Comportamento do ciclo sem a intervenção de CL e CL_m , com vários fotoperíodos. As curvas a vermelho correspondem ao mRNA e as azuis às proteínas.

4.3 Floração fotoperiódica

Nesta secção vamos considerar a modelação da floração fotoperiódica na *Arabidopsis thaliana*. Como já foi referido, existem vários comportamentos da planta que manifestam ritmos circadianos. A floração fotoperiódica é uma manifestação fisiológica na planta que tem como resultado visível na abertura e no fecho das suas folhas.

De acordo com [18], os intervenientes diretos no processo de floração são: FKFI - FLAVIN-BINDING, KELCH REPEAT, F-BOX 1 (fotorreceptores de luz azul); CDF5 - CYCLIC DOF FACTOR 5; FLORE - lncCDF5 (lncRNA, RNA longo não codificador, não codifica proteínas); CO - CONSTANTS; FT - FLOWERING LOCUS T. Todas as proteínas, depois de se formarem no citoplasma da célula, vão para o núcleo para interagirem com outros genes, inibindo ou estimulando a sua produção. O lncRNA FLORE (lncCDF5) é um RNA que não codifica proteínas, mas faz a transcrição do DNA e permanece no núcleo da célula. Este vai regular a transcrição de outros genes. O FT tem a informação do fotoperíodo, das hormonas e da idade da planta. Este está presente no floema e tem como intuito a passagem de informação para que ocorra ou não ocorra a floração.

O relógio é que coordena todos os processos da planta, informando sobre o tempo de exposição à luz e à escuridão num dia. No entanto, o relógio não permite informar sobre quantos dias passaram num determinado regime fotoperiódico nem qual a idade da planta. De acordo com [16], a expressão do CDF5 permite saber há quantos dias decorre um determinado regime fotoperiódico e, desta forma, permite informar a planta sobre a estação do ano, ajudando assim o relógio a reajustar às

mudanças sazonais. Para poder atuar desta forma, o CDF5 acumula de maneira diferente de acordo com o fotoperíodo e conforme o tempo de acumulação, regulando o CO e o FT e, por conseguinte, influenciando na floração, [38]. A função do FLORE é regular o CDF5, para que este possa atuar sempre no amanhecer e tenha o seu tempo coordenado. De acordo com [18], o CDF5 e FLORE têm uma expressão antifásica (um reprime o outro). O pico máximo de expressão do CDF5 é ao amanhecer enquanto que o do FLORE é a meio do dia, [18].

A Figura 4.10 ilustra de forma simplificada o mecanismo de floração da *Arabidopsis thaliana*. O fotorreceptor FKF1 forma-se com a presença de luz e começa a actuar durante a tarde. Pela manhã e durante o dia, o CDF5 actua como um regulador negativo de CO e de FT. Isto é, o CDF5 junta-se com CO, e vão reprimir o FT. Pela tarde, o FKF1 marca o CDF5 para que este se degrade (para as proteínas serem degradadas elas têm de ser primeiro marcadas com uns pequenos peptídeos), libertando a repressão da expressão de FT. Como o FKF1 faz com que o CDF5 se degrade, então o CO já não se junta com CDF5, e é marcado pelo FKF1 para induzir a produção do FT. Como podemos ver o FKF1 e CO são reguladores positivos do FT. Enquanto que o CDF5 atua como repressor, [26, 38]. O pico máximo de expressão do FT é no final do dia e o do CO é à noite, [18].

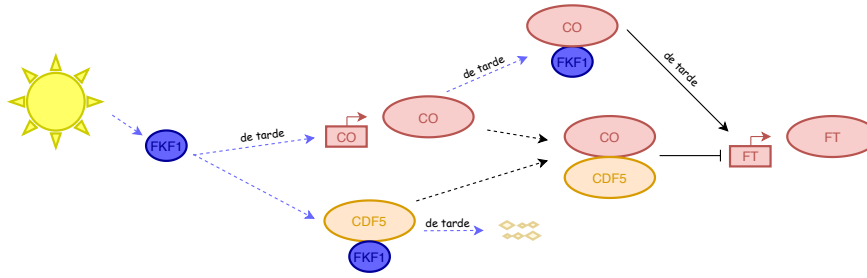


Fig. 4.10 Exemplificação do mecanismo da floração

Tendo em conta, toda esta descrição obtém-se a Figura 4.11, tendo assim a junção do ciclo do relógio com o ciclo da floração fotoperiódica. O modelo matemático para o diagrama da Figura 4.11 é dado pelo modelo do relógio (4.1) complementado com as seguintes equações diferenciais

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dFL}{dt} = a_4 L \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{CL_p}{b_8}\right)^2 + \left(\frac{CS_p}{b_9}\right)^2} - u_4 FL, \\ \frac{dCS_m}{dt} = \left(a_5 + a_{5L}L + a_{5B} \cdot \frac{\left(\frac{CL_p}{b_{10}}\right)^2}{1 + \left(\frac{CL_p}{b_{10}}\right)^2} \right) \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{PR_p}{b_{11}}\right)^2 + \left(\frac{FL}{b_{12}}\right)^2} - (u_{5D}D + u_{5L}L)CS_m, \\ \frac{dCS_p}{dt} = (t_5 + t_{5L}L)CS_m - r_5 \cdot CS_p, \\ \frac{dCO_m}{dt} = a_6 \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{CS_p}{b_{13}}\right)^2} - u_6 CO_m, \\ \frac{dCO_p}{dt} = t_6 CO_m - r_6 CO_p, \\ \frac{dFT_m}{dt} = a_7 L \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{CS_p}{b_{14}}\right)^2} \cdot \left(\frac{\left(\frac{FL}{b_{15}}\right)^2 + \left(\frac{CO_p}{b_{16}}\right)^2}{1 + \left(\frac{FL}{b_{15}}\right)^2 + \left(\frac{CO_p}{b_{16}}\right)^2} \right) - u_7 FT_m, \\ \frac{dFT_p}{dt} = t_7 L \cdot FT_m - (r_7 D + r_7 L)FT_p. \end{array} \right. \quad (4.2)$$

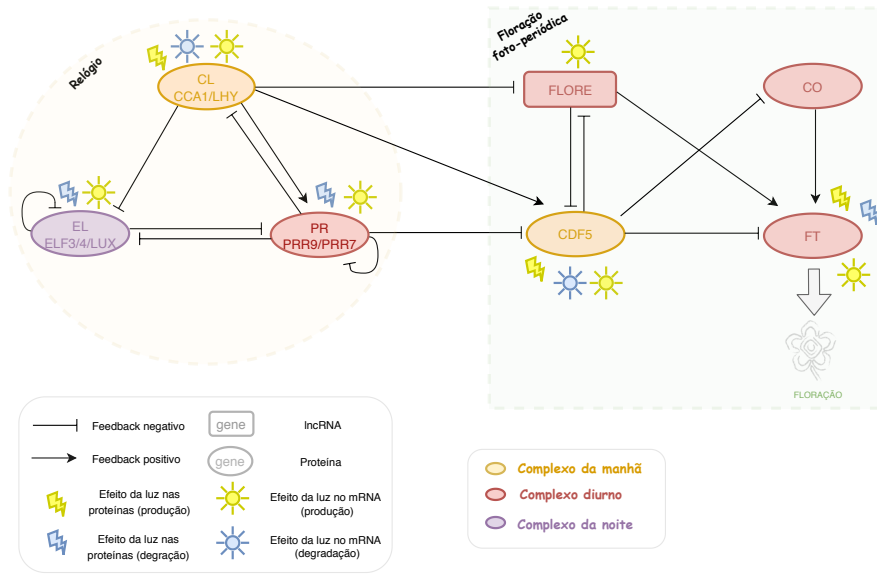


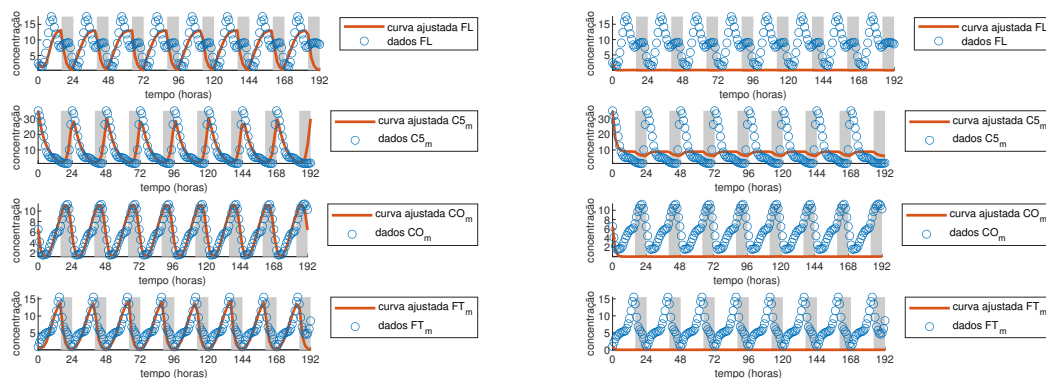
Fig. 4.11 Diagrama do ritmo circadiano na floração fotoperiódica.

Note-se que a floração fotoperiódica é modelada com as 6 primeiras equações do modelo do relógio de 3 partes, e as últimas 7 correspondem à floração. Neste modelo o coeficiente de Hill é $n = 2$. As variáveis $C5_j$, CO_j , FT_j ; $j = m, p$ são concentrações celulares, em que $C5$ simboliza $CDF5$. Em relação a m e p , estes simbolizam o mRNA e as proteínas, respetivamente. A variável FL representa a concentração de lncRNA, e a FL representa o $FLORE$. Para este modelo tem-se que: (i) a síntese (produção) é descrita por a_n , $n = 1, \dots, 7, 1L, 2L, 5L, 2B, 5B$; (ii) a degradação do mRNA é descrita por u_n , $n = 2, 3, 4, 6, 7, 1L, 5L, 1D, 5D$; (iii) a degradação das proteínas é descrita por r_n , $n = 1, 5, 6, 2L, 3L, 7L, 2D, 3D, 7D$; (iv) a tradução é descrita por t_n , $n = 1, 2, 3, 5, 6, 7, 1L, 5L$; (v) a inibição é descrita por b_n , $n = 1, \dots, 16$. Consideraram-se as seguintes condições iniciais: $CL_m(0) = 9.44$; $CL_p(0) = 9.44$; $PR_m(0) = 7.72$; $PR_p(0) = 7.72$; $EL_m(0) = 6.29$; $EL_p(0) = 6.29$; $FL(0) = 2.5$; $C5_m(0) = 35.2$; $C5_p(0) = 35.2$; $CO_m(0) = 6.5$; $CO_p(0) = 6.5$; $FT_m(0) = 1.0$; $FT_p(0) = 1.0$.

4.3.1 Estimação dos parâmetros

Este modelo considera 54 parâmetros (taxas de reação) a estimar. Como anteriormente já se estimaram os 26 parâmetros do relógio, então só temos de estimar 28 parâmetros. A estimação dos parâmetros foi feita usando os dados experimentais em Henriques et al. [18], nomeadamente os que dizem respeito a FL , $C5_m$, CO_m e FT_m com 16 horas de luz. Os parâmetros obtidos para o modelo da floração fotoperiódica foram: $a_4 = 6.67617$; $a_5 = 4.93070$; $a_{5L} = 1.84863$; $a_6 = 6.38444$ $a_7 = 9.23025$; $a_{5B} = 5.88590$; $u_4 = 0.49416$; $u_{5L} = 0.20074$; $u_{5D} = 0.00006$; $u_6 = 0.53711$; $u_7 = 0.57372$; $t_5 = 0.24914$; $t_{5L} = 0.42561$; $t_6 = 0.41028$; $t_7 = 0.28814$; $r_5 = 3.24592$; $r_6 = 4.05765$; $r_{7L} = 3.09091$; $r_{7D} = 1.20576$; $b_8 = 2.57747$; $b_9 = 9.99962$; $b_{10} = 0.65256$; $b_{11} = 2.72632$; $b_{12} = 1.18295$; $b_{13} = 1.18314$; $b_{14} = 1.97045$; $b_{15} = 1.40159$; $b_{16} = 2.24591$. Os resultados da otimização podem ser vistos na Figura 4.12 (a).

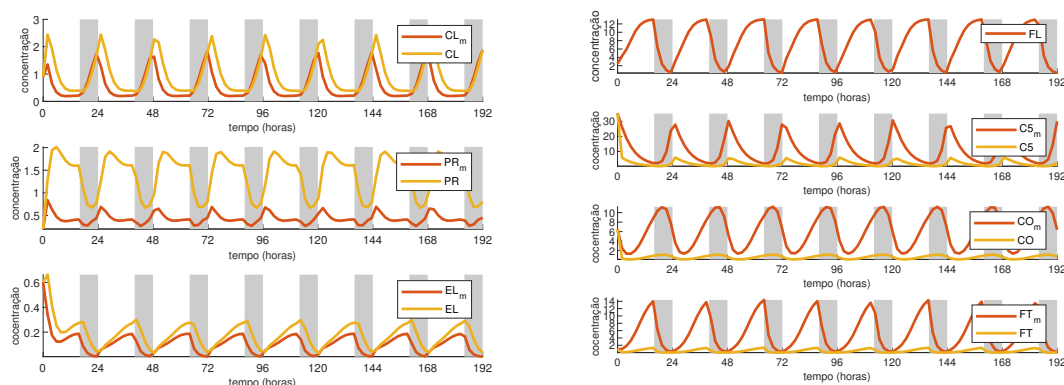
Na construção do modelo, surgiu a questão de saber se os PRRs poderia fazer feedback positivo ao CDF5 em vez do negativo que considerámos. Na Figura 4.12 (b), podemos constatar que na estimação dos parâmetros não se conseguiu arranjar parâmetros biologicamente aceites que ajustassem as curvas aos dados experimentais. Desta forma, conclui-se que os PRRs não fazem feedback positivo ao CDF5.



(a) Estimação dos parâmetros para o modelo da floração com PRRs a fazer feedback negativo no CDF5. (b) Estimação dos parâmetros para o modelo da floração com PRRs a fazer feedback positivo no CDF5.

Fig. 4.12 Ciclo de 24h com 16 horas de luz. Usando os dados experimentais do FL , do $C5_m$, do CO_m e do FT_m .

Utilizando estes parâmetros no modelo obtemos os resultados dados nas Figuras 4.13 (a)-(b). Conforme se pode ver o CDF5 (variável $C5$) e FLORE (variável FL) têm uma expressão antifásica. Também e pode verificar que o CDF5 é um regulador negativo de CO e FT , e que o CO é um regulador positivo de FT . Em relação aos picos máximos de expressão, identifica-se que o de CDF5 é de manhã, o do FLORE ao meio do dia, o de CO à noite e o de FT é à tarde, de acordo com o que foi descrito anteriormente.



(a) Comportamento do relógio.

(b) Comportamento da floração.

Fig. 4.13 Modelo da floração com os parâmetros estimados. Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.

4.3.2 Análise dos resultados do modelo

Vamos agora responder a várias questões interessantes a fazer ao modelo da floração.

Qual o complexo do relógio que mais influência a floração? Podemos constatar pelas Figuras 4.14-4.15 que sem a intervenção de *CL* ou sem o *EL* não há alterações significativas nos intervenientes da floração. No entanto, em relação à intervenção do *PR*, vemos na Figura 4.16 que tanto o *EL* como o *FT* deixam de ter um comportamento oscilatório. Também é possível verificar que ocorre uma redução de concentração de *CO* e de *FL* e um aumento de concentração de *CL* e de *C5*. Este aumento deve-se ao facto dos *PR* serem inibidores de *C5* e *CL* e, na sua ausência, estes aumentam a sua concentração por falta de controlo. No que diz respeito aos gráficos da floração na Figura 4.16, note-se que o *CDF5* tem os seus picos máximos de expressão muito mais elevados do que tinha com a intervenção dos *PRRs* (nas Figuras 4.14-4.15). Com uma concentração elevada, o *C5* inibe a concentração de *FL*, *CO* e *FT*. Podemos então concluir, que o complexo do relógio que influencia mais a floração é o dos *PRRs*, na sua ausência, não irá ocorrer a floração.

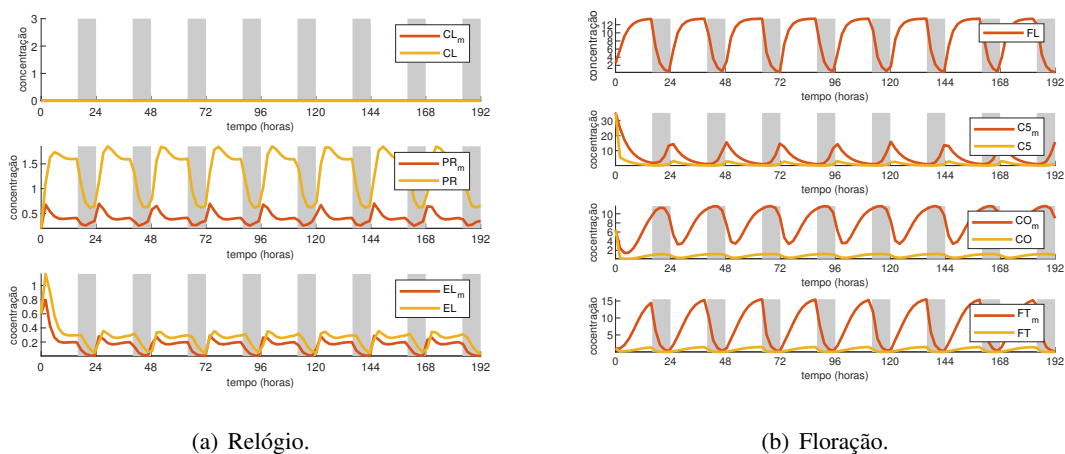


Fig. 4.14 Modelo da floração sem a intervenção de *CL*. Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.

O que poderá ocorrer à floração na ausência do *CDF5*? Pela Figura 4.17 temos que sem a intervenção do *CDF5* (variável *C5*), o *CO* deixa de ter um comportamento oscilatório, pois este não se irá juntar com *CDF5* para fazer feedback negativo a *FT*. Mas continua a ser um regulador positivo no *FT* e, por isso, a sua concentração é constante mas positiva. Desta forma, o *FT* irá ser produzido ao amanhecer, atingindo o pico máximo de expressão pela manhã e se mantendo-se até o entardecer, implicando assim que a floração durará mais tempo.

O que poderá ocorrer à floração e ao *CDF5* na ausência do regulador *FLORE*? Na Figura 4.18 podemos ver que, sem o regulador *FLORE* (variável *FL*), os picos de expressão máximos e mínimos de *CDF5* (variável *C5*) aumentam. Isto ocorre porque não há controlo na sua produção, uma vez que o feedback negativo por parte do *FLORE* não existe. Verifica-se também que a concentração de *CO* diminui uma vez que a concentração de *CDF5* é mais elevada que o normal. Por consequência, como

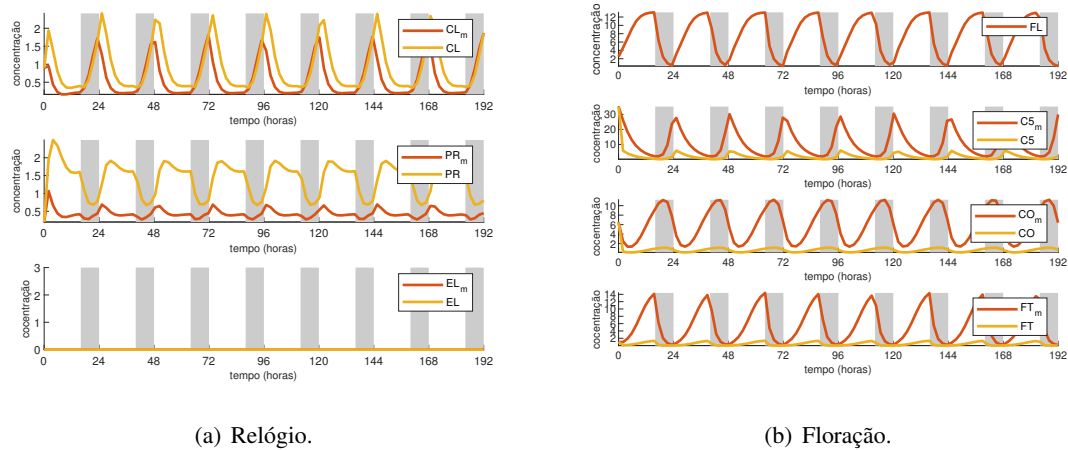


Fig. 4.15 Modelo da floração sem a intervenção de *EL*. Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.

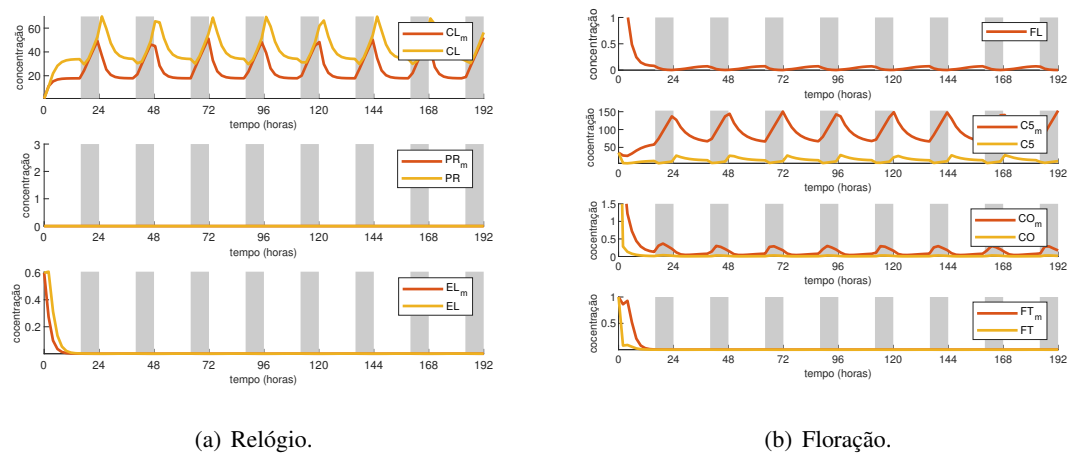
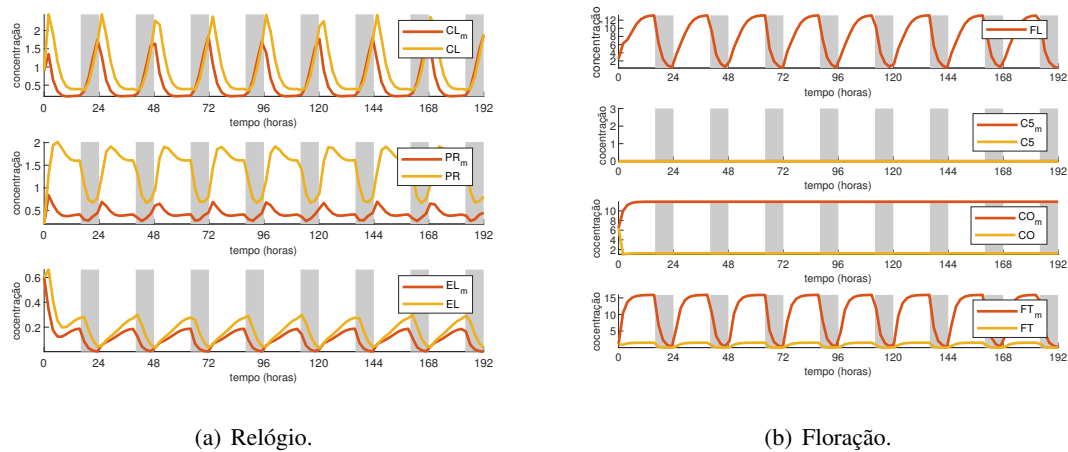
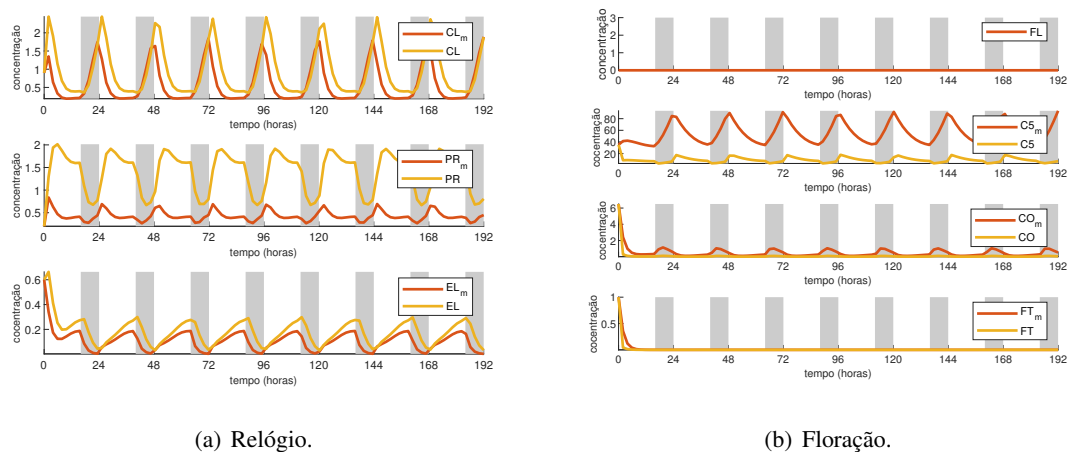


Fig. 4.16 Modelo da floração sem a intervenção de *PR*. Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.

o *CO* tem pouca concentração, não irá influenciar como regulador positivo o *FT* e, por essa razão, o *FT* deixa de ter um comportamento oscilatório e a floração não ocorre.

Como é que presença de luz influencia a floração? Para esta análise, considerou-se o modelo da floração em vários cenários de luz, durante 8 dias. Esses cenários foram: 0 horas de dia (0L24D); 4 horas de dia e 20 horas de noite (4L20D); 12 horas de dia e 12 horas de noite (12L12D); 20 horas de dia e 4 horas de noite (20L4D) e 24 horas de dia (24L0D).

Analisando a Figura 4.19 (cenário 0L24N), verifica-se que não temos nenhum gene e nenhuma proteína na parte da floração terem comportamento oscilatório. Isto sucede porque o relógio no escuro perde as suas oscilações. Assim, neste cenário, a floração não irá ocorrer. Na Figura 4.20 (cenário 4L20N) o relógio já irá ter oscilações o que faz com que haja a produção de *CDF5* (controlado positivamente pelo *CL* e negativamente pelo *PR*). Acontece, no entanto, que o *CDF5* irá ser produzido de forma descontrolada, atingindo picos de expressão muito elevados. Isto ocorre pois o regulador

Fig. 4.17 Modelo da floração sem a intervenção de $C5$. Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.Fig. 4.18 Modelo da floração sem a intervenção de FL . Ciclo de 24 horas com 16 horas de luz.

FLORE necessita de mais luz para se produzir e, neste cenário, não consegue controlar o CDF5 de forma eficaz. Também podemos verificar que o CO tem concentrações muito pequenas e, por consequência, o FT tem concentrações perto de 0. Desta forma a floração quase não se manifesta na fisiologia da planta.

Os resultados obtidos para o cenário 12L12N foram muito semelhantes aos do cenário 16L4N (Figura 4.13) e, como tal, serão omitidos. Na Figura 4.21 (cenário 20L4N), observa-se que o FLORE se manifesta durante todo o dia, inibindo o CDF5 e reduzindo toda a sua produção. Por essa razão, temos concentrações de CDF5 muito mais baixas que o normal, permitindo o aumento da concentração de CO. Por sua vez, este aumento de CO corresponde ao aumento de FT, fazendo com que este seja produzido logo no amanhecer e implicando um período de floração mais elevado. Por fim, na Figura 4.22 (cenário 24D0N), percebe-se que o comportamento oscilatório dos genes e proteínas desaparece, permanecendo as concentrações de FLORE ao longo do tempo que irão inibir a produção de CDF5.

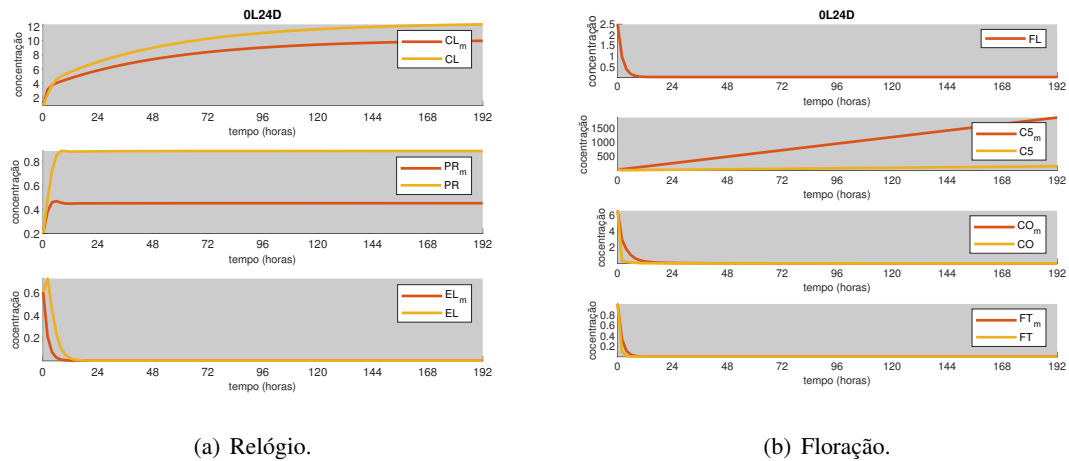


Fig. 4.19 Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 0 horas de luz (só noite).

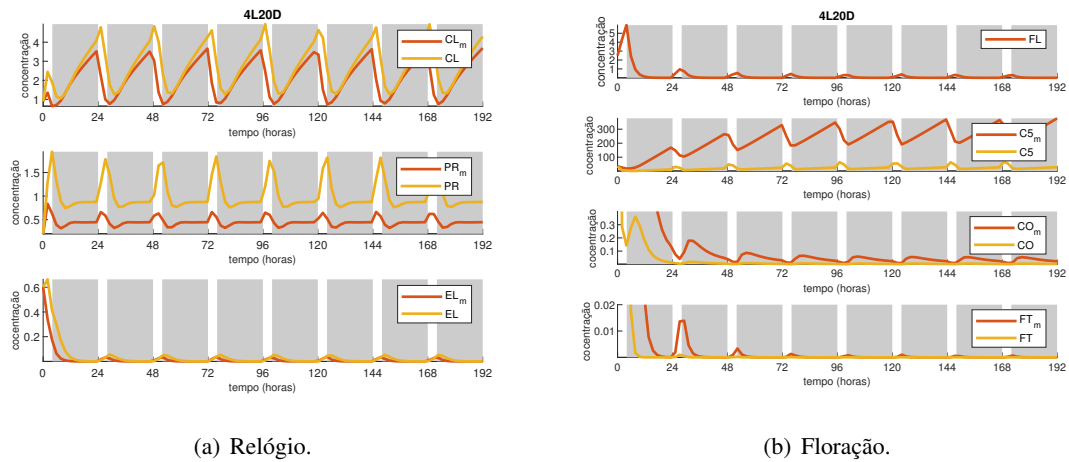


Fig. 4.20 Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 4 horas de luz.

Como consequência, tanto as concentrações de CO como as de FT permanecerão constantes, criando condições favoráveis à floração.

4.4 Conclusão

Na presente dissertação estudou-se qualitativamente os modelos matemáticos dos osciladores bioquímicos, com o intuito de perceber o comportamento do ciclo circadiano da planta *Arabidopsis thaliana*. Atendendo a algumas limitações dos modelos existentes na literatura, foi proposto um modelo do relógio em colaboração com [16]. Foi ainda considerada a modelação do fenómeno da floração com o intuito de poder dar resposta a várias questões com relevância prática. De salientar que a abordagem a questão não se encontra na literatura e, como tal, houve necessidade de manter contacto direto com investigadores da área da Biologia. Em particular, pretendeu estudar-se de que forma o ciclo circadiano pode influenciar a oscilação de anti-fase e os mecanismos de autorregulação

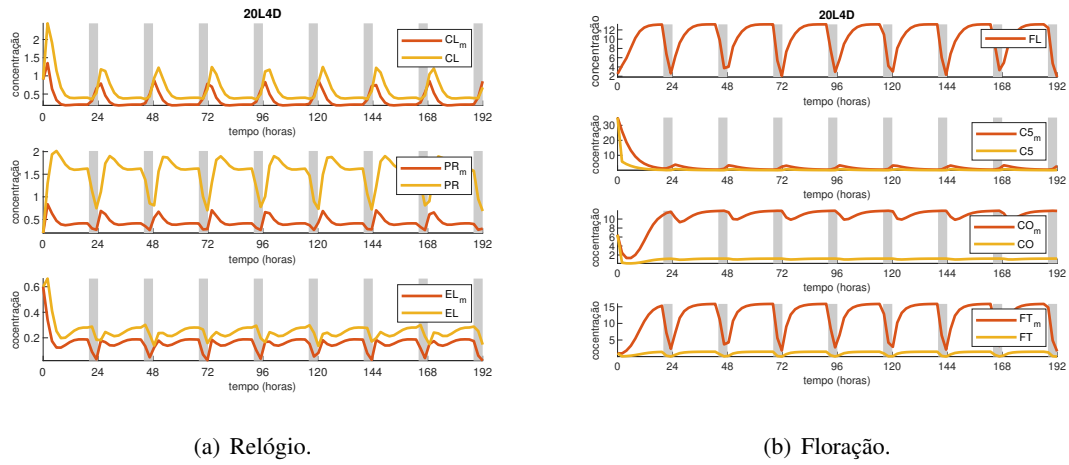


Fig. 4.21 Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 20 horas de luz.

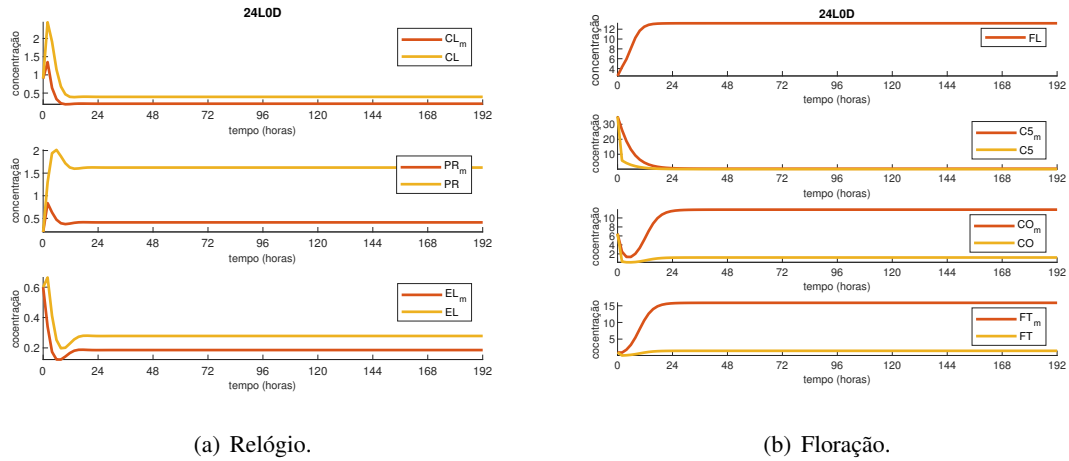


Fig. 4.22 Modelo da floração. Ciclo de 24 horas com 24 horas de luz (só dia).

ou retroalimentação negativa que ocorrem em certos pares de genes codificadores de proteínas e seus inibidores, nomeadamente, esclarecer o papel do par de transcrição que compreende o gene CDF5 e seu correspondente não codificador de proteínas FLORE, [38], como regulador circadiano adicional. A partir dos dados experimentais em Henriques et al. [18] desenvolveu-se um modelo matemático para simular a expressão anti-fásica FLORE-CDF5, a fim de melhor compreender a sua inibição mútua e a relevância na floração fotoperiódica.

Bibliografia

- [1] Bujdoso, N. and Davis, S. J. (2013). Mathematical modeling of an oscillating gene circuit to unravel the circadian clock network of arabidopsis thaliana. *Frontiers in Plant Science*, 4:3.
- [2] Carré, I. and Veflingstad, S. R. (2013). Emerging design principles in the arabidopsis circadian clock. *Seminars in cell & developmental biology*, 24(5):393–398.
- [3] da Costa, F. P. (1998). *Equações Diferenciais Ordinárias*. IST Press.
- [4] Dalchau, N. (2008). *Mathematical modelling of circadian signalling in Arabidopsis*. PhD thesis, University of Cambridge.
- [5] De Caluwé, J., de Melo, J. R. F., Tosenberger, A., Hermans, C., Verbruggen, N., Leloup, J.-C., and Gonze, D. (2017). Modeling the photoperiodic entrainment of the plant circadian clock. *Journal of Theoretical Biology*, 420:220–231.
- [6] De Caluwé, J., Xiao, Q., Hermans, C., Verbruggen, N., Leloup, J.-C., and Gonze, D. (2016). A compact model for the complex plant circadian clock. *Frontiers in Plant Science*, 7:74.
- [7] Dekker, K. and Verwer, J. G. (1984). *Stability of Runge-Kutta Methods for Stiff Nonlinear Differential Equations*. Elsevier Science Ltd.
- [8] Deuffhard, P. and Röblitz, S. (2015). *A Guide to Numerical Modelling in Systems Biology*, volume 12. Springer.
- [9] Dutchen, S. (2011). A light on life’s rhythms. *Findings*, pages 10–13.
- [10] Fall, C. P., Marland, E. S., Wagner, J. M., and Tyson, J. J. (2005). *Computational Cell Biology (Interdisciplinary Applied Mathematics Book 20)*. Springer.
- [11] Ferreira, J. A. (2009). *Computational mathematics*. University of Coimbra.
- [12] Gonze, D. (2011). Modeling circadian clocks: from equations to oscillations. *Central European Journal of Biology*, 6(5):699.
- [13] Goodwin, B. C. (1965). Oscillatory behavior in enzymatic control processes. *Advances in Enzyme Regulation*, 3:425–438.
- [14] Griffith, J. S. (1968). Mathematics of cellular control processes i. negative feedback to one gene. *Advances in Enzyme Regulation*, 20(2):202–208.
- [15] Hale, J. K. (2009). *Ordinary Differential Equations*. Dover Publications Inc.
- [16] Henriques, R. (2020). *Conversa privada*.
- [17] Henriques, R., Papdi, C., Ahmad, Z., and Bögre, L. (2018). Circadian regulation of plant growth. *Annual Plant Reviews Online*, pages 675–704.

- [18] Henriques, R., Wang, H., Liu, J., Boix, M., Huang, L.-F., and Chua, N.-H. (2017). The antiphase regulatory module comprising CDF5 and its antisense RNA FLORE links the circadian clock to photoperiodic flowering. *New Phytologist*, 216(3):854–867.
- [19] Ingalls, B. P. (2013). *Mathematical Modeling in Systems Biology: An Introduction*. MIT press.
- [20] Joanito, I. (2018). An incoherent feed-forward loop switches the arabidopsis clock rapidly between two hysteretic states. *Scientific Reports*, 8(1):1–16.
- [21] Kikis, E. A., Khanna, R., and Quail, P. H. (2005). ELF4 is a phytochrome-regulated component of a negative-feedback loop involving the central oscillator components *cca1* and *lhy*. *The Plant Journal*, 44(2):300–313.
- [22] Lambert (1991). *Numerical Methods Ordinary Differential Systems*. John Wiley and Sons.
- [23] Locke, J. C., Millar, A. J., and Turner, M. S. (2005). Modelling genetic networks with noisy and varied experimental data: the circadian clock in arabidopsis thaliana. *Journal of Theoretical Biology*, 234(3):383–393.
- [24] Mas, P. (2005). Circadian clock signaling in arabidopsis thaliana: from gene expression to physiology and development. *The International Journal of Developmental Biology*, 49(5-6):491–500.
- [25] McClung, C. R. (2006). Plant circadian rhythms. *The Plant Cell*, 18(4):792–803.
- [26] Millar, A. J. (2016). The intracellular dynamics of circadian clocks reach for the light of ecology and evolution. *Annual Review of Plant Biology*, 67.
- [27] Moreira, C. (2015). Transcrição e tradução. *Revista de Ciência Elementar*, 3(1):065–066.
- [28] Murray, J. D. (2011). *Mathematical Biology*. Springer New York.
- [29] Nohales, M. A. and Kay, S. A. (2016). Molecular mechanisms at the core of the plant circadian oscillator. *Nature Structural & Molecular Biology*, 23(12):1061.
- [30] Ohara, T. and Satake, A. (2017). Photosynthetic entrainment of the circadian clock facilitates plant growth under environmental fluctuations: perspectives from an integrated model of phase oscillator and phloem transportation. *Frontiers in Plant Science*, 8:1859.
- [31] Perko, L. (1993). *Differential Equations and Dynamical Systems, TAM*. Springer.
- [32] Pokhilko, A., Fernández, A. P., Edwards, K. D., Southern, M. M., Halliday, K. J., and Millar, A. J. (2012). The clock gene circuit in arabidopsis includes a repressilator with additional feedback loops. *Molecular Systems Biology*, 8(1).
- [33] Pokhilko, A., Mas, P., and Millar, A. J. (2013). Modelling the widespread effects of TOC1 signalling on the plant circadian clock and its outputs. *BMC Systems Biology*, 7(1):23.
- [34] Rodrigues, B. (2020). Modelação matemática do ritmo circadiano. Disciplina de projecto, Universidade de Coimbra.
- [35] Roenneberg, T., Chua, E. J., Bernardo, R., and Mendoza, E. (2008). Modelling biological rhythms. *Current Biology*, 18(17):R826–R835.
- [36] Wanner, G., Nrsett, S. P., and Hairer, E. (1996). *Solving Ordinary Differential Equations I*. Springer Berlin Heidelberg.
- [37] Webb, A. A., Seki, M., Satake, A., and Caldana, C. (2019). Continuous dynamic adjustment of the plant circadian oscillator. *Nature Communications*, 10(1):1–9.
- [38] Zoltowski, B. D. and Imaizumi, T. (2014). Structure and function of the ZTL/FKF1/LKP2 group proteins in arabidopsis. In *Signaling Pathways in Plants*, pages 213–239. Elsevier.

Anexo A

Normas

Neste anexo vamos introduzir alguma notação e resultados usados ao longo da dissertação que dizem respeito aos conceitos de normas de vetores e matrizes e também ao importante conceito de norma logarítmica.

A.1 Normas de vetores e de matrizes

Seja $x = (x_1, \dots, x_n)$ um vetor de \mathbb{R}^n (ou \mathbb{C}^n). Como é sabido, existem várias normas que poderemos considerar neste contexto, sendo a mais usual a chamada norma euclidiana que iremos representar por, $\|x\|_2 = (\sum_{i=1}^n |x_i|^2)^{\frac{1}{2}}$. Outras normas frequentemente utilizadas são as seguintes: $\|x\|_1 = \sum_{i=1}^n |x_i|$ e $\|x\|_\infty = \max_{i=1, \dots, n} |x_i|$.

No caso matricial, iremos considerar o caso das normas matriciais subordinadas às normas vetoriais. Assim, se $A = (a_{ij})$ é uma matriz real de ordem n , define-se a norma matricial subordinada à norma vetorial, $\|\cdot\|_v$ como sendo,

$$\|A\|_v = \sup_{0 \neq x \in \mathbb{R}^n} \frac{\|Ax\|_v}{\|x\|_v} = \sup_{\|x\|_v=1} \|Ax\|_v.$$

Para o caso particular das normas vetoriais apresentadas, pode provar-se facilmente que

$$\|A\|_1 = \max_{j=1, \dots, n} \sum_{i=1}^n |a_{ij}|, \quad \|A\|_\infty = \max_{i=1, \dots, n} \sum_{j=1}^n |a_{ij}|, \quad \|A\|_2 = \sqrt{\rho(A^T A)} = \sqrt{\rho(AA^T)},$$

onde $\rho(A)$ representa o raio espectral da matriz A , isto é, o seu maior valor próprio em valor absoluto. Para representar uma norma genérica, seja vetorial ou matricial, iremos usar a notação $\|\cdot\|$.

Vejamos agora alguns casos onde o conceito de norma matricial se revela importante.

Seja A uma matriz quadrada real e considere-se a exponencial matricial, uma função matricial definida por

$$e^{\tau A} = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{\tau^j A^j}{j!}, \quad \tau \geq 0. \quad (\text{A.1})$$

Atendendo a que $\|A^j\| \leq \|A\|^j$, para todo o inteiro j , a série de potências anterior é convergente uma vez que a norma de cada um dos termos do somatório é limitada por $\frac{\tau^j \|A\|^j}{j!}$. Para além disso, tem-se que $\|e^{\tau A}\| \leq e^{\tau \|A\|}$.

Consideremos agora a sucessão $\sum_{j=0}^m A^j$, com $m \in \mathbb{N}$. Temos que

$$(I - A) \sum_{j=0}^m A^j = \sum_{j=0}^m A^j - \sum_{j=1}^{m+1} A^j = I - A^{m+1}.$$

Supondo que $\|A\| \leq \|I\| = 1$, temos

$$\lim_m \left((I - A) \sum_{j=0}^m A^j \right) = I.$$

De forma idêntica, prova-se que

$$\lim_m \sum_{j=0}^m A^j (I - A) = I$$

e, como tal, inversa de $I - A$ existe e

$$(I - A)^{-1} = \sum_{j=0}^{\infty} A^j. \quad (\text{A.2})$$

Para além disso, considerando normas nos dois lados da igualdade anterior,

$$\|(I - A)^{-1}\| \leq \sum_{j=0}^{\infty} \|A\|^j = \frac{1}{1 - \|A\|}.$$

Por outro lado, como $\|I\| = 1$, tem-se

$$1 = \|I\| = \|(I - A)^{-1}(I - A)\| \leq \|(I - A)^{-1}\|(1 + \|A\|) \Rightarrow \frac{1}{1 + \|A\|} \leq \|(I - A)^{-1}\|.$$

Podemos assim concluir que

$$\frac{1}{1 + \|A\|} \leq \|(I - A)^{-1}\| \leq \frac{1}{1 - \|A\|}. \quad (\text{A.3})$$

A.2 Normas logarítmicas

Introduziremos agora as normas logarítmicas de matrizes tal como apresentadas em [7, 11].

Definição A.2.1 A norma logarítmica de uma matriz quadrada real (ou complexa) A é definida por

$$\mu[A] = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|I + \tau A\| - 1}{\tau}, \quad \tau > 0, \quad (\text{A.4})$$

onde I representa a matriz identidade. \square

Notemos que o limite em (A.4) existe para toda a norma matricial e para todas as matrizes A desde que a norma $\|\cdot\|$ da matriz satisfaça $\|I\| = 1$, o que acontece para todas as normas matriciais subordinadas a normas vectoriais. De facto, considerando $\theta \in (0, 1)$, tem-se que

$$\frac{\|I + \theta\tau A\| - 1}{\theta\tau} \leq \frac{\theta\|I + \tau A\| + (1 - \theta)\|I\| - 1}{\theta\tau} \leq \frac{\|I + \tau A\| - 1}{\tau},$$

o que permite concluir que

$$\theta\tau \leq \tau \Rightarrow \frac{\|I + \theta\tau A\| - 1}{\theta\tau} \leq \frac{\|I + \tau A\| - 1}{\tau} \Leftrightarrow \mu(\theta\tau)[A] \leq \mu(\tau)[A],$$

ou seja, é monótona crescente. Pela definição de norma logarítmica e pela desigualdade triangular conclui-se que

$$\frac{\|I + \tau A\| - 1}{\tau} \leq \frac{\|I\| + \|\tau A\| - 1}{\tau}.$$

Como $\|I\| = 1$ e $\tau > 0$, então

$$\frac{\cancel{1} + \|\tau A\| - \cancel{1}}{\tau} = \frac{\cancel{\tau} \|A\|}{\cancel{\tau}} = \|A\|,$$

o que permite concluir que

$$\frac{\|I + \tau A\| - 1}{\tau} \leq \|A\| \Leftrightarrow \mu(\tau)[A] \leq \|A\|,$$

ou seja, é limitada superiormente. Permitindo concluir que existe e que o limite em (A.4) é finito.

Apresentemos agora algumas propriedades da norma logarítmica de matrizes.

Teorema A.2.2 *Para A e B matrizes quadradas reais ou complexas tem-se:*

1. $\mu[\gamma A] = \gamma\mu[A]$, $\gamma \geq 0$;
2. $\mu[sI + \gamma A] = s + \gamma\mu[A]$, $s \in \mathbb{R}$, $\gamma \geq 0$;
3. $\mu[A + B] \leq \mu[A] + \mu[B]$;
4. A norma logarítmica é uma função continua, i.e. $|\mu[A] - \mu[B]| \leq \|A - B\|$;
5. Para a norma matricial induzida pelo produto interno, $\langle \cdot, \cdot \rangle$, tem-se $\mu[A] = \max_{v \neq 0} \frac{\text{Re}(\langle Av, v \rangle)}{\|v\|^2}$;
6. Se A é real, temos que as normas logarítmicas induzidas pelas normas matriciais $\|\cdot\|_2$, $\|\cdot\|_1$ e $\|\cdot\|_\infty$ são dadas respetivamente por:

$$(a) \mu_2[A] = \lambda_{\max}\left(\frac{A+A^T}{2}\right), \text{ onde } \lambda_{\max}\left(\frac{A+A^T}{2}\right) \text{ é o maior valor próprio de } \frac{A+A^T}{2};$$

$$(b) \mu_1[A] = \max_j (a_{jj} + \sum_{i \neq j} |a_{ij}|);$$

$$(c) \mu_\infty[A] = \max_i (a_{ii} + \sum_{j \neq i} |a_{ij}|).$$

Prova A demonstração destas propriedades pode ser vistas em [7, 11] ou nas referências aí consideradas. A única demonstração que não encontramos na literatura foi a da propriedade 3 e, como tal, é apenas essa que iremos apresentar. Temos sucessivamente:

$$\begin{aligned}
\mu [A + B] &= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|I + \tau(A + B)\| - 1}{\tau} \\
&= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|\frac{1}{2}I + \frac{1}{2}I + \tau A + \tau B\| - 1}{\tau} \\
&= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|\frac{1}{2}(I + 2\tau A) + \frac{1}{2}(I + 2\tau B)\| - 1}{\tau} \\
&\leq \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|\frac{1}{2}(I + 2\tau A)\| + \|\frac{1}{2}(I + 2\tau B)\| - 1}{\tau} \\
&= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\frac{1}{2}\|I + 2\tau A\| - \frac{1}{2} + \frac{1}{2}\|I + 2\tau B\| - \frac{1}{2}}{\tau} \\
&= \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\frac{1}{2}(\|I + 2\tau A\| - 1) + \frac{1}{2}(\|I + 2\tau B\| - 1)}{\tau} \\
&= \frac{1}{2} \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|I + 2\tau A\| - 1}{\tau} + \frac{1}{2} \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{\|I + 2\tau B\| - 1}{\tau} \\
&= \frac{1}{2} \mu [2A] + \frac{1}{2} \mu [2B] \\
&= \frac{1}{2} 2\mu [A] + \frac{1}{2} 2\mu [B] \\
&= \mu [A] + \mu [B]. \quad \square
\end{aligned}$$

Observemos que, ao contrário das normas, as normas logarítmicas podem ser negativas. De facto, essa situação verifica-se, entre outras, nos seguintes casos, cuja demonstração resulta imediatamente da proposição anterior.

1. Norma $\|\cdot\|_2$ e matrizes reais tais que $\langle Av, v \rangle_2 < 0$, com $\langle \cdot, \cdot \rangle_2$ representando o produto interno euclidiano.

Resulta imediatamente das propriedades 5 e 6 (a) da proposição anterior, vem $\mu [A]_2 < 0$.

2. Norma $\|\cdot\|_1$ e matrizes reais de entradas diagonais negativas e estritamente diagonal dominantes por colunas.

Se A é estritamente diagonal dominante por colunas, então $|a_{jj}| > \sum_{i \neq j} |a_{ij}|$. Logo, se os elementos da diagonal forem negativos, pela propriedade 6 (b) da proposição anterior, vem

$$\mu_1 [A] = a_{jj} + \sum_{i \neq j} |a_{ij}| < 0.$$

3. Norma $\|\cdot\|_\infty$ e matrizes reais de entradas diagonais negativas e estritamente diagonal dominantes por linhas.

Se A é estritamente diagonal dominante por linhas, então $|a_{ii}| > \sum_{j \neq i} |a_{ij}|$. Logo, se os elementos da diagonal forem negativos, pela propriedade 6 (c) da proposição anterior, vem

$$\mu_{\infty}[A] = a_{ii} + \sum_{j \neq i} |a_{ij}| < 0.$$

A importância da norma logarítmica está no seguinte resultado.

Teorema A.2.3 *Seja A uma matriz quadrada real (ou complexa) e $\omega \in \mathbb{R}$. Temos,*

$$\mu[A] \leq \omega \Leftrightarrow \|e^{\eta A}\| \leq e^{\eta \omega}, \quad \eta \geq 0$$

Prova Atendendo a (A.1), temos que $e^{\tau A} = I + \tau A + \mathcal{O}(\tau^2)$, o que implica

$$e^{n\tau A} = e^{\eta A} = \lim_{\tau \rightarrow 0} (I + \tau A)^n, \quad n\tau = \eta.$$

Supondo que $\mu[A] \leq \omega$ temos, $\|I + \tau A\| \leq 1 + \omega\tau + \mathcal{O}(\tau^2)$. Por consequência,

$$\begin{aligned} \|(I + \tau A)^n\| &\leq (1 + \omega\tau + \mathcal{O}(\tau^2))^n = (e^{\omega\tau})^n = e^{\omega\eta} \\ \Rightarrow \lim_{\tau \rightarrow 0} \|(I + \tau A)^n\| &\leq \lim_{\tau \rightarrow 0} e^{\omega\eta} \Rightarrow \|e^{\eta A}\| \leq e^{\eta\omega}. \end{aligned}$$

Supondo agora que $\|e^{\eta A}\| \leq e^{\eta\omega}$, para todo o $\eta \geq 0$. Atendendo a que $I + \tau A = e^{\tau A} + \mathcal{O}(\tau^2)$ temos que

$$\|I + \tau A\| \leq \|e^{\tau A}\| + \mathcal{O}(\tau^2).$$

Por hipótese, vem

$$\|I + \tau A\| \leq \|e^{\tau\omega}\| + \mathcal{O}(\tau^2) \Rightarrow \|I + \tau A\| \leq 1 + \tau\omega + \mathcal{O}(\tau^2).$$

Assim obtemos $\mu[A] \leq \omega$. \square

Note-se que se pode dizer que $\mu[A] = \min \{ \omega : \|e^{\eta A}\| \leq e^{\eta\omega} \}$.