



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

João Vitor Santos Perles

Métodos de Soluções da Equação de Fokker-Planck
Aplicado ao Problema de Enovelamento de Proteína

São José do Rio Preto

2023

João Vitor Santos Perles

**Métodos de Soluções da Equação de Fokker-Planck
Aplicado ao Problema de Enovelamento de Proteína**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador: Prof. Dr. Elso Drigo Filho

Coorientador: Dr. Hugo de Oliveira Batael

**São José do Rio Preto
2023**

P451m	Perles, João Vitor Santos Métodos de Soluções da Equação de Fokker-Planck Aplicado ao Problema de Enovelamento de Proteína / João Vitor Santos Perles. -- São José do Rio Preto, 2023 97 p. : il., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientador: Elso Drigo Filho Coorientador: Hugo de Oliveira Batael 1. Biologia molecular. 2. Proteínas. 3. Fokker-Planck. 4. Ortogonalização de Gram-Schmidt. 5. Mecânica quântica supersimétrica. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

João Vitor Santos Perles

Métodos de Soluções da Equação de Fokker-Planck Aplicado ao Problema de Enovelamento de Proteína

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Elso Drigo Filho
UNESP/IBILCE – São José do Rio Preto – SP
Orientador

Prof. Dr. Sidney Jurado de Carvalho
UNESP/IBILCE – São José do Rio Preto – SP
Membro Titular

Profa. Dra. Regina Maria Ricotta
FATEC – São Paulo – SP
Membro Titular

São José do Rio Preto
08 de agosto de 2023

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Elso Drigo Filho pelo empenho, incentivo e conhecimento dado a mim nesses dois últimos anos. Agradeço a minha mãe Denize e ao meu pai Gercino, pelo grande incentivo, apoio emocional e confiança depositado em mim por esses longos anos. Agradeço aos meus irmãos Pedro e Eduardo por sempre estarem comigo nas minhas jornadas, e por fim, porém não menos importante, agradeço a minha namorada Nathaly por estar presente na minha.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, a qual agradeço.

“Kaizoku ou ni ore wa naru”

(EIICHIRO, 1997, p. 53)

Resumo

Esta dissertação explora o uso da hierarquia hamiltoniana e do processo de ortogonalização de Gram-Schmidt, combinados com o método de fatorização, para resolver a equação de Fokker-Planck. O objetivo é obter as distribuições de probabilidade, tempos de transição entre estados e constantes de relaxação para potenciais chamados de biestáveis. Nesse trabalho, os potenciais são modelados por funções do tipo polinomial.

Primeiramente, é apresentada a solução da equação de Fokker-Planck para um potencial biestável polinomial, assimétrico e genérico, com o objetivo de demonstrar a aplicação dos dois formalismos distintos. Em seguida, a mesma equação é resolvida para um perfil de energia livre, que descreve unidimensionalmente os estados na dinâmica de enovelamento de proteína, obtido a partir de simulação computacional.

Palavras-chave: Fokker-Planck. Hierarquia de Hamiltonianos. Gram-Schmidt. Potencial Biestável. Enovelamento de Proteína.

Abstract

This dissertation explores the use of Hamiltonian hierarchy and the Gram-Schmidt orthogonalization process, combined with the factorization method, to solve the Fokker-Planck equation. The goal is to obtain probability distributions, transition times between states, and relaxation constants for potentials called bistable potentials. In this work, the potentials are modeled by polynomial functions.

Firstly, the solution to the Fokker-Planck equation is presented for a polynomial bistable potential, which is asymmetric and generic, aiming to demonstrate the application of the two distinct formalisms. Then, the same equation is solved for a free energy profile, which describes the protein folding dynamics states in a one-dimensional manner, obtained from computational simulation.

Keywords: Fokker-Planck. Hamiltonian Hierarchy. Gram-Schmidt. Bistable Potential. Protein Folding.

Lista de Abreviaturas e Siglas

EFP	Equação de Fokker-Planck
MQS	Mecânica Quântica Supersimétrica
HH	Hierarquia de Hamiltonianos
OGS	Ortogonalização de Gram-Schmidt
PDB	<i>Protein Data Bank</i>

Lista de Figuras

2.1	Representação visual do perfil de energia livre $F(x)$ em função da coordenada de reação x , onde o estado desenovelado se encontra a esquerda da origem (D), o estado enovelado se encontra a direita da origem (E) e a barreira de energia representando o estado de transição (ΔF). A curva representa a função simétrica $F(x) = 0,25x^4 - 0,5x^2$	20
4.1	Representação visual da hierarquia de hamiltonianos e seu deslocamento de energia. Os degraus representam a construção da superfamília, onde cada membro está relacionado entre si pelo seu companheiro supersimétrico. O terceiro hamiltoniano, H_3 está relacionado com H_2 por meio de H_{2+} . O segundo hamiltoniano está relacionado com H_1 por meio de H_{1+} , e H_1 está relacionado diretamente com H_0	39
7.1	Curva do potencial original versus coordenada espacial x , com $\zeta_0 = 0,25$, $\beta_0 = -0,2$ e $\gamma_0 = -0,5$	48
7.2	Curva do potencial efetivo proveniente da referência [6] versus a coordenada espacial x , com $\zeta_0 = 0,25$, $\beta_0 = -0,2$, $\gamma_0 = -0,5$ e $\eta_0 = 1,2$	49
7.3	Curvas de $P(x, t)$ versus x para quatro valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da hierarquia de hamiltonianos, utilizando $V_{ef}(x)$	53
7.4	Curvas de $P(x, t)$ versus x para quatro valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da ortogonalização de Gram-Schmidt, utilizando $V_{ef}(x)$	59
7.5	Comparativo entre as curvas de $P(x, t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt, ambas no limite inferior de tempo. $t_1 OGS = 0,3$ e $t_1 HH = 0,8$	60

7.6	Diferença entre as curvas de $P(x, t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt, ambas no limite superior de tempo. $t_4OGS = 9$ e $t_4HH = 9$	61
7.7	Tempo característico <i>vs</i> condição inicial para a densidade de probabilidade obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{ef}(x)$	62
7.8	O grafico apresenta o fit exponencial referente a variação das probabilidades totais ΔN <i>vs</i> tempo de relaxação obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{ef}(x)$	63
8.1	Estrutura proteica bidimensional da <i>CI2</i> retirada do (<i>PDB</i>).	65
8.2	Curva do potencial biestável $F(x)$ versus a coordenada de reação (número de contatos nativos) x . A representação visual da macromolécula desenovelada no primeiro mínimo não representa a <i>CI2</i>	66
8.3	Curva do $V_{lef}(x)$ versus a coordenada de reação (número de contatos nativos) x . Com $a_0 = 231$, $b_0 = -431$, $c_0 = 249$, $d_0 = -52$ e $g_0 = 8,5$	67
8.4	Curvas de $P(x, t)$ versus x para cinco valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da hierarquia de hamiltonianos, utilizando $V_{lef}(x)$	71
8.5	Curvas de $P(x, t)$ versus x em três valores de tempo. A Figura mostra a sobreposição da distribuição de probabilidade quando o sistema alcança o caso estacionário em $t_5 = 1$, $t_6 = 2$ e $t_7 = 5$	72
8.6	Curvas de $P(x, t)$ versus x para cinco valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da ortogonalização de Gram-Schmidt, utilizando $V_{lef}(x)$	75
8.7	Curvas de $P(x, t)$ versus x para cinco valores diferentes de tempo. Aqui podemos ver a mudança provocada pela diminuição do tempo sobre a densidade de probabilidade.	76
8.8	Comparativo entre as curvas de $P(x, t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt em $t_1 = 0, 21$	78
8.9	Comparativo entre as curvas de $P(x, t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt em $t_5 = 1$	78

8.10	Tempo característico <i>vs</i> condição inicial para a densidade de probabilidade obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{lef}(x)$	80
8.11	O grafico apresenta o fit exponencial referente a variação das probabilidades totais ΔN <i>vs</i> tempo de relaxação obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{lef}(x)$	80

Lista de Tabelas

7.1	Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{ef}(x)$ obtido a partir da hierarquia de hamiltonianos através do método variacional.	52
7.2	Autofunções normalizadas do potencial efetivo V_{ef} , proveniente da hierarquia de hamiltonianos.	54
7.3	Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{ef}(x)$ obtido a partir da ortogonalização de Gram-Schmidt através do método variacional. . . .	57
7.4	Autofunções normalizadas do potencial efetivo V_{ef} , proveniente da ortogonalização de Gram-Schmidt.	58
7.5	Erro percentual dos autovalores variacionais em relação a referência [6]. Na tabela, os termos E_{HH} , E_{OGS} e E_{ref} representam, respectivamente, os autovalores obtidos a partir da hierarquia de hamiltonianos, ortogonalização de Gram-Schmidt e referência [6].	60
8.1	Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{lef}(x)$ obtido a partir da hierarquia de hamiltonianos através do método variacional.	69
8.2	Autofunções normalizadas do potencial livre efetivo V_{lef} , proveniente da hierarquia de hamiltonianos.	70
8.3	Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{lef}(x)$ obtido a partir da ortogonalização de Gram-Schmidt através do método variacional. . . .	73
8.4	Autofunções normalizadas do potencial livre efetivo V_{lef} , proveniente da ortogonalização de Gram-Schmidt.	74
8.5	Erro percentual aproximado dos autovalores variacionais. Na tabela, os termos E_{HH} e E_{OGS} representam respectivamente os autovalores obtidos a partir da hierarquia de hamiltonianos e ortogonalização de Gram-Schmidt. . .	77

Sumário

1	Introdução	15
2	O Enovelamento de Proteína	18
2.1	Dinâmica de Enovelamento como um Processo Difusivo	20
3	A Equação de Fokker-Planck e Métodos de Soluções	21
3.1	Equação de Langevin	21
3.2	Equação de Fokker-Planck	22
3.3	Métodos de Soluções para a EFP	25
3.3.1	Caso Estacionário	25
3.3.2	Operador Evolução e o Caso não Estacionário	27
3.3.3	Equação Adjunta	29
3.3.4	O Operador Hermitiano	30
4	Mecânica Quântica Supersimétrica (MQS)	34
4.1	Hierarquia de Hamiltonianos	35
4.1.1	Generalização dos Autovalores e Autofunções	40
5	Ortogonalização de Gram-Schmidt	41
6	Método Variacional	43
6.1	Aplicação na Hierarquia de Hamiltonianos	45
6.2	Aplicação na Ortogonalização de Gram-Schmidt e Fatorização	46

7	Potencial Biestável Assimétrico	48
7.1	Autofunções e Autovalores Obtidos por Hierarquia de Hamiltonianos para $V_{ef}(x)$	50
7.2	Autofunções e Autovalores Obtidos pela Ortogonalização de Gram-Schmidt para $V_{ef}(x)$	55
7.3	Comparativo entre Formalismos	59
7.4	Tempos Característicos e Constante de Relaxação	61
8	Perfil de Energia Livre para o Enovelamento de Proteína	65
8.1	Autofunções e Autovalores Obtidos pela Hierarquia de Hamiltonianos para $V_{lef}(x)$	68
8.2	Autofunções e Autovalores Obtidos pela Ortogonalização de Gram-Schmidt para $V_{lef}(x)$	72
8.3	Comparativo entre Formalismos	76
8.4	Tempos Característicos e Constante de Relaxação	79
9	Conclusões	81
	Referências	84
	Apêndices	89
A	Integrais para o Desenvolvimento das Equações (3.14) e (3.15)	89
B	Dedução do Operador Adjunto	91
C	Reversibilidade Microscópica e Dedução do Operador K	94
C.1	Reversibilidade Microscópica	94
C.2	Operador K	94

Capítulo 1

Introdução

A comunidade científica, no final do século XIX e começo do século XX, apresentou um grande avanço no estudo de sistemas termodinâmicos com um número muito grande de partículas [1]. Sem a prova concreta da existência de átomos até então, os pesquisadores dessa época ansiavam pelo relacionamento entre o mundo microscópico das partículas e os efeitos macroscópicos da termodinâmica. A exemplo disso, estão os estudos de Gibbs, que proporcionaram o surgimento da mecânica estatística de Boltzmann-Maxwell, e o trabalho de 1827 do botânico Inglês Robert Brown sobre o caminho aleatório das partículas ao se chocarem com as moléculas do fluido em que estão inseridas [1–6]. Esse fenômeno ficou conhecido como movimento browniano e é amplamente estudado em física, química e biologia, pois fornece informações sobre a dinâmica de partículas em suspensão e tem aplicações em vários campos, como a detecção de moléculas e a análise de sistemas biológicos [1, 2, 7]. E assim, esses foram problemas importantes para o desenvolvimento da área estocástica para corpúsculos [1–3, 5].

Em julho de 1905, a tese de doutorado de Einstein foi aceita pela Universidade de Zurique [1]. O físico alemão estudou duramente o processo de difusão com a finalidade de obter um valor estimado para o número de Avogadro e o diâmetro médio do soluto, observando o movimento aleatório das partículas no fluido [1, 2]. Dessa forma, conseguiu formular expressões matemáticas para viscosidade, coeficiente de difusão (conhecida como relação de Einstein), fração de volume total ocupado pelas partículas, percurso médio quadrático, entre outras [1]. A partir de seus estudos, pesquisadores com métodos e técnicas distintas foram concordando com os resultados de Einstein, e então a ideia não-atomística da matéria foi sendo posta de lado [1]. Em 1908, o físico francês Paul Langevin desenvolveu uma expressão geral para descrever o movimento browniano, recuperando a relação de Einstein e mais tarde sendo conhecida como equação diferencial

estocástica de Langevin, e atualmente tendo aplicação em muitas áreas do conhecimento, como química, física, biologia e até mesmo no mercado financeiro [1, 7–9]. A partir dela, os físicos Fokker e Planck modelaram uma igualdade matemática que fornece a evolução temporal da distribuição de probabilidade do sistema [7–9].

A equação de Fokker-Planck (EFP) é uma generalização da equação de difusão, que descreve como a probabilidade é conservada ao longo do tempo [7, 8]. Ela também é baseada na equação de Kolmogorov-Fokker-Planck, que é uma equação diferencial parcial que descreve a evolução temporal de uma distribuição de probabilidade para um sistema dinâmico estocástico [7, 8]. A EFP é amplamente utilizada em vários campos, como física, química, biologia, economia e engenharia, em sistemas biológicos, como por exemplo, o transporte de íons através de membranas [5, 7, 8] e em especial, no problema de enovelamento de macromoléculas proteicas [6, 10, 11]. Esse último processo citado é o foco da aplicação da equação nesse trabalho e pode ser entendido como uma difusão unidimensional em um potencial biestável, chamado assim pelo fato de apresentar dois poços, onde o primeiro está relacionado com a proteína desenovelada, o segundo com a proteína enovelada e a barreira representa a variação de energia livre, a qual pode ser entendida como a transição entre esses dois estados [12, 13]. O modelo de rearranjo espacial da proteína descrito aqui é um processo termodinâmico de auto-organização e que ocorre por um caminho preferencial, chamado na literatura de “funil de enovelamento” (esse modelo descreve como ocorre tal processo utilizando os princípios da mecânica estatística) [12, 13]. O funil pode ser representado bidimensionalmente por uma energia livre que é dependente de uma coordenada chamada de reação e , que por sua vez, descreve o mecanismo ao longo da superfície de energia [12–14]. A correta escolha da coordenada de reação é indispensável para o avanço do problema, sendo assim, para tratar a dinâmica de enovelamento, é interessante e usual utilizar o número de contatos nativos [12–15]. A partir de simulações computacionais obtém-se as curvas de energia livre (também chamadas de perfis de energia livre) e coeficientes de difusão dependentes da temperatura [16].

O ponto central do trabalho é o estudo da distribuição de probabilidade para a dinâmica do processo de enovelamento de proteínas, utilizando dois formalismos distintos para obter as autofunções e os autovalores a partir de um potencial chamado de efetivo, que são necessários para compor a solução da EFP. A partir de $P(x, t)$, é possível obter tempos para o processo e entender como ocorre a evolução temporal do sistema.

O segundo capítulo é a seção destinada ao aprofundamento da teoria de enovelamento de proteína, a qual está brevemente discutida no terceiro parágrafo dessa introdução. O capítulo três inicia com uma sucinta introdução sobre a equação de

Langevin e sua utilização no movimento browniano, seguido da formulação completa da equação de Fokker-Planck, passando por todas as ferramentas matemáticas necessárias para obter o método de solução para o caso estacionário e não estacionário. Ainda no terceiro capítulo, há a construção do operador hermitiano, sendo esse indispensável para modelar a equação de Fokker-Planck em uma equação do tipo Schrödinger. O capítulo quatro abrange o formalismo da mecânica quântica supersimétrica (MQS) e a hierarquia de hamiltonianos (HH) como uma forma de obtenção das autofunções e autovalores que mais tarde serão utilizadas para determinar as probabilidades para o sistema biestável. Logo em seguida, o capítulo cinco contém o formalismo da ortogonalização de Gram-Schmidt (OGS), sendo esse o segundo método para determinar os autovalores e as autofunções. No capítulo seis, está a construção do método variacional, que aliado com cálculo numérico é utilizado como método aproximativo para alcançar os níveis de energia do sistema. O capítulo sete contém a aplicação dos formalismos em um potencial biestável genérico, onde está dividido em dois subtópicos a fim de demonstrar separadamente a aplicação dos métodos matemáticos. Nele também contém toda discussão necessária sobre o problema tratado. O penúltimo capítulo, oito, diz respeito ao desenvolvimento do perfil de energia livre para o enovelamento da proteína *CI2*. Nessa seção são exibidos os gráficos, tabelas e as discussões sobre as autofunções e autovalores, evolução temporal de $P(x, t)$ e os tempos de transição de estados. E, por fim, no capítulo nove, são apresentadas as conclusões sobre o trabalho.

Capítulo 2

O Enovelamento de Proteína

As proteínas são estruturas lineares ou ramificadas compostas por aminoácidos, que são unidos por ligações peptídicas [12, 17, 18]. Cada aminoácido é composto por um grupo amino ($-NH_2$) e um grupo carboxila ($-COOH$) ligados a um carbono “principal”, chamado de carbono alfa ($C\alpha$) [12, 17, 18]. Durante a síntese de proteínas, os aminoácidos são unidos por ligações chamadas de ligações peptídicas, que são do tipo covalentes formadas entre o grupo amino de um aminoácido e o grupo carboxila de outro aminoácido, liberando uma molécula de água no processo [12, 17, 18]. É importante entender que elas possuem uma variedade de estruturas, desde as mais simples até as mais complexas, e cada uma delas possuem uma função específica. Sendo assim, para uma certa organização no estudo, essa macromolécula possui fases na sua estruturação espacial, e ao todo são quatro. A estrutura primária é a sequência de aminoácidos da proteína e que constituem uma cadeia plana [12, 17, 18]. A estrutura secundária é caracterizada pelas ligações de hidrogênio presentes entre o oxigênio do grupo $C=O$ do ácido e o hidrogênio do grupo $-NH$. Essas ligações são responsáveis pela estabilidade das torções presentes na estrutura da proteína nessa fase [12, 17, 18]. A estrutura terciária corresponde o estado em que, além das torções, há dobras nas estruturas primárias devido às ligações conhecidas como pontes dissulfeto [12, 17, 18]. Por último, a estrutura quaternária é basicamente a união de “ n ” estruturas terciárias [12, 17, 18]. Além de sua função estrutural, as proteínas também desempenham uma variedade de funções biológicas, como por exemplo, catalisadores enzimáticos e transportadores [18]. Dessa forma, compreender o processo que leva ao estado em que a proteína exerce sua função é de grande interesse da comunidade científica [19–22].

O enovelamento de proteínas é um processo complexo que é controlado por uma série de fatores, incluindo a sequência de aminoácidos, o pH, a temperatura e a presença de outras moléculas [18]. Esse mecanismo permite que o biopolímero após ser

sintetizado, saia do estado chamado desenovelado e contendo funções biológicas inativas, para o estado enovelado com funções biológicas ativas [10, 12, 17, 19, 23]. Anfinsen determinar o estado funcional de uma proteína ao supor que esse estado se traduza como o mínimo global de energia de Helmholtz, dado matematicamente pelo potencial termodinâmico, $F(x)$ na equação (2.1) [12, 23], conhecido como perfil de energia livre,

$$F(x) = U(x) - TS(x), \quad (2.1)$$

sendo $U(x)$ é a energia interna, T é a temperatura e $S(x)$ é a entropia do sistema [10, 12, 17, 19]. Entretanto, mesmo sabendo que esse processo de transição de estado é extremamente rápido, uma proteína qualquer com aproximadamente 100 aminoácidos possui uma quantidade de microestados de ordem astronômica, e seria inviável para o processo natural procurar a melhor conformação para o sistema [12, 13]. Esse é o paradoxo de Levinthal, e que foi resolvido pela recente teoria de superfície de energia [12, 23], a qual propõe um caminho preferencial para a proteína se enovelar, chamado de funil de enovelamento. Esse funil apresenta uma topografia afunilada e multidimensional, sendo que a porção superior com maior secção transversal mostra a estrutura desenovelada e uma maior entropia, enquanto a porção inferior, com menor secção, mostra a estrutura nativa e uma menor entropia [12, 19, 21]. Dessa forma, o modelo garante que esse processo é termodinamicamente favorável, ou seja, o estado enovelado é menos energético que o estado desenovelado [12, 19].

A análise do funil de enovelamento é complexa devido à sua multidimensionalidade. Portanto, uma forma mais usual de analisá-la é projetá-la em uma única coordenada chamada de reação, tornando o sistema bidimensional [12, 19]. A coordenada de reação é um parâmetro que descreve o processo ao longo da superfície de energia [12, 19, 24, 25], sendo a fração de contatos nativos amplamente utilizada na literatura e, por sua vez, é representada por curvas que possuem pelo menos dois mínimos, como mostrado na Figura 2.1 [12, 19, 24, 26, 27]. Esses perfis são conhecidos na literatura como potenciais biestáveis [10, 12, 19, 24, 28], e novamente na Figura 2.1, destacam-se três regiões distintas: o estado desenovelado (poço à esquerda da origem), o estado enovelado (poço à direita da origem) ou estado nativo e a barreira de transição ΔF entre os dois poços [12, 19, 24, 26].

Fonte: Figura elaborada pelo Autor.

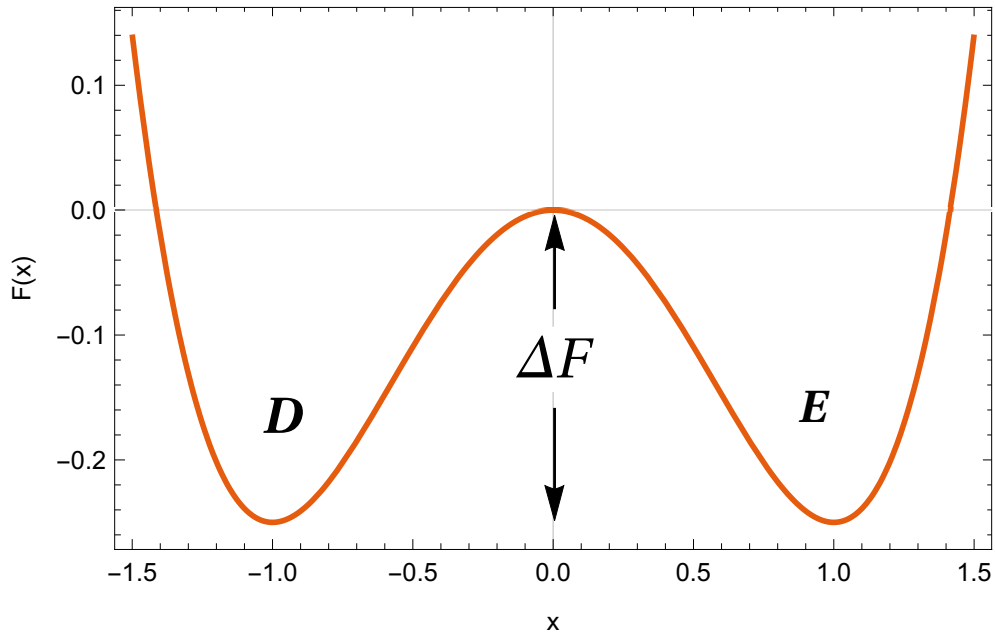


Figura 2.1: Representação visual do perfil de energia livre $F(x)$ em função da coordenada de reação x , onde o estado desenovelado se encontra a esquerda da origem (**D**), o estado enovelado se encontra a direita da origem (**E**) e a barreira de energia representando o estado de transição (ΔF). A curva representa a função simétrica $F(x) = 0,25x^4 - 0,5x^2$.

2.1 Dinâmica de Enovelamento como um Processo Difusivo

O enovelamento de proteína, do ponto de vista estatístico, é entendido como uma evolução temporal de *ensembles* na qual a proteína, em seu estado desenovelado e, portanto, inativo, se enovela à medida que percorre o funil [13, 16]. Esse processo envolve a movimentação da molécula de proteína no espaço tridimensional, onde ela interage com outras moléculas, tais como água e solventes, até encontrar sua configuração estável [12]. Esse processo pode ser descrito como o fluxo da molécula em busca de baixa energia e aumento de entropia, o que é semelhante ao processo de difusão [10, 12].

Para que o sistema alcance o mínimo global, é necessário ter energia suficiente para saltar todos os mínimos locais [13, 16]. Dessa maneira, Bryngelson e Wolynes consideram esses saltos uma forma de difusão pelos *ensembles*, e que, portanto, com a escolha adequada da coordenada de reação, a equação de Fokker-Planck se torna útil para modelar a dinâmica de enovelamento [13, 16]. No capítulo a seguir, veremos o desenvolvimento da EFP e alguns de seus métodos de soluções.

Capítulo 3

A Equação de Fokker-Planck e Métodos de Soluções

3.1 Equação de Langevin

Para Langevin, no movimento Browniano, uma partícula que realiza um deslocamento aleatório está sujeita a dois tipos de forças: dissipativa, sendo essa proporcional a sua velocidade, e aleatória, em razão dos impactos da partícula com o meio em que ela está [2, 3, 7, 9]. Matematicamente, a equação é escrita como

$$m \frac{dv}{dx} = -\alpha v + F(x) + F(t), \quad (3.1)$$

onde $-\alpha v$ e $F(x)$ são forças dissipativas e podem ser entendidas como uma força de atrito e uma força externa, respectivamente, e $F(t)$ representa uma força aleatória [2, 3, 7, 9]. Se considerarmos casos em que a massa da partícula é desprezível em relação ao meio em que está, a equação acima se torna [7, 9]:

$$\alpha v = F(x) + F(t). \quad (3.2)$$

Dividindo ambos os lados da igualdade por α , obtém-se a seguinte forma para a equação de Langevin

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + \zeta(t), \quad (3.3)$$

com $f(x) = F(x)/\alpha$ e $\zeta(t) = F(t)/\alpha$ [7, 9].

3.2 Equação de Fokker-Planck

A equação de Fokker-Planck é derivada a partir da equação de Langevin, através do uso da técnica de transformação de Fokker-Planck-Kolmogorov [7, 9]. Essa técnica permite transformar a equação de Langevin em uma equação de evolução temporal para a distribuição de probabilidade [7, 9]. Para formular a EFP, modelamos um sistema viscoso contendo uma partícula que se move em uma dimensão, estando sujeita a uma força aleatória devido aos impactos com as moléculas presentes no meio [7, 9]. O movimento é descrito pela equação de (3.3), em que $\zeta(t)$, chamado de ruído, é uma variável estocástica dependente do tempo e que possui propriedades como [7, 9]

$$\begin{aligned}\langle \zeta(t) \rangle &= 0, \\ \langle \zeta(t)\zeta(t') \rangle &= \Gamma\delta(t-t').\end{aligned}\tag{3.4}$$

O tempo pode ser discretizado em intervalos iguais a τ , e também é possível escrever a posição x_n da partícula no instante $t = n\tau$ [7]. Dessa forma, a equação (3.3) pode ser aproximada por

$$x_{n+1} - x_n = \tau f(x_n) + \tau \zeta_n,\tag{3.5}$$

e agora ζ_n possui as seguintes propriedades

$$\begin{aligned}\langle \zeta_n \rangle &= 0, \\ \langle \zeta_n^2 \rangle &= \Gamma/\tau,\end{aligned}\tag{3.6}$$

sendo estas as versões discretizadas das propriedades mostradas em (3.4) [7]. Assumindo que $P_n(x_n)$ é a distribuição de probabilidade em relação à variável x_n , sua função característica¹ é [7]

$$g_n(k) = \langle e^{ikx_n} \rangle = \int e^{ikx_n} P_n(x_n) dx,\tag{3.7}$$

e que também é possível escreve-la como,

$$g_{n+1}(k) = \langle e^{ikx_{n+1}} \rangle.\tag{3.8}$$

A equação discretizada de Langevin mostrada em (3.5) tem relação com a

¹Definida como a transformada de Fourier da densidade de probabilidade associada a x .

função característica da seguinte forma [7]:

$$g_{n+1}(k) = \left\langle e^{ik(x_n + \tau f(x_n) + \tau \zeta_n)} \right\rangle. \quad (3.9)$$

Separando as exponenciais em

$$g_{n+1}(k) = \left\langle e^{ik[x_n + \tau f(x_n)]} \right\rangle \left\langle e^{ik\tau \zeta_n} \right\rangle, \quad (3.10)$$

é possível expandir $g_{n+1}(k)$ em série de Taylor até termos de primeira ordem em relação a τ [7]. A expansão da parcela dependente de x_n é,

$$\left\langle e^{ik[x_n + \tau f(x_n)]} \right\rangle \approx \left\langle e^{ikx_n} \right\rangle + ik\tau \left\langle f(x_n) e^{ikx_n} \right\rangle, \quad (3.11)$$

e a expansão da parcela dependente do tempo aliada as propriedades mostrada na equação (3.6) é

$$\left\langle e^{ik\tau \zeta_n} \right\rangle \approx 1 - \frac{1}{2}k^2\tau\Gamma, \quad (3.12)$$

Dessa forma, $g_{n+1}(k)$ expandido se torna a multiplicação das equações (3.11) e (3.12) como mostrado abaixo. Lembrando que $\left\langle e^{ikx_n} \right\rangle = g_n(k)$ e que termos com τ^2 podem ser desprezados por conta da expansão.

$$g_{n+1}(k) = g_n(k) + \tau \left[ik \left\langle f_n(x) e^{ikx_n} \right\rangle - \frac{1}{2}k^2\Gamma g_n(k) \right]. \quad (3.13)$$

É possível escrever os termos entre colchetes na equação acima como derivadas em relação a x_n seguido da escrita na forma integral, a qual é mostrado na equação (3.7). O detalhamento dos cálculos para obter a forma integral se encontra no apêndice A.

$$ik \left\langle f(x_n) e^{ikx_n} \right\rangle = \left\langle f(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} \right\rangle = - \int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} [f(x_n) P_n(x_n)] dx_n, \quad (3.14)$$

e

$$-\frac{1}{2}k^2\Gamma \left\langle e^{ikx_n} \right\rangle = \frac{\Gamma}{2} \left\langle \frac{d^2}{dx_n^2} e^{ikx_n} \right\rangle = -\frac{\Gamma}{2} \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^2} P_n(x_n) dx_n. \quad (3.15)$$

Dessa forma, a expressão (3.13) é escrita em termos de integrais

$$g_{n+1}(k) = g_n(k) - \tau \int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} [f(x_n)P_n(x_n)] dx_n + \frac{\tau\Gamma}{2} \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^2} P_n(x_n) dx_n,$$

ou também,

$$\begin{aligned} g_{n+1}(k) - g_n(k) = & -\tau \int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} [f(x_n)P_n(x_n)] dx_n + \\ & + \frac{\tau\Gamma}{2} \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^2} P_n(x_n) dx_n. \end{aligned} \quad (3.16)$$

Entretanto, como $g_{n+1}(k) = \int e^{ikx_{n+1}} P_{n+1}(x_{n+1}) dx_n$ e $g_n(k) = \int e^{ikx_n} P_n(x_n) dx_n$, a expressão acima se torna:

$$\begin{aligned} & \int e^{ikx_{n+1}} P_{n+1}(x_{n+1}) dx_n - \int e^{ikx_n} P_n(x_n) dx_n = \\ = & -\tau \int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} [f(x_n)P_n(x_n)] dx_n + \frac{\tau\Gamma}{2} \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^2} P_n(x_n) dx_n. \end{aligned} \quad (3.17)$$

Como as integrais são as mesmas, os integrandos devem ser iguais. E assim obtém-se:

$$P_{n+1}(x_n) - P_n(x_n) = -\tau \frac{d}{dx_n} [f(x_n)P_n(x_n)] + \frac{\tau\Gamma}{2} \frac{d^2}{dx_n^2} P_n(x_n).$$

Dividindo ambos os lados por τ e tomando seu limite tendendo a zero, tem-se:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t) = -\frac{\partial}{\partial x} [f(x)P(x, t)] + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} P(x, t). \quad (3.18)$$

Essa é a equação unidimensional de Fokker-Planck, que descreve a evolução temporal da distribuição de probabilidade $P(x, t)$ do sistema estudado [2, 3, 6–8]. A primeira parte da equação à direita da igualdade representa a difusão da distribuição de probabilidade devido às flutuações aleatórias [2, 3, 6–8], enquanto a segunda parte descreve a evolução da distribuição de probabilidade resultante da força média atuando sobre as partículas [2, 3, 6–8]. A função $f(x)$ é conhecida como força de desvio, um termo que descreve a força externa que atua sobre o sistema e causa sua evolução temporal.

3.3 Métodos de Soluções para a EFP

3.3.1 Caso Estacionário

Vamos olhar inicialmente para a solução da EFP para o sistema estacionário. Para isso, definimos uma corrente de probabilidade $J(x, t)$, que matematicamente é escrita como [7]:

$$J(x, t) = f(x)P(x, t) - \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial}{\partial x} P(x, t). \quad (3.19)$$

Com a equação (3.18) reescrita conforme mostrado acima, podemos agora entendê-la como uma equação de continuidade [7].

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t) = -\frac{\partial}{\partial x} J(x, t). \quad (3.20)$$

Agora, integrando em relação a x em ambos os lados da equação acima, supondo um intervalo $[a, b]$, tem-se

$$\frac{d}{dt} \int_a^b P(x, t) dx = \int_a^b \frac{\partial J(x, t)}{\partial x} dx,$$

ou então,

$$\frac{d}{dt} \int_a^b P(x, t) dx = \int_a^b dJ(x, t),$$

$$\frac{d}{dt} \int_a^b P(x, t) dx = \int_a^b \left[\frac{\partial J(x, t)}{\partial x} dx + \frac{\partial J(x, t)}{\partial t} dt \right]. \quad (3.21)$$

Como não há dependência temporal para o caso estacionário, a equação (3.21) resume-se a:

$$\frac{d}{dt} \int_a^b P(x, t) dx = J(b, t) - J(a, t). \quad (3.22)$$

Como $P(x, t)$ é a densidade de probabilidade, ela deve ser normalizada em qualquer instante e, portanto, a parcela a esquerda da equação (3.22) admite um valor nulo, gerando a condição de contorno conhecida como refletora [7],

$$J(b, t) = J(a, t).$$

Tratamos nesse caso somente os sistemas em que a corrente de probabilidade se anula nos extremos $x = a$ e $x = b$ para qualquer instante de tempo t , ou seja [7],

$$J(b, t) = J(a, t) = 0. \quad (3.23)$$

No regime estacionário, a distribuição de probabilidade é independente do tempo, o que implica que a corrente de probabilidade também seja [7]. Como o lado esquerdo da equação (3.20) é zero, então $J(x, t) = 0$, resultando em,

$$J(x, t) = f(x)P(x, t) - \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial}{\partial x} P(x, t) = 0. \quad (3.24)$$

A equação (3.24) é uma equação diferencial ordinária de primeira ordem, e para solucioná-la basta isolar a derivada em relação a x de um lado da equação e isolar a derivada em relação a $P(x, t)$ do outro lado, logo após, integrar ambos os lados,

$$\frac{2}{\Gamma} \int f(x) dx = \int \frac{dP(x)}{P(x)} \rightarrow \frac{2}{\Gamma} \int f(x) dx = \ln [P(x)]. \quad (3.25)$$

Entretanto, $f(x)$ está relacionado a uma energia potencial $V(x)$ qualquer, sendo $f(x) = -\frac{dV(x)}{dx}$ [29]. Dessa forma,

$$-\frac{2}{\Gamma} \int \frac{dV(x)}{dx} dx = \ln [P(x)],$$

ou então,

$$-\frac{2}{\Gamma} \int dV(x) = \ln [P(x)],$$

$$-\frac{2}{\Gamma} V(x) + c = \ln [P(x)]. \quad (3.26)$$

Aplicando a função exponencial em ambos os lados, tem-se:

$$P(x) = Ae^{-\frac{2V(x)}{\Gamma}}, \quad (3.27)$$

na qual A é a constante de normalização.

3.3.2 Operador Evolução e o Caso não Estacionário

O operador de evolução é útil para estudar a equação de Fokker-Planck unidimensional no caso não estacionário. Nesta seção, usaremos este operador para determinar $P(x, t)$ e mostraremos que, para tempos tendendo a infinito, a solução tende a se tornar estacionária [7]. A equação de Fokker-Planck unidimensional em termos do operador é escrita como:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t) = \mathbf{W}P(x, t), \quad (3.28)$$

sendo $\mathbf{W}$ o operador evolução, que age sobre funções do tipo $\phi(x)$ da seguinte forma [7],

$$\mathbf{W}\phi(x) = -\frac{\partial}{\partial x}[f(x)\phi(x)] + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \phi(x)}{\partial x^2}. \quad (3.29)$$

e então, podemos aplica-lo sobre a probabilidade estacionária, e obter:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x) = \mathbf{W}P(x) = 0. \quad (3.30)$$

Funções do operador $\mathbf{W}$ são aquelas cujo valor é igual nos pontos extremos $x = a$ e $x = b$, como mostrado abaixo.

$$\mathbf{W}\phi(x)|_{x=b} = \mathbf{W}\phi(x)|_{x=a}, \quad (3.31)$$

Para essas funções, a partir da condição vista em (3.30), vale a seguinte integral:

$$\int_a^b \mathbf{W}\phi(x) dx = 0, \quad (3.32)$$

sendo essa uma propriedade fundamental, pois a partir dela entende-se que a distribuição de probabilidade $P(x, t)$ está normalizada para qualquer instante de tempo $t > 0$, desde que esteja normalizada em $t = 0$ [7]. Para obter essa propriedade, basta integrarmos os dois lados da equação (3.28) em relação a x e aplicarmos a propriedade fundamental da equação de evolução temporal. Seguem os cálculos.

$$\int_a^b \frac{\partial}{\partial x} P(x, t) dx = \int_a^b \mathbf{W}P(x, t) dx. \quad (3.33)$$

Tomando $t = 0$ para analisarmos o estado inicial da evolução, temos,

$$\left. \frac{d}{dx} \int_a^b P(x, t) dx \right|_{t=0} = \int_a^b \mathbf{W}P(x, 0) dx. \quad (3.34)$$

A integral da densidade de probabilidade sobre todo o caminho é igual a 1, então

$$\left. \frac{d}{dx} \int_a^b P(x, t) dx \right|_{t=0} = 0. \quad (3.35)$$

A solução da equação de Fokker-Planck para o caso não estacionário é obtida a partir da expressão (3.28) da seguinte maneira

$$\int \frac{\partial P(x, t)}{P(x, t)} = \int \mathbf{W} \partial t, \quad (3.36)$$

sendo c uma constante de integração. Aplicando a exponencial em ambos os lados da equação (3.36), obtemos:

$$P(x, t) = ce^{\mathbf{W}t}, \quad (3.37)$$

e quando $t = 0$ admitimos que $c = P(x, 0)$, então

$$P(x, t) = P(x, 0)e^{\mathbf{W}t}. \quad (3.38)$$

Agora, supõe-se que $\mathbf{W}$ possua um espectro discreto, da seguinte forma

$$\mathbf{W}\phi_l(x) = \Lambda_l\phi_l(x), \quad (3.39)$$

para $l = 0, 1, 2, 3, \dots$. Sendo $P(x, 0)$ uma função que admita a expansão

$$P(x, 0) = \sum_{l=0}^{\infty} a_l \phi_l(x), \quad (3.40)$$

observamos que a distribuição de probabilidade é a combinação linear dos termos que são a solução da equação de autovalor (3.39) [7]. Então, a equação (3.38) aliada a equação (3.40) se torna

$$P(x, t) = \sum_{l=0}^{\infty} a_l \phi_l(x) e^{t\Lambda_l}, \quad (3.41)$$

lembrando que as autofunções devem respeitar as condições de contorno dada pela equação (3.32) [7].

$$\int_a^b \mathbf{W}\phi(x)dx = \int_a^b \Lambda_l\phi(x)dx = 0. \quad (3.42)$$

De acordo com a referência [7], os autovalores são estritamente negativos, com exceção de $\Lambda_0 = 0$, que admite esse valor devido à equação (3.30), onde podemos ver que $P(x)$ é autofunção de $\mathbf{W}$ com autovalor nulo. Dessa forma, a equação que fornece a distribuição de probabilidade dependente do tempo é [7]:

$$P(x, t) = \sum_{l=0}^{\infty} a_l \phi_l(x) e^{-t|\Lambda_l|}. \quad (3.43)$$

3.3.3 Equação Adjunta

A equação de Fokker-Planck em uma dimensão foi definida como

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t) = \mathbf{W}P(x, t), \quad (3.44)$$

sendo possível associa-la a uma equação adjunta

$$\frac{\partial}{\partial t} Q(x, t) = \mathbf{W}^+ Q(x, t), \quad (3.45)$$

em que $\mathbf{W}^+$ é chamado de operador adjunto de $\mathbf{W}$ e é definido por [7]:

$$\int_a^b \phi^*(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx = \int_a^b \chi(x) [\mathbf{W}\phi(x)]^* dx. \quad (3.46)$$

As funções $\phi(x)$ e $\chi(x)$ pertencem à classe de funções sobre a qual atua o operador $\mathbf{W}$ e $\mathbf{W}^+$, além de que $\phi(x)$ obedece a condição de contorno mostrado em (3.31) e $\chi(x)$ obedece a seguinte relação [7]:

$$\chi'(a) = \chi'(b). \quad (3.47)$$

A partir de $\mathbf{W}$ e $\mathbf{W}^+$ é possível chegar na seguinte expressão (vide Apêndice B),

$$\mathbf{W}^+ \chi(x) = f(x) \frac{\partial}{\partial x} \chi(x) + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \chi(x). \quad (3.48)$$

Se compararmos a equação acima com $\mathbf{W}$, percebemos que ambos os operadores são diferentes, portanto não são hermitianos (exceto quando $f(x) = 0$) [7]. Sendo assim, não comutam no espaço de Hilbert, seus autovalores não são necessariamente reais e não possuem um conjunto ortogonais de autofunções [7]. No entanto, mesmo que o

operador evolução não seja hermitiano, ainda é possível escrever

$$\mathbf{W}^+ \chi_l(x) = \Lambda_l \chi_l(x), \quad (3.49)$$

sendo essa, a mesma equação de autovalor mostrada em (3.39) [7]. Isso pode ser afirmado pelo fato de que $\mathbf{W}$ é um operador real, e por isso possui a seguinte propriedade

$$[\mathbf{W}\phi(x)]^* = \mathbf{W}\phi(x)^*, \quad (3.50)$$

que quando utilizada na expressão (3.46), como mostrado abaixo,

$$\int_a^b \phi(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx = \int_a^b \chi(x) [\mathbf{W}\phi(x)] dx, \quad (3.51)$$

pode-se ver que, de acordo com a teoria de matrizes, o operador $\mathbf{W}$ é análogo a matriz transposta, que por sua vez possui os mesmos autovalores da matriz original [7].

3.3.4 O Operador Hermitiano

O operador $\mathbf{W}$ não é hermitiano, porém quando ocorre o fenômeno chamado “reversibilidade microscópica”, vide apêndice C, é possível fazer uma transformação sobre $\mathbf{W}$ e obter um operador hermitiano, denotado aqui por $\mathbf{K}$ [7]. O interessante é que essa transformação não altera os autovalores de $\mathbf{W}$ [7]. A equação de Fokker-Planck escrita pelo operador é:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t) = \mathbf{W}P(x, t), \quad (3.52)$$

e sua equação adjunta

$$\frac{\partial}{\partial t} Q(x, t) = \mathbf{W}^+ Q(x, t). \quad (3.53)$$

O operador $\mathbf{K}$ pode ser definido como [7]

$$\mathbf{K}\psi_l(x) = \frac{\mathbf{W}[\psi_0(x)\psi_l(x)]}{\psi_0(x)}. \quad (3.54)$$

As autofunções de $\mathbf{K}$ são $\psi_l(x) = \phi_l(x)/\psi_0$, sendo $\psi_0 = \sqrt{P(x)}$, e $P(x)$, por sua vez, é a solução estacionária [7]. Substituindo o autovalor na equação (3.54) obtém-se,

$$\mathbf{K}\psi_l(x) = \frac{\mathbf{W}\left[\psi_0(x)\frac{\phi_l(x)}{\psi_0(x)}\right]}{\psi_0(x)}, \quad (3.55)$$

e então,

$$\mathbf{K}\psi_l(x) = \frac{1}{\psi_0(x)} \mathbf{W}\phi_l(x) = \frac{1}{\psi_0(x)} \Lambda_l \phi_l(x). \quad (3.56)$$

A parcela mais à direita não contém operador, portanto é possível substituir $\phi_l(x)/\psi_0(x)$ por $\psi_l(x)$ e, dessa forma, pela equação (3.39) é concluído que os autovalores de $\mathbf{K}$ são os mesmos de $\mathbf{W}$ ao se realizar a transformação para um operador hermitiano [7].

Para determinar uma expressão para $\mathbf{K}$, vide apêndice C, basta aplicar o operador sobre uma função $\psi(x)$ qualquer e usar a definição de $\mathbf{W}$ [7].

$$\mathbf{K}\psi(x) = \frac{\mathbf{W}[\psi_0(x)\psi(x)]}{\psi_0(x)} = \frac{1}{\psi_0(x)} \left[-\frac{\partial}{\partial x} f(x)\psi_0(x)\psi(x) + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \psi_0(x)\psi(x) \right]. \quad (3.57)$$

Utilizando a igualdade vista na equação (3.25),

$$\frac{\partial}{\partial x} \ln[\psi_0(x)] = \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial x} \ln[P(x)] = \frac{1}{\Gamma} f(x), \quad (3.58)$$

na expressão (3.57), obtém-se a forma:

$$\mathbf{K}\psi(x) = -\frac{1}{2} \left[\frac{\partial f(x)}{\partial x} + \frac{f(x)^2}{\Gamma} \right] \psi(x) + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \psi(x)}{\partial x^2}. \quad (3.59)$$

Notando que a forma explícita de $\mathbf{K}$ é proporcional à equação de Schrödinger [7], dado por

$$H\psi(x) = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \psi(x)}{\partial x^2} + V(x)\psi(x), \quad (3.60)$$

e comparando termo a termo nas duas últimas equações, observamos que o potencial é

$$V_{ef}(x) = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial f(x)}{\partial x} + \frac{f(x)^2}{\Gamma} \right]. \quad (3.61)$$

Como $f(x)$ está relacionado com a derivada da energia potencial em relação ao espaço, como já comentado na subseção 3.3.1, a equação (3.61) é escrita como

$$V_{ef}(x) = \frac{1}{2} \left[\frac{1}{\Gamma} \left(\frac{\partial V(x)}{\partial x} \right)^2 - \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} \right], \quad (3.62)$$

sendo esse, o potencial chamado de efetivo.

Mostramos que existe uma relação entre as equações de Fokker-Planck e de Schrödinger. Sendo assim, a transformação sobre a equação de Fokker-Planck modificou-a em uma equação tipo-Schrödinger [7]. Uma vez obtidas as autofunções, basta utilizá-las na equação (3.43) e, assim, a solução da EFP é

$$P(x, t) = \psi_0(x) \sum_{l=0}^{\infty} a_l \psi_l(x) e^{-t|\Lambda_l|}. \quad (3.63)$$

A constante a_l pode ser obtida pela aplicação das propriedades de ortogonalidade sobre a equação acima da seguinte maneira: multiplica-se ambos os lados da expressão por $\psi_n(x)/\psi_0(x)$ e logo após integra-se em relação a x [7]. Como condição inicial, adotamos o tempo $t = 0$.

$$\int_{-\infty}^{\infty} P(x, 0) \frac{\psi_n(x)}{\psi_0(x)} dx = \int_{-\infty}^{\infty} \psi_0(x) \sum_{l=0}^{\infty} a_l \psi_l(x) \frac{\psi_n(x)}{\psi_0(x)} dx. \quad (3.64)$$

A parcela a direita da igualdade na equação anterior tem o valor “um” para $l = n$ e valor zero para $l \neq n$. Portanto a_l é

$$a_l = \int_{-\infty}^{\infty} P(x, 0) \frac{\psi_n(x)}{\psi_0(x)} dx. \quad (3.65)$$

Além do tempo inicial nulo, tomamos como condição inicial $P(x, 0) = \delta(x - x_0)$. Sendo assim, pela propriedade de filtragem da função Delta de Dirac [7], o coeficiente é escrito como:

$$a_l = \frac{\psi_l(x_0)}{\psi_0(x_0)}. \quad (3.66)$$

Substituindo o valor de a_l na equação (3.63), a solução da EFP é [7]:

$$P(x, t) = \frac{\psi_0(x)}{\psi_0(x_0)} \sum_{l=0}^{\infty} \psi_l(x_0) \psi_l(x) e^{-t|\Lambda_l|}. \quad (3.67)$$

É importante comentar que, para tempos grandes, a solução acima se resume ao caso estacionário apresentado na subseção (3.3.1). Esse fato é causado pela característica decrescente da parte temporal [7, 8, 30]. Também vale comentar que a EFP garante

que a soma total das probabilidades permanece constante ao longo do tempo, ou seja, a probabilidade total é conservada [7, 8 30]. Isso implica que existe um autoestado estacionário associado ao primeiro autovalor, que tem uma norma unitária e é uma constante independente do valor do potencial efetivo [7, 8 30]. Portanto, o primeiro autovalor é sempre nulo [7, 8 30].

Nas próximas seções deste trabalho, são mostrados os formalismos matemáticos da MQS e da OGS, ferramentas úteis para determinar as autofunções e autovalores necessários para compor a solução da EFP.

Capítulo 4

Mecânica Quântica Supersimétrica (MQS)

A supersimetria nasceu no estudo da física de partículas elementares e campos, permitindo relacionar as estatísticas de Bose–Einstein e Fermi–Dirac [31–33]. Simetrias remetem a leis de conservação, e a simetria entre estados bosônicos e fermiônicos é conhecida como supersimetria [31–34]. A aplicação desse formalismo na área da mecânica quântica deu origem à chamada mecânica quântica supersimétrica (MQS), fazendo uso da superálgebra [31–34].

O método começa com a construção de dois operadores conhecidos como geradores de supersimetria, representados por $Q^- = A^+ B^-$ e $Q^+ = A^- B^+$, sendo $A^\pm$ os operadores chamados bosônicos, que estão formalmente definidos na próxima seção, e $B^\pm$ os operadores chamados fermiônicos, definidos por matrizes similares às de Pauli [31–34], definidos como:

$$B^- = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \quad e \quad B^+ = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (4.1)$$

Os geradores seguem a seguinte relação de anticomutação

$$\{Q^-, Q^+\} = Q^- Q^+ + Q^+ Q^- = H_{ss}, \quad (4.2)$$

onde H_{ss} é o hamiltoniano supersimétrico. E a seguinte relação de comutação

$$[Q^-, H_{ss}] = [Q^+, H_{ss}] = 0. \quad (4.3)$$

Com as definições mostradas em (4.1) e (4.2), conseguimos escrever Q^- e Q^+

em termos de matrizes [31–34]

$$Q^- = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ A^- & 0 \end{pmatrix} \quad e \quad Q^+ = \begin{pmatrix} 0 & A^+ \\ 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (4.4)$$

E por consequência da equação (4.2)

$$H_{ss} = \begin{pmatrix} A^+ A^- & 0 \\ 0 & A^- A^+ \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} H^+ & 0 \\ 0 & H^- \end{pmatrix}. \quad (4.5)$$

Os hamiltonianos H^+ e H^- mostrado na expressão acima são chamados de companheiros supersimétricos e esta forma matemática é usualmente explorada na aplicação da superálgebra pela hierarquia de hamiltonianos ou *shape invariance* [31–35].

4.1 Hierarquia de Hamiltonianos

O formalismo matemático da hierarquia de hamiltonianos (HH) é proveniente da MQS [31–34, 36], sendo ela, uma forma útil para resolver a equação de Schrödinger [31–34], a qual está definida abaixo com o subíndice “0” representando o membro original¹ da hierarquia,

$$H_0 \psi(x) = E \psi(x), \quad (4.6)$$

sendo que o operador hamiltoniano é,

$$H_0 = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dx^2} + V_0(x). \quad (4.7)$$

Escrevendo a equação (4.7) em unidades adimensionais, considera-se $\hbar = 2m = 1$ [31]. A solução da equação de Schrödinger via MQS é dada pela fatorização do primeiro hamiltoniano da hierarquia, H_1 , em dois operadores que contém derivadas de primeira ordem [31–34]. Matematicamente, é escrito como:

$$H_1 = H_0 - E_0^{(1)}, \quad (4.8)$$

onde é possível observar que o primeiro membro da hierarquia possui um nível de energia menor que o original [31–34].

A fatorização de H_1 é

¹Referente ao potencial estudado inicialmente, por isso original.

$$H_1 = A_1^+ A_1^-, \quad (4.9)$$

e, portanto,

$$A_1^+ A_1^- = -\frac{d^2}{dx^2} + V_0(x) - E_0^{(1)}, \quad (4.10)$$

onde $E_0^{(1)}$ é o autovalor de energia do estado fundamental para o hamiltoniano original, ou se preferir, primeiro membro da hierarquia [31–34]. A_1^+ e A_1^- são conhecidos como operadores bosônicos, mais precisamente, operador de criação e destruição, respectivamente, e podem ser generalizados como,

$$A_m^\pm = \mp \frac{d}{dx} + W_m(x, a_n), \quad (4.11)$$

com $n = 0, 1, 2, \dots$ e $m = n + 1$. A função $W_m(x, a_n)$, chamada de superpotencial, é uma função que aparece quando a fatoração do hamiltoniano é feita, na qual depende da variável x e de um conjunto de parâmetros a_n [31–34, 37].

Partindo da equação (4.10) com a substituição dos operadores bosônicos dado na equação (4.11), a fatoração se torna,

$$\left(-\frac{d}{dx} + W_1(x, a_n)\right) \left(\frac{d}{dx} + W_1(x, a_n)\right) = -\frac{d^2}{dx^2} + V_0(x) - E_0^{(1)}, \quad (4.12)$$

ou ainda

$$-\frac{d^2}{dx^2} - \frac{d}{dx} W_1(x, a_n) + W_1(x) \frac{d}{dx} + W_1(x, a_n)^2 = -\frac{d^2}{dx^2} + V_0(x) - E_0^{(1)}, \quad (4.13)$$

sendo possível aplicar a regra da cadeia sobre a parcela $\frac{d}{dx} W_1(x)$, obtendo

$$\begin{aligned} -\frac{d^2}{dx^2} - W_1(x, a_n) \frac{d}{dx} - \frac{d}{dx} W_1(x, a_n) + W_1(x, a_n) \frac{d}{dx} + W_1(x, a_n)^2 = \\ -\frac{d^2}{dx^2} + V_0(x) - E_0^{(1)}. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Simplificando ambos os lados da equação acima, obtém-se uma equação diferencial parcial não-linear chamada de equação de Ricatti [29],

$$V_0(x) = -\frac{d}{dx}W_1(x, a_n) + W_1(x, a_n)^2 + E_0^{(1)}, \quad (4.15)$$

e a partir dela é possível determinar o autovalor e a autofunção para o estado fundamental do primeiro membro da hierarquia [31–34]. Resolver a equação de Ricatti para o estado fundamental e para n –estados é de certa forma resolver a equação de Schrödinger, então para determinar o valor de $E_0^{(1)}$ basta encontrar o superpotencial. Já a função de onda $\psi_0^{(1)}(x)$, pode ser obtida aplicando o operador de destruição em $W_1(x)$ é igualando a zero, ou seja [31–34],

$$(A_1^-) \psi_0^{(1)}(x) = 0. \quad (4.16)$$

Mais sobre essa propriedade, pode ser vista em [32]. Assim, usando a definição geral dos operadores de destruição, têm-se:

$$\left(\frac{d}{dx} + W_1(x, a_n) \right) \psi_0^{(1)}(x) = 0. \quad (4.17)$$

Separando os termos da equação acima da seguinte maneira,

$$\frac{d}{dx} \psi_0^{(1)}(x) = -W_1(x, a_n) \psi_0^{(1)}(x), \quad (4.18)$$

é possível integrar ambos os lados da igualdade como mostrado abaixo,

$$\int \frac{d\psi_0^{(1)}(x)}{\psi_0^{(1)}(x)} = - \int W_1(x, a_n) dx, \quad (4.19)$$

e obter:

$$\ln [\psi_0^{(1)}(x)] = - \int W_1(x, a_n) dx. \quad (4.20)$$

A partir das propriedades da exponencial, a equação acima resulta, a menos de constante de normalização, em:

$$\psi_0^{(1)}(x) \propto \exp \left[- \int W_1(x, a_n) dx \right]. \quad (4.21)$$

O companheiro supersimétrico de H_1 é construído como se segue [31–34],

$$H_{1+} = A_1^- A_1^+ + E_0^{(1)}. \quad (4.22)$$

Supondo que o hamiltoniano H_2 também possa ser fatorado assim como H_1 , mas agora por operadores bosônicos A_2^+ e A_2^- [31–34], chegamos em:

$$H_2 = A_2^+ A_2^-. \quad (4.23)$$

O segundo membro da hierarquia se relaciona com o companheiro supersimétrico do primeiro membro da seguinte forma:

$$H_2 = H_{1+} - E_0^{(2)}, \quad (4.24)$$

sendo que $E_0^{(2)}$ é a energia do estado fundamental do segundo membro [31–34]. É possível substituir a equação (4.22) e (4.23) na equação acima e obter uma nova equação de Ricatti, porém dessa vez, dependente de $W_2(x)$. Aqui, reduzimos a notação do superpotencial de $W_2(x, a_n)$ para apenas $W_2(x)$ sem alteração na descrição do formalismo, já que ele pode ou não depender de um conjunto de parâmetros.

$$A_2^+ A_2^- = A_1^- A_1^+ + E_0^{(1)} - E_0^{(2)}, \quad (4.25)$$

$$-\frac{d}{dx}W_2(x) + W_2(x)^2 + E_0^{(2)} = -\frac{d}{dx}W_1(x) + W_1(x)^2 + E_0^{(1)}.$$

Simplificando a expressão acima,

$$-\frac{d}{dx}W_2(x) + W_2(x)^2 + E_0^{(2)} = V_1(x), \quad (4.26)$$

onde $V_1(x)$ é o potencial modificado pelo companheiro supersimétrico de H_1 [31–34]. Analogamente ao membro anterior, o autovalor $E_0^{(2)}$ é facilmente determinado ao encontrar o segundo superpotencial e esse nível de energia se relaciona com o primeiro membro da seguinte maneira:

$$E_0^{(2)} = E_1^{(1)}, \quad (4.27)$$

ou seja, o nível de energia do estado fundamental do segundo hamiltoniano corresponde ao primeiro estado excitado do primeiro hamiltoniano [31–34]. A função de onda do estado fundamental do segundo membro da hierarquia segue a mesma forma matemática mostrado na equação (4.21), porém agora com $W_2(x)$ e ainda, a menos de constante de normalização [31–34],

$$\psi_0^{(2)}(x) \propto \exp \left[- \int W_2(x) dx \right]. \quad (4.28)$$

O companheiro supersimétrico de H_2 é construído da mesma forma que H_{1+} , entretanto, agora com a inversão dos operadores A_2^+ e A_2^- , que por sua vez está relacionado com a construção de H_3 [31–34]. Dessa forma, o formalismo descrito acima pode ser repetido n vezes, apenas seguindo a condição de que os próximos hamiltonianos possam ser fatorados pelos operadores bosônicos, tornando-se, como o nome já diz, uma hierarquia de hamiltonianos (ou superfamília) cujos membros estão relacionados pela supersimetria [31–34].

Devemos ficar atentos para o fato de que conforme a hierarquia aumenta, os espectros de energia dos hamiltonianos são deslocados, ou seja, o nível mais baixo de energia de um membro da hierarquia corresponde ao primeiro estado excitado do hamiltoniano do anterior, como mostrado na Figura 4.1 [31–34].

Fonte: Figura elaborada pelo Autor.

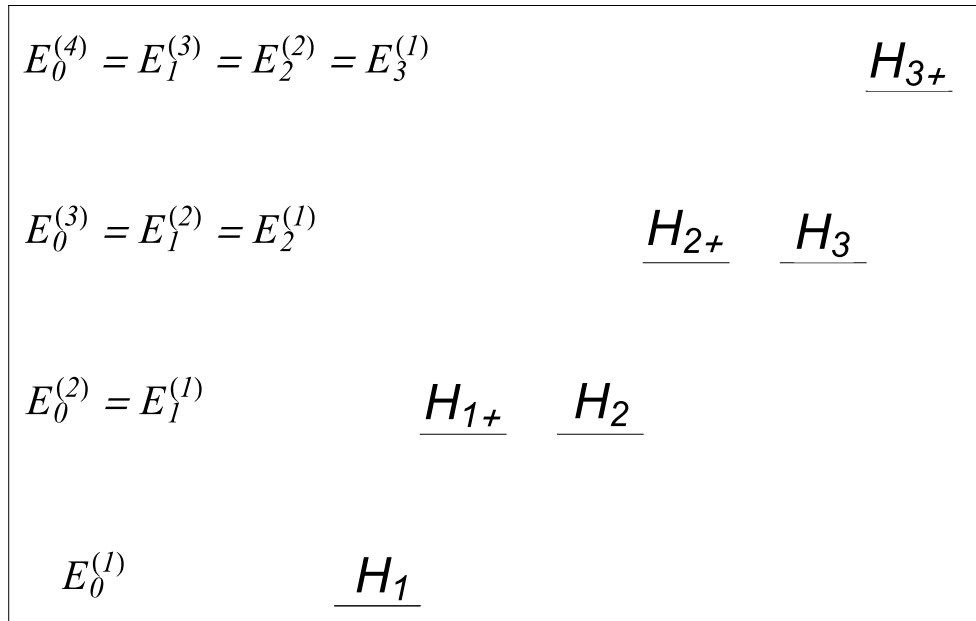


Figura 4.1: Representação visual da hierarquia de hamiltonianos e seu deslocamento de energia. Os degraus representam a construção da superfamília, onde cada membro está relacionado entre si pelo seu companheiro supersimétrico. O terceiro hamiltoniano, H_3 está relacionado com H_2 por meio de H_{2+} . O segundo hamiltoniano está relacionado com H_1 por meio de H_{1+} , e H_1 está relacionado diretamente com H_0 .

4.1.1 Generalização dos Autovalores e Autofunções

Como os hamiltonianos estão relacionados pela supersimetria, é natural que as funções de onda e os níveis de energia de cada hamiltoniano estejam de alguma forma correlacionadas [31–34]. A hierarquia permite obter os autovalores e autofunções do estado fundamental para cada membro, porém o interesse está na solução do potencial original, que por sua vez está linkado com H_1 [31–34]. Dessa maneira, é conveniente escrever os níveis de energia e as funções de onda em termos do primeiro membro.

Abaixo contém uma sequência de expressões que generalizam os autovalores.

$$\begin{aligned}
 \psi_0^{(1)}(x) &= \psi_0^{(1)}(x), \\
 \psi_1^{(1)}(x) &\propto A_1^+ \psi_0^{(2)}(x), \\
 \psi_2^{(1)}(x) &\propto A_1^+ A_2^+ \psi_0^{(3)}(x), \\
 \psi_3^{(1)}(x) &\propto A_1^+ A_2^+ A_3^+ \psi_0^{(4)}(x), \\
 &\vdots \\
 \psi_n^{(1)}(x) &\propto A_1^+ A_2^+ A_3^+ \dots A_n^+ \psi_0^{(n+1)}(x),
 \end{aligned} \tag{4.29}$$

onde,

$$\psi_0^{(m)}(x) \propto \exp \left[- \int W_m(x) dx \right], \tag{4.30}$$

com $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ e $m = n + 1$

A energia também pode ser generalizada em termos do primeiro hamiltoniano da seguinte maneira,

$$E_n^{(1)} = E_0^{(n+1)}. \tag{4.31}$$

Assim, a supersimetria permite encontrar a solução do potencial original através das relações entre os estados fundamentais de cada membro [31–34]. É interessante comentar que há uma classe de potenciais que possuem uma invariância na sua forma funcional, isto é, possui uma propriedade chamada de *Shape Invariance*, se a diferença entre os hamiltonianos H e H_+ depender apenas de constantes [31, 35].

Capítulo 5

Ortogonalização de Gram-Schmidt

A orthogonalização via método de Gram-Schmidt é um processo matemático utilizado para transformar uma base de um espaço vetorial em uma base ortonormal. Ela consiste em sucessivamente calcular funções ortogonais a partir de uma função inicial. Em geral, essa técnica força a orthogonalização de funções ou vetores em um intervalo arbitrário, podendo ou não depender de um peso também arbitrário, onde a n -ésima função $\varphi_n(x)$ é igual a outra função $f_n(x)$ somado a uma combinação linear da função $\psi(x)$ anterior [38]. Iniciando com $n = 0$, a função $\varphi_0(x)$ é:

$$\varphi_0(x) = f_0(x), \quad (5.1)$$

como não há nenhuma função $\psi_0(x)$ inicialmente, o primeiro termo da orthogonalização é $\varphi_0(x)$ [38]. Com a normalização, a equação acima se torna

$$\psi_0(x) = \frac{\varphi_0(x)}{[\int \varphi_0^2(x)w(x)dx]^{1/2}}, \quad (5.2)$$

sendo $w(x)$ a função peso [38]. Tomando $n = 1$,

$$\varphi_1(x) = f_1(x) + \alpha_{1,0}\psi_0(x), \quad (5.3)$$

é necessário determinar o valor da constante $\alpha_{1,0}$, para isso, multiplica-se ambos os lados da equação acima por $\psi_0(x)w(x)$ afim de explorar as propriedades de funções ortogonais: $\langle \varphi_j | \psi_j \rangle = 0$ e $\langle \psi_j | \psi_j \rangle = 1$ [29, 38, 39]. A seguir, a integração ocorre da seguinte forma:

$$\int_a^b \varphi_1(x)\psi_0(x)w(x)dx = \int_a^b f_1(x)\psi_0(x)w(x)dx + \alpha_{1,0} \int_a^b \psi_0^2(x)w(x)dx = 0. \quad (5.4)$$

Contanto que $\psi_0(x)$ esteja normalizada, a constante $\alpha_{1,0}$ se resume a:

$$\alpha_{1,0} = - \int_a^b f_1(x) \psi_0(x) w(x) dx. \quad (5.5)$$

A função $\varphi_1(x)$ é normalizável da mesma maneira que $\varphi_0(x)$.

$$\psi_1(x) = \frac{\varphi_1(x)}{[\int \varphi_1^2(x) w(x) dx]^{1/2}}. \quad (5.6)$$

E para uma última construção antes da generalização, com $n = 2$, tem-se:

$$\varphi_2(x) = f_2(x) + \alpha_{2,0} \psi_0(x) + \alpha_{2,1} \psi_1(x), \quad (5.7)$$

sendo

$$\alpha_{2,0} = - \int_a^b f_2(x) \psi_0(x) w(x) dx, \quad (5.8)$$

e

$$\alpha_{2,1} = - \int_a^b f_2(x) \psi_1(x) w(x) dx. \quad (5.9)$$

Por fim, $\psi_2(x)$ é:

$$\psi_2(x) = \frac{\varphi_2(x)}{[\int \varphi_2^2(x) w(x) dx]^{1/2}}. \quad (5.10)$$

Logo, é possível construir n funções onde todas são ortogonais entre si, bastando apenas um *ansatz* na função $f(x)$ inicial [38]. E por fim, a generalização da n -ésima função é:

$$\psi_n(x) = N_n \left[f_n(x) - \sum_{i=0}^{n-1} \alpha_{n,i} \psi_i(x) \right], \quad (5.11)$$

onde N_n é a constante de normalização e $\alpha_{n,i}$ é

$$\alpha_{n,i} = \int_a^b f_n(x) \psi_i(x) w(x) dx. \quad (5.12)$$

Dessa maneira, é possível construir um conjunto de n funções ortogonais entre si. Contudo, é interessante salientar que as funções $\psi_n(x)$ não são únicas [38]. Existe infinitas possibilidades de conjuntos ortogonais para valores arbitrários de intervalo de integração e função densidade [38].

Capítulo 6

Método Variacional

Existem duas classes de potenciais quânticos que quando são resolvidas pela equação de Schrödinger, são chamadas de não-solúveis/insolúveis ou parcialmente solúveis [31, 40]. Para um potencial dito insolúvel, não é possível determinar a solução para o sistema que ele representa, em outras palavras, não é possível determinar suas autofunções e autovalores [31, 40]. O mesmo acontece para os parcialmente solúveis, porém nesse caso apenas uma parte do espectro de energia e funções de onda são resolvíveis analiticamente [31, 40]. Por esse motivo, existem formalismos matemáticos para obter as funções de onda e os valores de energia de forma aproximada [31, 40]. O método aproximativo descrito aqui é chamado de método variacional [31, 40].

Seja $\psi(x)$ uma função quadraticamente integrável e bem comportada, que pode ser definida como um espaço de funções da seguinte forma,

$$\psi(x) = \sum_i c_i u_i(x), \quad (6.1)$$

onde $u_i(x)$ são as autofunções de energia [31, 40].

É necessário conhecer a probabilidade de $\psi(x)$ em um dado espaço, para isso:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi^*(x) \psi(x) dx = \int_{-\infty}^{\infty} \left(\sum_i c_i^* u_i^*(x) \sum_j c_j u_j(x) \right) dx = 1, \quad (6.2)$$

e então, simplificando a equação acima, obtém-se,

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi^*(x) \psi(x) dx = \sum_i \sum_j c_i^* c_j \delta_{ij}, \quad (6.3)$$

onde a delta de Kronecker, δ_{ij} , é escrita como:

$$\delta_{ij} = \int_{-\infty}^{\infty} u_i^*(x) u_j(x) dx, \quad (6.4)$$

e vale,

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j. \end{cases} \quad (6.5)$$

Dessa maneira

$$\int \psi^*(x) \psi(x) dx = \sum_i \sum_j c_i^* c_j \delta_{ij} = \sum_i |c_i|^2. \quad (6.6)$$

O valor médio do operador hamiltoniano é:

$$\begin{aligned} \langle H \rangle &= \int \psi^*(x) H \psi(x) dx = \int \left(\sum_i c_i^* u_i^*(x) H \sum_j c_j u_j(x) \right) dx = \\ &= \sum_i \sum_j c_i^* c_j \int u_i^*(x) H u_j(x) dx, \end{aligned} \quad (6.7)$$

como é válido $H u_i = E u_i$ e as autofunções de energia são ortonormais, a equação (6.7) se torna:

$$\langle H \rangle = \sum_i \sum_j E c_i^* c_j \delta_{ij} = \sum_i E |c_i|^2. \quad (6.8)$$

Se E for substituída pela energia do estado fundamental, o sinal de igualdade é substituída por um sinal de desigualdade [31, 40],

$$\langle H \rangle \geq \sum_i E_0 |c_i|^2.$$

Como a parcela $\sum_i |c_i|^2$ representa a somatória dos pesos e, portanto, tendo um valor igual a 1, a energia média passa a ser dada por:

$$\langle H \rangle \geq E_0. \quad (6.9)$$

Rescrevendo a equação (6.9) junto com a normalização, obtém-se

$$E_0 \leq \frac{\int \psi_\mu^*(x) H \psi_\mu(x) dx}{\int \psi_\mu^*(x) \psi_\mu(x) dx}, \quad (6.10)$$

sendo que a função $\psi_\mu(x)$ é dependente de uma constante chamada de parâmetro variacional e, quanto mais próxima a função teste está da função real, mais próximo do sinal de igualdade a energia do estado fundamental estará [31, 40].

Com a minimização da energia variacional em relação aos parâmetros o valor é refinado e se torna mais fiel a original [31, 40]. Dessa forma:

$$\frac{\partial E_0(\mu_i)}{\partial \mu_i} = 0, \quad (6.11)$$

onde μ_i representa todos parâmetros variacionais utilizado para descrever a função teste e $i = 0, 1, 2, 3, \dots$

Os métodos aproximativos também são aplicáveis em problemas de duas ou três coordenadas [31, 40]. Há apenas a necessidade de alterar o elemento infinitesimal para calcular a probabilidade e fazer a minimização [31, 40]. Se for um problema em duas coordenadas, usa-se o elemento infinitesimal de área e para três coordenadas, usa-se o elemento infinitesimal de volume [31, 40].

6.1 Aplicação na Hierarquia de Hamiltonianos

Com a utilização da superálgebra é possível determinar a função de onda do estado fundamental para o potencial em questão a partir da equação (4.21), podendo então utilizar essa função como teste para o método variacional [31].

Quanto mais próximo o hamiltoniano aproximado for do hamiltoniano original, melhores são os resultados variacionais [31, 40]. A aplicação do método começa com a obtenção da função de onda do estado fundamental. Com $\psi_0^{(1)}(x)$ a equação (6.10) se torna,

$$E_0^{(1)} \leq \frac{\int \psi_0^{(1)}(x, \mu_n) (H_0) \psi_0^{(1)}(x, \mu_n) dx}{\int \psi_0^{(1)}(x, \mu_n) \psi_0^{(1)}(x, \mu_n) dx}. \quad (6.12)$$

O índice i se torna n na equação (6.12), a fim de fixar uma notação comum que é utilizada nas próximas seções e por representar, na literatura, o número de estados.

Repare que o Hamiltoniano utilizado na equação acima é referente ao potencial original. Ao obter o valor de $E_0^{(1)}$, minimiza-se em relação a cada parâmetro variacional, utilizando a expressão (6.11),

$$\frac{\partial E_0^{(1)}(\mu_n)}{\partial \mu_n} = 0, \quad (6.13)$$

A partir da construção da hierarquia, obtém-se os demais superpotenciais e consequentemente as funções de onda do estado fundamental para cada membro. Assim, o processo descrito pode ser repetido para n hamiltonianos, de forma que a generalização se torna:

$$E_0^{(m)} \leq \frac{\int \psi_0^{(m)}(x, \mu_n) (H_{n+}) \psi_0^{(m)}(x, \mu_n) dx}{\int \psi_0^{(m)}(x, \mu_n) \psi_0^{(m)}(x, \mu_n) dx}, \quad (6.14)$$

e

$$\frac{\partial E_0^{(m)}(\mu_n)}{\partial \mu_n} = 0, \quad (6.15)$$

com $n = 0, 1, 2, \dots$; e $m = n + 1$.

6.2 Aplicação na Ortogonalização de Gram-Schmidt e Fatorização

Aproveitando o formalismo mostrado no capítulo 4 e tomando $w(x) = 1$, podemos usar a equação (4.21) como teste para a função que queremos ortogonalizar [41]. Para isso, a equação (5.11) com $f_n(x) = \exp[-\int W_1(x, \mu_n) dx] p_n(x)$, a menos de normalização, é

$$\psi_n(x) = \exp\left[-\int W_1(x, \mu_n) dx\right] p_n(x) - \sum_{i=0}^{n-1} \alpha_{n,i} \psi_i(x), \quad (6.16)$$

sendo $p_n(x)$ um polinômio ortogonal qualquer, como por exemplo os polinômios de Hermite, Legendre ou os que são usados nesse trabalho, os polinômios de Laguerre $L_n(x)$ [38, 41].

É importante focar a atenção sobre a forma de $\psi_n(x)$ na equação (6.16). Nela, observa-se que é necessário apenas $W_1(x, \mu_n)$ para construir as funções ortogonais [41–43]. Note, mais uma vez, que μ_n representa n parâmetros possíveis. Isso se deve ao fato de que queremos construir funções em relação ao *ansatz* inicial. Sendo assim, a mudança de $W_1(x, \mu_n)$ ocorre sempre pela mudança na constante variacional. E mesmo sendo uma função teste oriunda da equação (4.21), a qual representa o estado fundamental, ela se torna concordante para representar os demais estados, por conta de suas adequadas constantes e pela ortogonalização criada por $\alpha_{n,i}$ [41–43].

A constante $\alpha_{n,i}$ pode ser escrita juntamente com a normalização:

$$\alpha_{n,i} = \frac{\int_a^b \exp[-\int W_1(x, \mu_n) dx] p_n(x) \psi_i(x) dx}{\int_a^b \psi_i(x) \psi_i(x) dx}. \quad (6.17)$$

É importante ressaltar que, como já comentado, é $\alpha_{n,i}$ que gera a ortogonalidade entre as funções teste. Entretanto, apenas essa constante não garante que a autofunção descreverá corretamente o estado em questão [41]. Por isso, vale salientar que o grau de $p_n(x)$ deve seguir justamente o número do estado n , para assegurar o número correto de nós presentes nas autofunções e, assim, certificar que a função gerada representa realmente o estado que estamos estudando [41, 44, 45].

Para a OGS, a aplicação do método variacional é simplificada pelo fato de que não há a troca do hamiltoniano a ser integrado, como no caso da HH. Dessa maneira, basta utilizar a expressão (6.10), como mostrado a baixo

$$E_n \leq \frac{\int \psi_n(x, \mu_n) H_0 \psi_n(x, \mu_n) dx}{\int \psi_n(x, \mu_n) \psi_n(x, \mu_n) dx}, \quad (6.18)$$

e a minimização sendo:

$$\frac{\partial E_n(\mu_n)}{\partial \mu_n} = 0, \quad (6.19)$$

com $n = 0, 1, 2, \dots$

Então, se iniciarmos o processo em $n = 0$, o superpotencial é $W_1(x, \mu_0)$. Com μ_0 determinado pela minimização, podemos fixar a constante no cálculo do próximo estado, ou seja, em $n = 1$, o superpotencial é $W_1(x, \mu_1)$ com μ_1 variando e μ_0 fixo, e assim por diante. Outras discussões sobre essa metodologia podem ser vistas em [41–43].

Capítulo 7

Potencial Biestável Assimétrico

Inicialmente, com a finalidade de fixar a aplicação das metodologias descritas nas seções anteriores, foi escolhido o potencial estudado em [6], dado por

$$V(x) = \zeta_0 x^4 + \beta_0 x^3 + \gamma_0 x^2, \quad (7.1)$$

onde $V(x)$ é chamado de potencial original e é representado visualmente pela Figura 7.1 [28]. A constante γ_0 altera a profundidade do poço a esquerda da origem e a constante β_0 acentua o crescimento dos mínimos dependendo se seu valor for positivo ou negativo.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

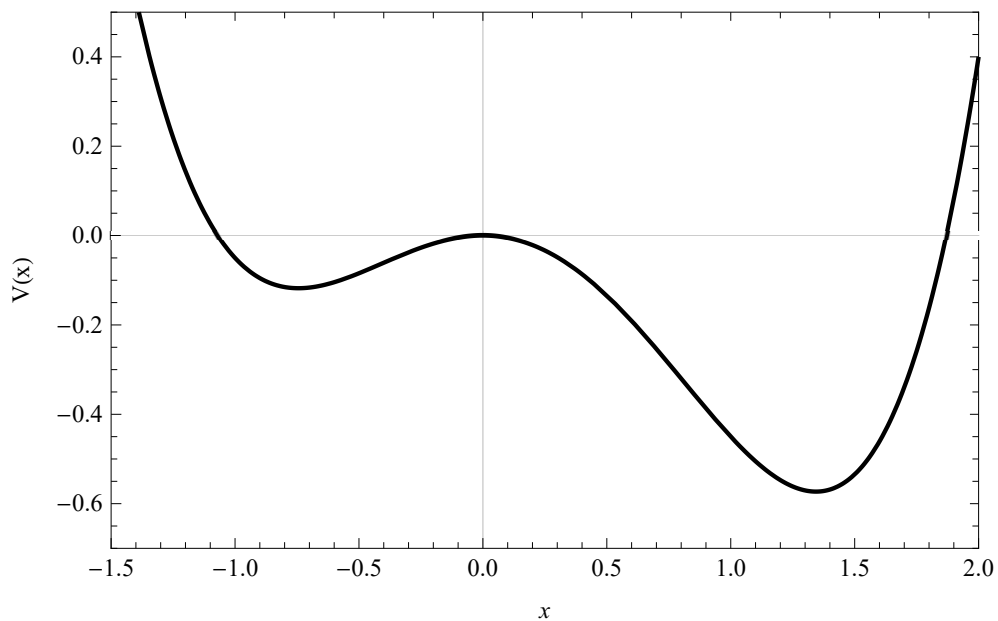


Figura 7.1: Curva do potencial original versus coordenada espacial x , com $\zeta_0 = 0,25$, $\beta_0 = -0,2$ e $\gamma_0 = -0,5$.

O potencial efetivo da referência [6] difere do potencial mostrado na equação (3.62) apenas por uma constante. A construção matemática de ambos é exatamente igual, porém, como queremos comparar metodologias, nessa primeira seção é utilizado o potencial efetivo da citação, sendo ele:

$$V_{ef}(x) = \eta_0^2 \left[4\zeta_0^2 x^6 + 6\zeta_0\beta_0 x^5 + \left(4\zeta_0\gamma_0 + \frac{9\beta_0^2}{4} \right) x^4 + 3\beta_0\gamma_0 x^3 + \left(\gamma_0^2 - \frac{6\zeta_0}{\eta_0} \right) x^2 + \right. \\ \left. - \frac{3\beta_0}{\eta_0} x - \frac{\gamma_0}{\eta_0} \right], \quad (7.2)$$

e representado graficamente pela Figura 7.2.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

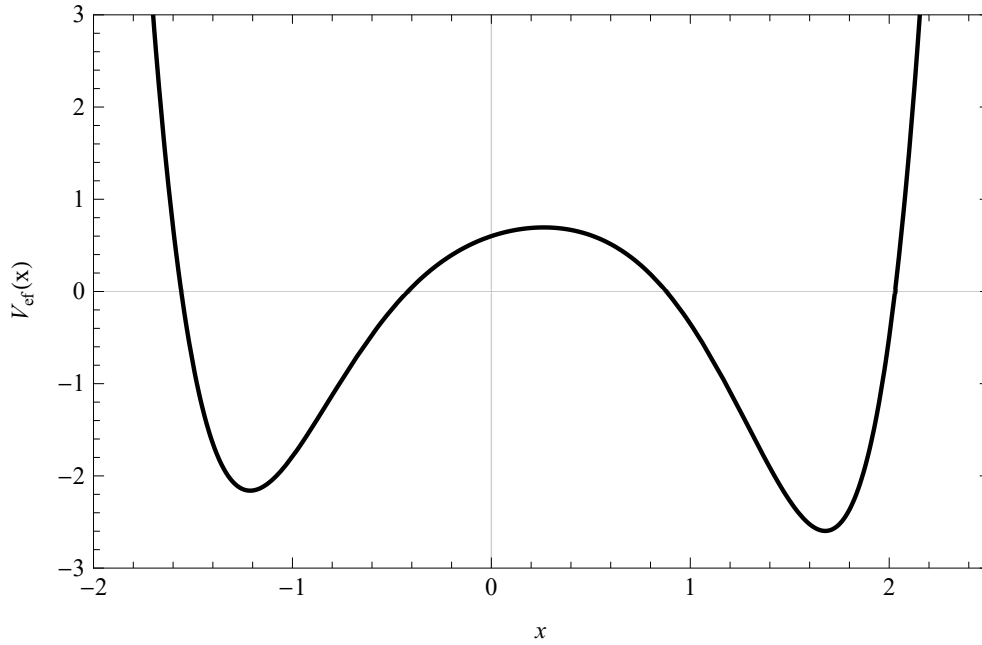


Figura 7.2: Curva do potencial efetivo proveniente da referência [6] versus a coordenada espacial x , com $\zeta_0 = 0,25$, $\beta_0 = -0,2$, $\gamma_0 = -0,5$ e $\eta_0 = 1,2$.

Esse potencial contém solução analítica apenas para o estado fundamental, por isso há a necessidade de métodos aproximativos juntamente com cálculos numéricos para determinar os autovalores e as autofunções para os demais estados [6]. A equação tipo-Schrödinger resolvida é:

$$-\frac{d^2}{dx^2}\psi_n(x) + V_{ef}(x)\psi_n(x) = E_n\psi_n(x). \quad (7.3)$$

O autovalor que compõe a EFP foi escrito como Λ_l até aqui. Porém, para que haja

uma compatibilidade com o formalismo da HH, iremos usar E_n como notação para o autovalor. A partir desse ponto, o capítulo é dividido em dois subtópicos para que seja possível desenvolver a aplicação das duas metodologias.

7.1 Autofunções e Autovalores Obtidos por Hierarquia de Hamiltonianos para $V_{ef}(x)$

Dado o potencial efetivo mostrado na equação (7.2), o hamiltoniano original é:

$$H_0 = -\frac{d^2}{dx^2} + \eta_0^2 \left[4\zeta_0^2 x^6 + 6\zeta_0\beta_0 x^5 + \left(4\zeta_0\gamma_0 + \frac{9\beta_0^2}{4} \right) x^4 + 3\beta_0\gamma_0 x^3 + \left(\gamma_0^2 - \frac{6\zeta_0}{\eta_0} \right) x^2 + -\frac{3\beta_0}{\eta_0} x - \frac{\gamma_0}{\eta_0} \right], \quad (7.4)$$

e seguindo o formalismo mostrado no capítulo 4, temos a seguinte relação:

$$H_1 = H_0 - E_0^{(1)}. \quad (7.5)$$

O primeiro membro da hierarquia H_1 é fatorado como se segue:

$$-\frac{d}{dx}W_1(x) + W_1(x)^2 + E_0^{(1)} = V_{ef}(x) = V_0(x). \quad (7.6)$$

A expressão acima é a equação de Riccati para o potencial efetivo e um superpotencial que satisfaça a igualdade é escrita como

$$W_1(x) = \eta_0 \left(2\zeta_0 x^3 + \frac{3}{2}\beta_0 x^2 + \gamma_0 x \right), \quad (7.7)$$

resultando em,

$$V_{ef}(x) = -\frac{d}{dx} \left[\eta_0 \left(2\zeta_0 x^3 + \frac{3}{2}\beta_0 x^2 + \gamma_0 x \right) \right] + \left[\eta_0 \left(2\zeta_0 x^3 + \frac{3}{2}\beta_0 x^2 + \gamma_0 x \right) \right]^2 + E_0^{(1)}. \quad (7.8)$$

Como comentado na subseção (3.3.4), o autovalor do estado fundamental para o potencial efetivo de Fokker-Planck é sempre nulo e analítico [7, 8, 30].

$$E_0^{(1)} = 0. \quad (7.9)$$

Com base no superpotencial $W_1(x)$ e na equação (4.30), a autofunção para o estado fundamental é:

$$\psi_0^{(1)}(x) = N_0 \exp \left[-\frac{\eta_0}{2} (\zeta_0 x^4 + \beta_0 x^3 + \gamma_0 x^2) \right], \quad (7.10)$$

onde $\zeta_0 = 0,25$, $\beta_0 = -0,2$, $\gamma_0 = -0,5$, $\eta_0 = 1,2$ e a constante N_0 pode ser obtida ao aplicar a condição de normalização sobre a função acima [6]. A hierarquia avança ao construir os companheiros supersimétricos de cada hamiltoniano [31, 36]. Para H_1 , o companheiro H_{1+} é dado pela equação (4.22) e com essa expressão podemos compor o segundo membro e seu companheiro, sendo eles H_2 e H_{2+} , respectivamente. A segunda equação de Riccati gerada pela fatoração do segundo membro é escrita como:

$$-\frac{d}{dx}W_2(x) + W_2(x)^2 + E_0^{(2)} = \frac{d}{dx}W_1(x) + W_1(x)^2 + E_0^{(1)}. \quad (7.11)$$

Entretanto, não é possível determinar a solução exata para a equação acima, então é sugerido um superpotencial aproximado [6], do tipo:

$$W_2(x) = \zeta_1 x^3 + \beta_1 x^2 + \gamma_1 x + \eta_1. \quad (7.12)$$

A autofunção para o primeiro estado excitado é dado pela mesma aplicação da equação (4.30). E seguindo a generalização das autofunções mostrada no formalismo do capítulo 4, é trivial a aplicação do operador A_1^+ em $\psi_0^{(2)}(x)$ para obter $\psi_1^{(1)}(x)$,

$$\psi_0^{(2)}(x) = N_1 \exp \left[-\zeta_1 \frac{x^4}{4} - \beta_1 \frac{x^3}{3} - \gamma_1 \frac{x^2}{2} - \eta_1 x \right]. \quad (7.13)$$

N_1 é a segunda constante de normalização, podendo ser obtida da mesma forma que N_0 . Como já citado, $V_{ef}(x)$ contém solução analítica apenas para o estado fundamental, por isso é uma boa hora de introduzir o método aproximativo e obter $E_0^{(2)}$.

$$E_0^{(2)} = E_1^{(1)} \leq \frac{\int \psi_0^{(2)}(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) (H_{1+}) \psi_0^{(2)}(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) dx}{\int \psi_0^{(2)}(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) \psi_0^{(2)}(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) dx}. \quad (7.14)$$

Podemos refinar $E_1^{(1)}$ com a minimização dada em (6.15),

$$\frac{\partial E_0^{(2)}(\zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1)}{\partial(\zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1)} = 0. \quad (7.15)$$

A partir da construção da superálgebra feita nesse trabalho, nota-se que há uma semelhança na forma matemática do superpotencial aproximado, o que facilita na obtenção de uma nova função para cada equação de Riccati [6]. A forma generalizada para o m -ésimo $W(x)$ é:

$$W_{(m+1)}(x) = \zeta_{(n+1)}x^3 + \beta_{(n+1)}x^2 + \gamma_{(n+1)}x + \eta_{(n+1)}, \quad (7.16)$$

com $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ e $m = n + 1$. A partir da generalização, podemos reproduzir o método aproximativo para os demais estados. As autofunções normalizadas de cada membro, ver Tabela 7.2, são utilizadas como funções testes no método variacional para obtenção dos autovalores. Os parâmetros minimizados e os autovalores obtidos para o caso estudado estão apresentados na Tabela 7.1.

Tabela 7.1: Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{ef}(x)$ obtido a partir da hierarquia de hamiltonianos através do método variacional.

n	ζ_n	β_n	γ_n	η_n	$E_n^{(1)}$
0	0,25	-0,2	-0,5	1,2	0
1	0,193255	-0,156016	1,34712	-0,241961	0,764998
2	0,264546	-0,195785	1,73367	-0,340052	3,73818
3	0,264383	-0,146349	2,04258	-0,449201	7,49855
4	0,234874	-0,131665	2,37792	-0,501323	11,8703
5	0,215045	-0,121366	2,6451	-0,545661	16,8469

Com os dados apresentados nas Tabelas 7.1 e 7.2, a aplicação da solução da EFP (3.67) se torna a última etapa. A Figura 7.3 refere-se a evolução temporal de $P(x, t)$ nos tempos $t_1 = 0, 8$, $t_2 = 2$, $t_3 = 5$ e $t_4 = 9$. O valor de $x_0 \approx -1,2$ foi adotado olhando para o mínimo esquerdo do potencial efetivo, Figura 7.2, como sendo o ponto inicial para a evolução do modelo.

Na Figura 7.3 observamos que com a progressão do sistema, a transição de estados se projeta no mínimo a direita da origem do potencial efetivo (segundo mínimo ou segundo poço), Figura 7.2, pelo fato de que as curvas de probabilidade em t_3 e t_4 tem um maior pico a direita da origem, em outras palavras, a probabilidade de encontrar o sistema no segundo mínimo é maior para tempos grandes. Além disso, ao atingir um certo valor para o tempo ($t_4 \approx 9$), as curvas de probabilidade se encontram uma sobre a outra, podendo então ser considerada estacionária e isso corrobora com a teoria mostrada no capítulo 3, onde está escrito que em tempos $t \rightarrow \infty$ o sistema se torna estacionário [7, 8, 30]. Concluindo então que, com a evolução temporal do sistema,

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

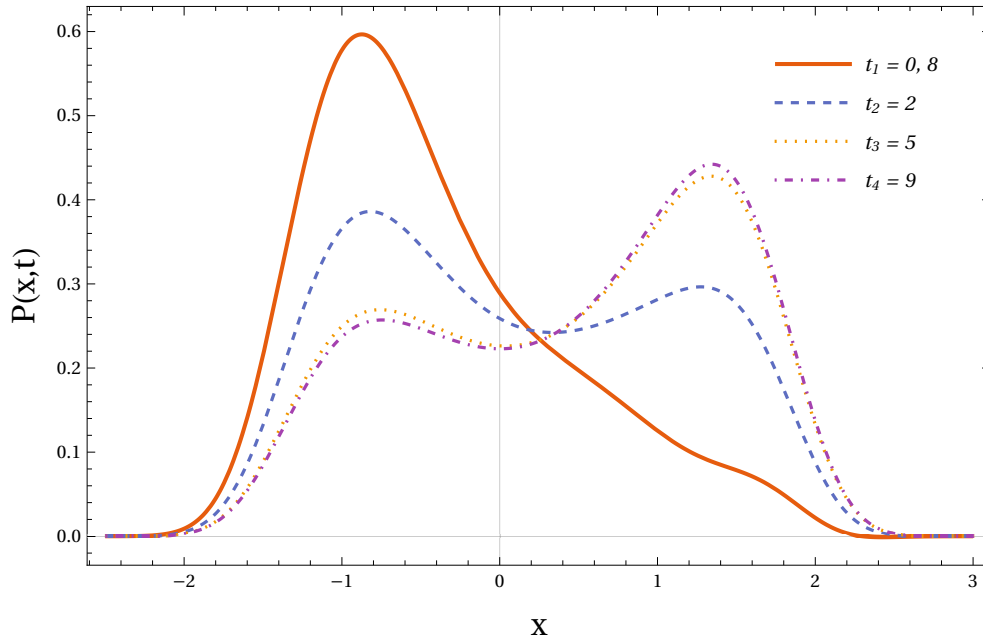


Figura 7.3: Curvas de $P(x,t)$ versus x para quatro valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da hierarquia de hamiltonianos, utilizando $V_{ef}(x)$.

$P(x,t)$ tende a se encontrar no segundo poço.

É observado que existe um valor de tempo t em que valores acima desse limite não afetam significativamente a velocidade e a probabilidade de encontrar o sistema no segundo mínimo. Vale ressaltar que, para tempos pequenos, os estados de maiores ordens possuem uma dominância sobre os estados de menores ordens, uma vez que a curva em t_1 apresenta seu pico à esquerda da origem, indicando a influência de outros estados na dinâmica. Como a parte temporal da solução da EFP é uma exponencial decrescente e o autovalor do estado fundamental é nulo, sua contribuição é menor e, portanto, não prevalece sobre as demais funções para tempos pequenos. À medida que t aumenta, a parte temporal da solução tende a zero e os efeitos dos demais estados vão desaparecendo, sobrando apenas a dominância do estado fundamental.

Também é importante discutir que nesse sistema em questão, valores de $t < 0,8$ apresentam curvas com probabilidades negativas, a partir disso, podemos estipular um limite inferior para o tempo de transição visto que não estamos interessados em curvas negativas.

É evidente que a construção de $P(x,t)$ é feita utilizando apenas seis funções ($n = 5$), conforme demonstrado na Tabela 7.2. Essa restrição no número de estados decorre do critério de truncamento da série, no qual a inclusão de mais autofunções não

Tabela 7.2: Autofunções normalizadas do potencial efetivo V_{ef} , proveniente da hierarquia de hamiltonianos.

$$\psi_0^{(1)}(x) = 0,471924 \, e^{-0,15x^4 + 0,12x^3 + 0,3x^2}$$

$$\psi_1^{(1)}(x) = e^{x(0,241961 - 0,67356x + 0,0520053x^2 - 0,0483138x^3)} (-0,22131 + 0,683446x - 0,471974x^2 + 0,725551x^3)$$

$$\psi_2^{(1)}(x) = e^{x(0,34 - 0,866835x + 0,0652617x^2 - 0,0661365x^3)} (-0,725259 - 0,252496x + 0,644666x^2 - 0,696827x^3 + 0,849819x^4 - 0,140524x^5 + 0,0995692x^6)$$

$$\psi_3^{(1)}(x) = e^{x(0,449201 - 1,02129x + 0,048783x^2 - 0,0660958x^3)} (0,389629 - 1,67201x - 0,0751569x^2 + 0,210021x^3 - 0,921253x^4 + 1,00145x^5 - 0,323065x^6 + 0,234495x^7 - 0,0255033x^8 + 0,01347x^9)$$

$$\psi_4^{(1)}(x) = e^{x(0,501323 - 1,18896x + 0,0438883x^2 - 0,0587185x^3)} (0,506753 + 1,26131x - 2,90098x^2 + 0,613665x^3 - 0,51835x^4 - 1,00954x^5 + 1,02049x^6 - 0,502272x^7 + 0,344922x^8 - 0,0699101x^9 + 0,0361072x^{10} - 0,00295649x^{11} + 0,00119533x^{12})$$

$$\psi_5^{(1)}(x) = e^{x(0,545661 - 1,32255x + 0,0404553x^2 - 0,0537613x^3)} (-0,506817 + 2,00398x + 2,30344x^2 - 3,92435x^3 + 1,87934x^4 - 1,59352x^5 + -0,776539x^6 + 0,830626x^7 - 0,6173x^8 + 0,410473x^9 - 0,119718x^{10} + 0,0604876x^{11} - 0,00916499x^{12} + 0,00368859x^{13} + -0,000244315x^{14} + 0,0000800496x^{15})$$

afeta a comparação das curvas de distribuição de probabilidade quando consideramos o tempo $t_1 = 0,8$ (lembrando que para tempos grandes, a dominância é definida pelos estados de menor ordem, até que reste apenas a dominância do estado fundamental. Portanto, a adição de mais estados torna-se ainda menos relevante). A única modificação que ocorre ao adicionar mais estados é a capacidade de alcançar limites inferiores menores para o tempo. Além disso, a quantidade de autofunções necessárias para esse problema também é um fator relevante, sendo que $n = 5$ é um número aceitável de estados para a modelagem.

7.2 Autofunções e Autovalores Obtidos pela Ortogonalização de Gram-Schmidt para $V_{ef}(x)$

Iniciaremos esta seção tomando a autofunção mostrado em (7.10) como o *ansatz* inicial para a criação da combinação linear, de acordo com a expressão (6.16). Lembrando que o potencial efetivo é o mesmo mostrado em (7.2), portanto, o hamiltoniano original é $H_0 = -\frac{d^2}{dx^2} + V_{ef}(x)$. Para $n = 0$, a função $f_0(x)$ é

$$f_0(x) \propto \exp \left[-\frac{\eta_0}{2} (\zeta_0 x^4 + \beta_0 x^3 + \gamma_0 x^2) \right] L_0(x), \quad (7.17)$$

onde $L_0(x) = 1$ é o primeiro polinômio de Laguerre. Esse polinômio foi escolhido pelo motivo de que sua paridade não é bem definida, consequentemente é uma boa função guia para o potencial efetivo assimétrico presente nesse trabalho. Seguindo a igualdade $\varphi_0(x) = f_0(x)$, podemos gerar a primeira autofunção, como mostrado abaixo

$$\psi_0(x) = N_0 \exp \left[-\frac{\eta_0}{2} (\zeta_0 x^4 + \beta_0 x^3 + \gamma_0 x^2) \right], \quad (7.18)$$

e igualmente a hierarquia de hamiltonianos, as constantes valem $\zeta_0 = 0,25$, $\beta_0 = -0,2$, $\gamma_0 = -0,5$, $\eta_0 = 1,2$ e N_0 pode ser obtida a partir da normalização da equação (7.18). Com a aplicação do método variacional aliado ao cálculo numérico, obtém-se um autovalor nulo para o estado fundamental, o que é condizente com a HH, além de obter também, os parâmetros variacionais.

$$E_0 \leq \frac{\int \psi_0(x, \zeta_0, \beta_0, \gamma_0, \eta_0) H_0 \psi_0(x, \zeta_0, \beta_0, \gamma_0, \eta_0) dx}{\int \psi_0(x, \zeta_0, \beta_0, \gamma_0, \eta_0) \psi_0(x, \zeta_0, \beta_0, \gamma_0, \eta_0) dx}.$$

$$\frac{\partial E_0(\zeta_0, \beta_0, \gamma_0, \eta_0)}{\partial(\zeta_0, \beta_0, \gamma_0, \eta_0)} = 0. \quad (7.19)$$

Agora, tomando $n = 1$, vale a expressão $\varphi_1(x) = f_1(x) + \alpha_{1,0}\psi_0(x)$ mostrada no capítulo 5. O *ansatz* para $f_1(x)$ é

$$f_1(x) \propto \exp \left[-\zeta_1 \frac{x^4}{4} - \beta_1 \frac{x^3}{3} - \gamma_1 \frac{x^2}{2} - \eta_1 x \right] L_1(x), \quad (7.20)$$

com $L_1(x) = 1 - x$, sendo segundo polinômio de Laguerre. A função $\varphi_1(x)$ se torna:

$$\begin{aligned} \varphi_1(x) \propto \exp \left[-\zeta_1 \frac{x^4}{4} - \beta_1 \frac{x^3}{3} - \gamma_1 \frac{x^2}{2} - \eta_1 x \right] L_1(x) + \\ + \alpha_{1,0} \exp \left[-\frac{\eta_0}{2} (\zeta_0 x^4 + \beta_0 x^3 + \gamma_0 x^2) \right], \end{aligned} \quad (7.21)$$

com a constante $\alpha_{1,0}$ dado pela equação (5.5)

$$\alpha_{1,0} = - \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left[-\zeta_1 \frac{x^4}{4} - \beta_1 \frac{x^3}{3} - \gamma_1 \frac{x^2}{2} - \eta_1 x \right] L_1(x) \psi_0(x) dx. \quad (7.22)$$

E por fim, a segunda autofunção é:

$$\begin{aligned} \psi_1(x) = N_1 \left[\exp \left[-\zeta_1 \frac{x^4}{4} - \beta_1 \frac{x^3}{3} - \gamma_1 \frac{x^2}{2} - \eta_1 x \right] L_1(x) + \right. \\ \left. + \alpha_{1,0} \exp \left[-\frac{\eta_0}{2} (\zeta_0 x^4 + \beta_0 x^3 + \gamma_0 x^2) \right] \right]. \end{aligned} \quad (7.23)$$

Novamente, N_1 é obtida pela normalização da expressão acima. Com a nova autofunção é possível determinar o autovalor do estado $n = 1$, como mostrado abaixo,

$$E_1 = \frac{\int \psi_1(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) H_0 \psi_1(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) dx}{\int \psi_1(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) \psi_1(x, \zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1) dx} \quad (7.24)$$

$$\frac{\partial E_1(\zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1)}{\partial(\zeta_1, \beta_1, \gamma_1, \eta_1)} = 0. \quad (7.25)$$

Para os demais estados excitados, vale a generalização mostrada no capítulo 5

$$\psi_n(x) = \exp \left[- \int W_1(x, \zeta_n, \beta_n, \gamma_n, \eta_n) dx \right] L_n(x) - \sum_{i=0}^{n-1} \alpha_{n,i} \psi_i(x), \quad (7.26)$$

com $n = 0, 1, 2, 3, \dots$

E da mesma forma que o estado fundamental, aplica-se o método variacional para determinar os demais níveis (6.18), e para refinar o valor, cabe a aplicação da minimização (6.19). As Tabelas 7.3 e 7.4 possuem, respectivamente, os autovalores com seus parâmetros de minimização e as autofunções normalizadas.

Tabela 7.3: Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{ef}(x)$ obtido a partir da ortogonalização de Gram-Schmidt através do método variacional.

n	ζ_n	β_n	γ_n	η_n	E_n
0	0,25	-0,2	-0,5	1,2	0
1	0,499196	-0,33907	-0,013511	0,192145	0,765061
2	0,477994	-0,269557	0,386994	0,392758	3,73227
3	0,462402	-0,234094	0,677274	0,582813	7,22053
4	0,4901536	-0,089508	0,6974297	–	11,474
5	0,556485	-0,126355	1,47345	–	16,3983

É importante comentar que a Tabela 7.3 não apresenta valores para η_4 e η_5 . Esses parâmetros foram omitidos do cálculo numérico a fim de diminuir o custo computacional, porém sem interferência no autovalor em $n = 4$ e 5 .

A Figura 7.4 refere-se a evolução temporal de $P(x, t)$ nos tempos $t_1 = 0, 3$, $t_2 = 2$, $t_3 = 5$ e $t_4 = 9$. O valor de $x_0 \approx -1, 2$ foi novamente adotado olhando para o mínimo esquerdo do potencial efetivo, Figura 7.2, como sendo o ponto inicial para a progressão do sistema.

Na Figura 7.4, o comportamento de $P(x, t)$ é análogo ao comportamento mostrado na Figura 7.3. Em vista disso, é possível observar os mesmos efeitos do tempo sobre as curvas. Em t_1 , a dominância dos estado de maiores ordens fica clara por possuir um pico à esquerda da origem. Com o desenvolvimento do sistema, os picos de probabilidade estacionam no segundo mínimo de $V_{ef}(x)$, e isso é novamente garantido pelas curvas em t_3 e t_4 , as quais possuem o pico à direita da origem. No entanto, apesar da similaridade entre os dados obtidos nos dois formalismos, a aplicação da OGS provoca uma alteração na curva de $P(x, t)$, particularmente no limite inferior de tempo, uma vez que é possível utilizar $t_1 \approx 0, 3$ como tempo inferior sem a ocorrência de curvas negativas, o que difere da abordagem HH.

Para o truncamento do cálculo numérico, foi utilizado apenas seis autofunções ($n = 5$), como pode ser visto na Tabela 7.4. Isso vai de encontro com o que já foi mencionado na seção anterior e deve-se ao fato de que a adição de mais funções à solução da EFP não altera a forma da curva da densidade de probabilidade para $t = 0, 3$.

Tabela 7.4: Autofunções normalizadas do potencial efetivo V_{ef} , proveniente da ortogonalização de Gram-Schmidt.

$\psi_0(x) = 0, 471924 e^{-0,15x^4+0,12x^3+0,3x^2}$
$\psi_1(x) = -0, 343671 e^{x^2(0,3+0,12x-0,15x^2)} - 0, 575343 e^{x(-0,192145+0,0067555x+0,113023x^2-0,124799x^3)} (-1+x)$
$\psi_2(x) = e^{-0,584903x-0,193497x^2-0,394297x^4} [0, 11548 e^{x(0,584903+0,493497x+0,12x^2+0,244297x^3)} + e^{x(0,392758+0,200253x+0,113023x^2+0,269499x^3)} (-2, 02861 + 2, 02861x) + e^{0,192145x+0,0898523x^3+0,274799x^4} (1, 22577 - 2, 45153x + 0, 612883x^2)]$
$\psi_3(x) = e^{-1,16772x-0,532134x^2-0,509898x^4} [-0, 23828 e^{x(1,16772+0,832134x+0,12x^2+0,359898x^3)} + e^{x(0,975571+0,53889x+0,113023x^2+0,385099x^3)} (3, 22493 - 3, 22493x) + e^{x(0,774958+0,338637x+0,0898523x^2+0,390399x^3)} (-5, 6987 + 11, 3974x - 2, 84935x^2) + e^{x(0,584903+0,193497x+0,0780313x^2+0,394297x^3)} (2, 33206 - 6, 99617x + 3, 49809x^2 - 0, 388676x^3)]$
$\psi_4(x) = e^{-1,16772x-0,880849x^2-0,632436x^4} [-0, 210917 e^{x(1,16772+1,18085x+0,12x^2+0,482436x^3)} + e^{x(0,975571+0,887604x+0,113023x^2+0,507637x^3)} (5, 23138 - 5, 23138x) + e^{x(0,774958+0,687352x+0,0898523x^2+0,512938x^3)} (-10, 7043 + 21, 4086x - 5, 35215x^2) + e^{x(0,584903+0,542212x+0,0780313x^2+0,516836x^3)} (0, 145746 - 0, 437238x + 0, 218619x^2 - 0, 024291x^3) + e^{x(1,16772+0,532134x+0,029836x^2+0,509898x^3)} (5, 06381 - 20, 2552x + 15, 1914x^2 - 3, 37587x^3 + 0, 210992x^4)]$
$\psi_5(x) = e^{-1,16772x-1,61757x^2-0,771558x^4} [-0, 160822 e^{x(1,16772+1,91757x+0,12x^2+0,621558x^3)} + e^{x(0,975571+1,62433x+0,113023x^2+0,646759x^3)} (-8, 10299 + 8, 10299x) + e^{x(0,774958+1,42408x+0,0898523x^2+0,652059x^3)} (15, 1531 - 30, 3062x + 7, 57655x^2) + e^{x(0,584903+1,27894x+0,0780313x^2+0,655957x^3)} (4, 78792 - 14, 3638x + 7, 18188x^2 - 0, 797987x^3) + e^{x(1,16772+1,26886x+0,029836x^2+0,649019x^3)} (-15, 5198 + 62, 0792x - 46, 5594x^2 + 10, 3465x^3 - 0, 646659x^4) + e^{x(1,16772+0,880849x+0,0421183x^2+0,632436x^3)} (3, 34511 - 16, 7256x + 16, 7256x^2 - 5, 57519x^3 + 0, 696898x^4 - 0, 0278759x^5)]$

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

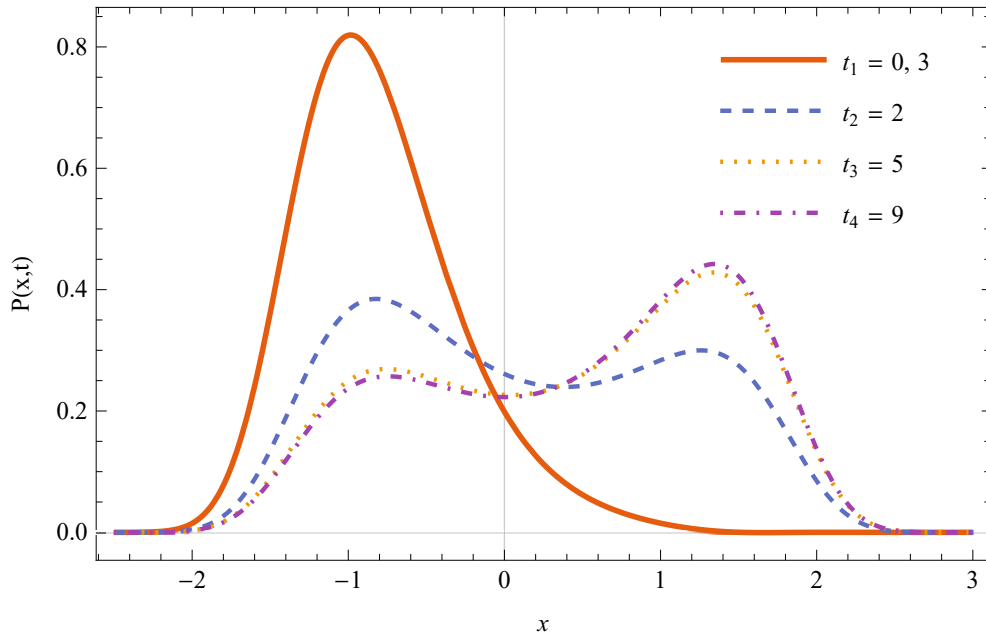


Figura 7.4: Curvas de $P(x,t)$ versus x para quatro valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da ortogonalização de Gram-Schmidt, utilizando $V_{ef}(x)$.

7.3 Comparativo entre Formalismos

Iremos discutir as diferenças encontradas nos resultados obtidos pelos dois formalismos. A Tabela 7.5 mostra um comparativo entre os autovalores presente nessa seção e o erro percentual em relação a referência [6].

De acordo com a Tabela 7.5, é possível observar que a diferença nos autovalores obtidos para os diferentes formalismos é insignificante. Entretanto, há ressalvas a serem discutidas: os erros percentuais dos autovalores da OGS são menores do que os da hierarquia para $n \geq 3$. Como sabemos, os três conjuntos de autovalores mostrados foram obtidos a partir de métodos aproximativos juntamente com cálculo numérico. Porém, a OGS força as autofunções a serem ortogonais e, portanto, o erro numérico acumulado por esse método é menor. Também vale lembrar que, nesse caso, o hamiltoniano utilizado no método variacional é sempre o original, diferentemente da hierarquia, a qual tem a troca de hamiltoniano para cada novo estado. Dessa forma, a ortogonalização das autofunções vai se perdendo cada vez que é introduzido erro pelo superpotencial aproximado no método variacional. Portanto, para dar continuidade ao trabalho, é utilizado apenas os dados obtidos a partir da OGS.

E, por fim, é interessante comparar as probabilidades alcançadas por cada

Tabela 7.5: Erro percentual dos autovalores variacionais em relação a referência [6]. Na tabela, os termos E_{HH} , E_{OGS} e E_{ref} representam, respectivamente, os autovalores obtidos a partir da hierarquia de hamiltonianos, ortogonalização de Gram-Schmidt e referência [6].

n	E_{HH}	E_{OGS}	E_{ref} [6]	$ \frac{E_{HH}-E_{ref}}{E_{ref}} \%$	$ \frac{E_{OGS}-E_{ref}}{E_{ref}} \%$
0	0	0	0	—	—
1	0,76499	0,765061	0,804623	5	5
2	3,73817	3,73227	3,75514	0,4	0,6
3	7,49855	7,22053	7,24436	3	0,3
4	11,8702	11,474	11,4886	3	0,1
5	16,8469	16,3983	16,3996	3	0,1

metodologia. Na Figura 7.5, existe uma pequena distinção entre as curvas, causada pela diferença nos autovalores apresentados na Tabela 7.5. Contudo, por conta da evolução temporal do sistema, essa distinção se extingue, conforme mostrado na Figura 7.6. Assim, conclui-se que a solução da EFP não é afetada por pequenas e médias diferenças entre os autovalores quando aplicada em tempos grandes.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

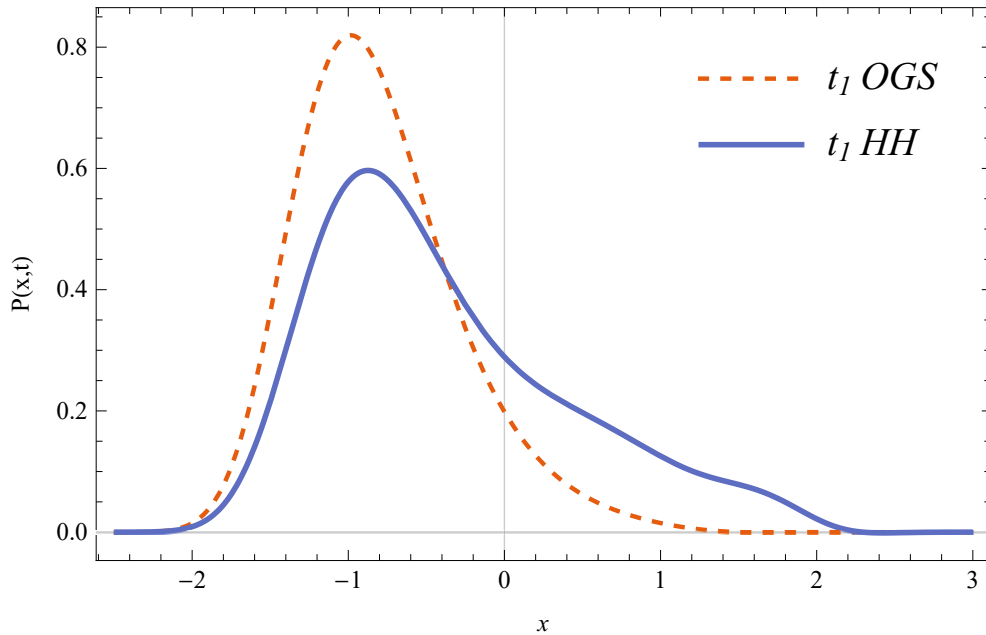


Figura 7.5: Comparativo entre as curvas de $P(x,t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt, ambas no limite inferior de tempo. $t_{lOGS} = 0,3$ e $t_{lHH} = 0,8$.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

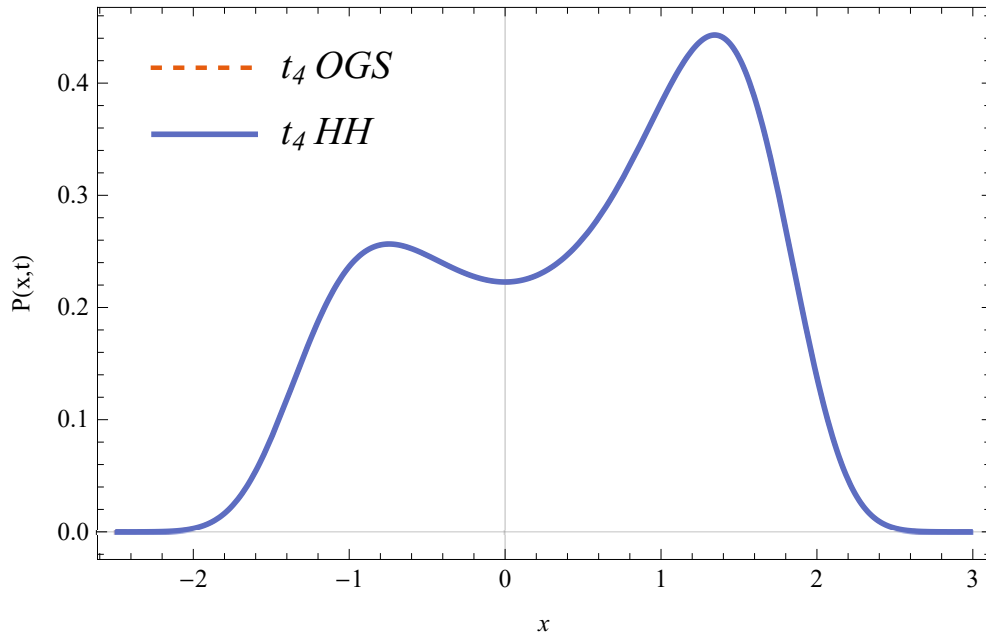


Figura 7.6: Diferença entre as curvas de $P(x,t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt, ambas no limite superior de tempo. $t_4 OGS = 9$ e $t_4 HH = 9$.

7.4 Tempos Característicos e Constante de Relaxação

Assim como comentado na seção anterior, o desenvolvimento do tempo característico é feito com as soluções obtidas a partir da OGS. O tempo característico, ou t_c , é definido como a condição em que a probabilidade do sistema estar depois da barreira do potencial seja maior [6]. Ou seja, como modelamos um perfil de energia livre no próximo capítulo, desejamos obter probabilidades maiores quando o sistema está no segundo mínimo do potencial efetivo, pois isso se reflete em uma maior chance da proteína estar enovelada [6]. Dessa forma, entende-se que o tempo característico tem que estar relacionado com $P(x,t)$ de forma que sua concentração esteja no poço depois da barreira de energia $\Delta V_{ef}(x)$ [6]. Para isso, o critério estabelecido foi determinado pelo cálculo das probabilidades totais em função do tempo, através das integrais:

$$N_1(t) = \int_{-\infty}^0 P(x,t) dx \quad (7.27)$$

e

$$N_2(t) = \int_0^{\infty} P(x,t) dx \quad (7.28)$$

e então, tomando a diferença entre elas, como mostrado abaixo.

$$\Delta N = N_1(t) - N_2(t). \quad (7.29)$$

Seguindo a nomenclatura das referências [27, 46], chamaremos N de número de população. Sendo assim, N_1 e N_2 são os números de populações presentes no primeiro e no segundo poço de $V_{ef}(x)$, respectivamente.

Com a integração sobre x , variamos o valor temporal até que a equação (7.29) adquira um valor constante de $\Delta N = -0,3191$ para diferentes x_0 . A partir disso, é possível analisar o comportamento de $P(x, t)$ quando o estado estacionário é atingido. A Figura 7.7 mostra os tempos em que a densidade de probabilidade se torna estacionário para diversos valores de x_0 .

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

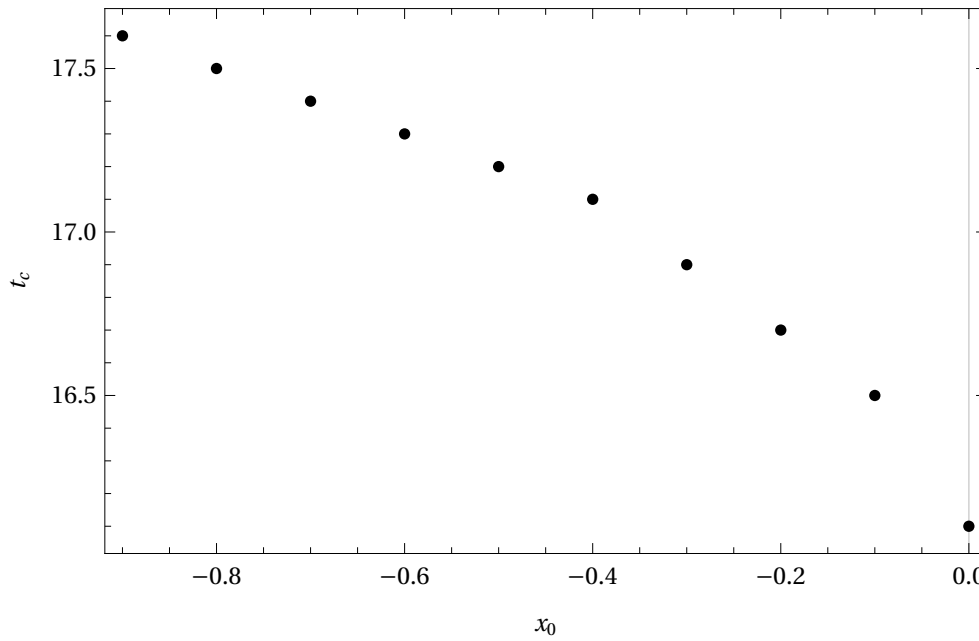


Figura 7.7: Tempo característico *vs* condição inicial para a densidade de probabilidade obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{ef}(x)$.

Na Figura 7.7, variamos a condição inicial até chegarmos em zero, sendo esse, o valor aproximado do pico da barreira de $V_{ef}(x)$. Sendo assim, podemos perceber que t_c decresce com o crescimento de x_0 , isso significa que quanto mais perto do pico da barreira, menor o tempo de passagem para o segundo poço. O que se é esperado, uma vez que o sistema não parte do mínimo, mas sim de uma condição inicial mais favorável para que a progressão dos estados aconteça [6].

Utilizando o procedimento para encontrar ΔN , podemos obter, além dos tempos característicos, uma constante τ chamada de constante ou tempo de relaxação. Esse valor é uma medida do tempo necessário para que o sistema atinja um estado de equilíbrio após uma perturbação [6, 27, 46]. No contexto do problema de enovelamento de proteínas, o tempo de relaxação é o tempo que leva para que uma proteína adquira sua estrutura nativa mais estável, a partir de uma conformação inicial aleatória ou desenovelada [6]. A Figura 7.8 mostra diversos valores de ΔN para a evolução temporal até atingir o valor estacionário de $-0,3191$ e um ajuste exponencial do tipo $\Delta N(t) = Ae^{-t/\tau} + C$. A condição inicial adotada foi $x_0 \approx -1,2$, pois esse valor remete ao primeiro mínimo de $V_{ef}(x)$, e evoluímos o sistema até $t = 10$.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

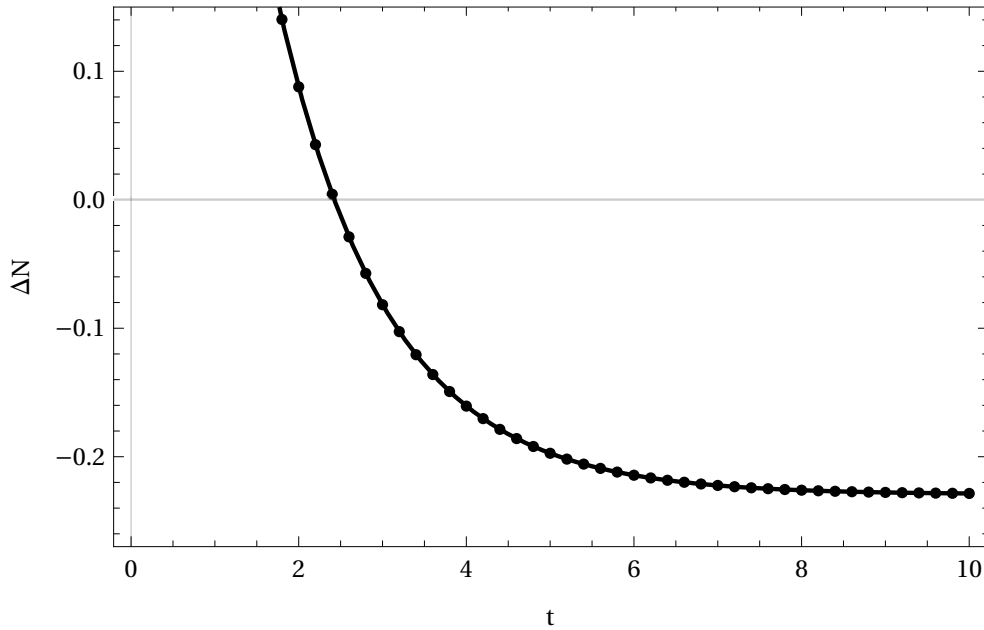


Figura 7.8: O grafico apresenta o fit exponencial referente a variação das probabilidades totais ΔN vs tempo de relaxação obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{ef}(x)$.

A partir dos pontos obtidos, modelamos o ajuste exponencial decrescente com a seguinte forma

$$\Delta N(t) = 1,43225e^{-0,771041t} - 0,318876, \quad (7.30)$$

onde obtemos os valores de $A = 1,43225$, $C = -0,318876$ e o tempo de relaxação $\tau = 1,2969$. Portanto, para a evolução de $P(x, t)$ dado o potencial efetivo, entende-se que há um decaimento de ordem $1/\tau$ nos tempos de passagens de um estado para o outro. A dinâmica descrita pela EFP mostra que inicialmente, a população ΔN

presente no primeiro estado tende a passar para o segundo estado mais rapidamente [27, 46]. À medida que ΔN vai diminuindo no primeiro poço, temos tempos de passagens cada vez menores, devido a constante de relaxação [27, 46].

Capítulo 8

Perfil de Energia Livre para o Enovelamento de Proteína

Com os métodos matemáticos bem estabelecidos, podemos aplicá-los para estudar o processo de enovelamento de proteínas [6, 10, 11]. A partir de simulações computacionais relacionadas a dinâmica de enovelamento, é possível obter os perfis de energia livre e assim modelar a curva em forma de função polinomial, ou como já foi mencionado, potencial polinomial biestável. O problema a ser tratado, toma como base o perfil de energia da proteína *CI2* (código *1YPA* no *PDB*) [47, 48] adquirida através de simulações que utilizaram modelo baseado em estrutura, vide referência [12]. A Figura 8.1 é referente a sua estrutura bidimensional retirada do *Protein Data Bank* (*PDB*).

Fonte: *PDB*

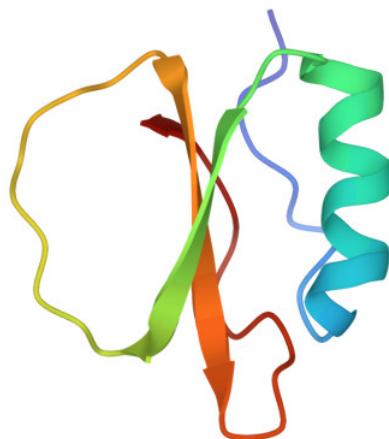


Figura 8.1: Estrutura proteica bidimensional da *CI2* retirada do (*PDB*).

A *CI2* é uma classe de proteínas inibidoras de proteases serina que são encontradas em diferentes organismos, incluindo plantas, animais e fungos [49, 50]. A proteína utilizada nesse trabalho é proveniente da *hordeum vulgare* (cevada) e é uma macromolécula inibidora da chymotrypsin, também conhecida como *serine protease inhibitor* [47, 48]. A sua estrutura é composta por uma hélice alfa e uma folha beta, que juntos formam um sítio de ligação para a chymotrypsin.

Para iniciar os cálculos, o polinômio que melhor modelou os dados computacionais para o perfil de energia livre possui a seguinte forma:

$$F(x) = a_0x^4 + b_0x^3 + c_0x^2 + d_0x + g_0, \quad (8.1)$$

com $a_0 = 231$, $b_0 = -431$, $c_0 = 249$, $d_0 = -52$ e $g_0 = 8,5$. A Figura 8.2 mostra a curva ajustada sobre os pontos obtidos de simulação.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

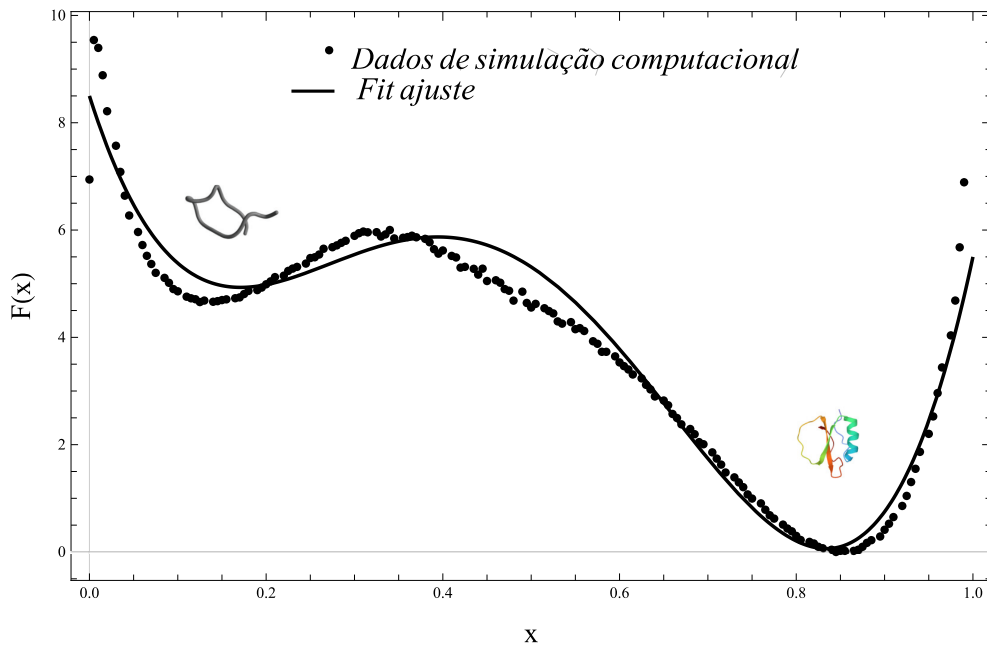


Figura 8.2: Curva do potencial biestável $F(x)$ versus a coordenada de reação (número de contatos nativos) x . A representação visual da macromolécula desenovelada no primeiro mínimo não representa a *CI2*.

A assimetria do problema depende dos valores atribuídos aos parâmetros, por exemplo, as constantes a_0 e b_0 estão relacionadas, respectivamente, com a profundidade do segundo e do primeiro mínimo, c_0 altera a profundidade de ambos os poços, porém altera com maior velocidade o segundo mínimo. Todavia estamos interessados no potencial efetivo, equação (3.62), sendo ele:

$$\begin{aligned}
V_{lef}(x) = 8a_0^2x^6 + 12a_0b_0x^5 + \left(8a_0c_0 + \frac{9b_0^2}{2}\right)x^4 + (4a_0d_0 + 6b_0c_0)x^3 + \\
+ (2c_0^2 + 3b_0d_0 - 6a_0)x^2 + (2c_0d_0 - 3b_0)x - c_0 + \frac{d^2}{2}
\end{aligned} \tag{8.2}$$

e que é chamado nesse capítulo de potencial livre efetivo ($V_{lef}(x)$) para não gerar confusão com $V_{ef}(x)$. A Figura 8.3 é a representação visual dessa curva.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

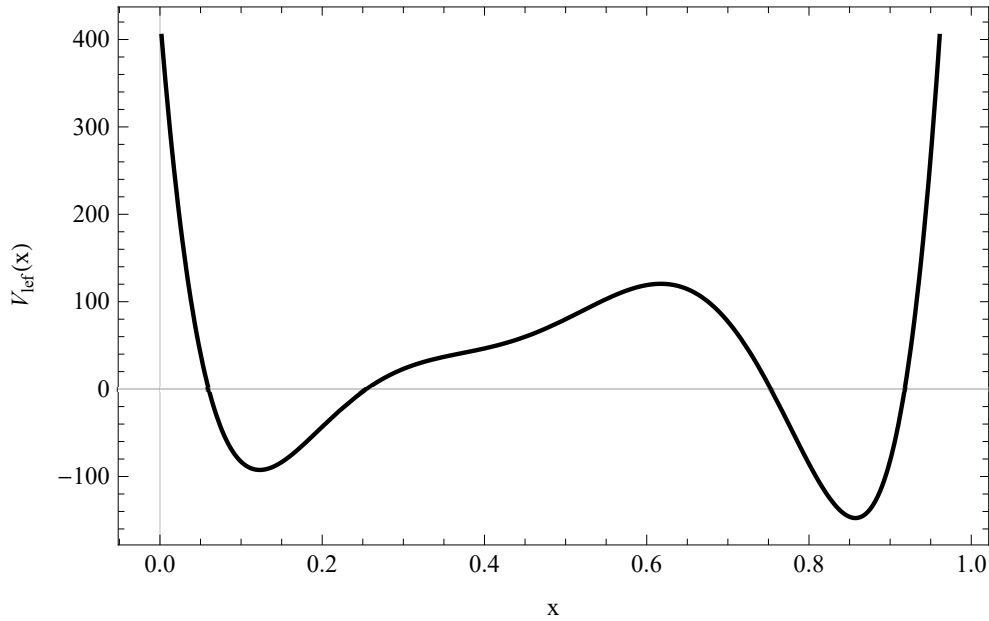


Figura 8.3: Curva do $V_{lef}(x)$ versus a coordenada de reação (número de contatos nativos) x . Com $a_0 = 231$, $b_0 = -431$, $c_0 = 249$, $d_0 = -52$ e $g_0 = 8,5$

Igualmente ao capítulo passado, a expressão do potencial livre efetivo contém solução analítica para uma equação do tipo-Schrödinger apenas para o estado fundamental. Por essa razão, iremos novamente aplicar métodos aproximativos para calcular os demais estados. Partindo da equação (7.3) porém agora com $V_{lef}(x)$ e $\Gamma = 2$ (com a finalidade de facilitar os cálculos numéricos e sem prejuízo nos resultados), são apresentados os resultados obtidos a partir da hierarquia de hamiltonianos e da ortogonalização de Gram-Schmidt.

8.1 Autofunções e Autovalores Obtidos pela Hierarquia de Hamiltonianos para $V_{lef}(x)$

Como o desenvolvimento e a aplicação da metodologia já está bem definida, iremos fazer uma breve passagem pela construção matemática da HH. O hamiltoniano original caracterizado pelo potencial livre efetivo (8.2) é:

$$H_0 = -\frac{d^2}{dx^2} + 213444x^6 - 597366x^5 + 2592153\frac{x^4}{4} - 345981x^3 + 94233x^2 + \quad (8.3)$$

$$-11655x + 427.$$

O primeiro membro da hierarquia é $H_1 = H_0 - E_0^{(1)}$, e com sua fatorização

$$-\frac{d}{dx}W_1(x) + W_1(x)^2 + E_0^{(1)} = V_{ef}(x), \quad (8.4)$$

obtemos a primeira equação de Riccati.

A menos de constante, o perfil de energia livre tem uma forma matemática similar a do potencial biestável assimétrico do capítulo anterior, dessa forma, um superpotencial que satisfaça a expressão acima também é similar.

$$W_1(x) = 2a_0x^3 + \frac{3b_0x^2}{2} + c_0x + \frac{d_0}{2}. \quad (8.5)$$

E a partir de $W_1(x)$ podemos obter a autofunção do estado fundamental aplicando a equação (4.30),

$$\psi_0^{(1)}(x) = N_0 \exp \left[-\frac{a_0x^4}{2} - \frac{b_0x^3}{2} - \frac{c_0x^2}{2} - \frac{d_0x}{2} \right], \quad (8.6)$$

lembrando que $a_0 = 231$, $b_0 = -431$, $c_0 = 249$, $d_0 = -52$ e N_0 pode ser obtido ao aplicar a normalização sobre a expressão acima. Assim como comentado no capítulo 3, o autovalor do estado fundamental para EFP é sempre nulo

$$E_0^{(1)} = 0. \quad (8.7)$$

Seguindo o processo, a criação da hierarquia leva a construção das demais autofunções dada pela equação (4.30) e, juntamente com o método variacional, determinamos os autovalores dos próximos estados. Para isso, é sugerido um superpotencial aproximado do tipo:

$$W_{(m+1)}(x) = a_{(n+1)}x^3 + b_{(n+1)}x^2 + c_{(n+1)}x + d_{(n+1)}, \quad (8.8)$$

com $m = n + 1$ e $n = 0, 1, 2, 3...$

Os parâmetros variacionais utilizados para a minimização e seus respectivos autovalores encontram-se na Tabela 8.1. A Tabela 8.2 contém as autofunções dada pela generalização mostrada na seção 4.1.1.

Tabela 8.1: Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{lef}(x)$ obtido a partir da hierarquia de hamiltonianos através do método variacional.

n	a_n	b_n	c_n	d_n	$E_n^{(1)}$
0	231	-431	249	-52	0
1	3,6118	-1,18121	49,2116	-20,1681	7,3037
2	3,61481	-1,20735	49,4383	-20,1278	107,608
3	28,2681	-31,4481	61,2949	-21,4783	208,297
4	27,43	-30,5682	62,6398	-22,0038	309,38
5	26,6798	-29,7747	63,9169	-22,5045	413,643

Com as autofunções e os autovalores acima podemos compor a solução da EFP (3.67). A Figura 8.4 mostra as curvas da densidade de probabilidade versus a coordenada de reação para cinco tempos diferentes $t_1 = 0,21$, $t_2 = 0,3$, $t_3 = 0,4$, $t_4 = 0,5$, $t_5 = 1$. Para iniciar a evolução do sistema, foi adotado como condição inicial $x_0 = 0,12$, pois esse valor representa, aproximadamente, o primeiro mínimo de $V_{lef}(x)$.

Pela análise da Figura 8.4, observa-se que o pico máximo da curva de distribuição de probabilidade ($x \approx 0,9$) está concentrada na região referente ao segundo mínimo de $V_{lef}(x)$ e vale $P(x, t) \approx 6,1$. Para todas as medidas de tempos adotadas, o sistema tem maior probabilidade de estar enovelado, e segundo a teoria de superfície de energia [12], a proteína tende a estar em seu estado funcional, por esse motivo, qualquer medida de tempo que não produza probabilidades negativas, tem o pico da distribuição no segundo mínimo. Outro fator muito importante está na profundidade do segundo poço de $F(x)$. Observamos que a barreira ΔF que a macromolécula deve vencer ao ir do estado desenovelado para o enovelado é muito menor do que o contrário e, portanto, a proteína tem maior probabilidade de permanecer no segundo poço.

Para $t < 0,21$ obtemos curvas negativas, todavia, como esses casos não remetem a problemas reais, adotamos t_1 como limite inferior para a evolução de $P(x, t)$. Dessa maneira, não é possível investigar se há algum valor temporal em que a probabilidade da proteína estar no estado desenovelado seja igual a de estar no estado enovelado. Ainda em t_1 , vemos que a curva possui um pico menor em relação aos demais tempos, $P(x, t) \approx 5,5$, e também há mínimos entre $x = 0$ até $x = 0,7$ (região circulada) que se

Tabela 8.2: Autofunções normalizadas do potencial livre efetivo V_{ef} , proveniente da hierarquia de hamiltonianos.

$$\psi_0^{(1)}(x) = 0, 0366093 \, e^{26x} - \frac{249x^2}{2} + \frac{431x^3}{2} - \frac{231x^4}{2}$$

$$\psi_1^{(1)}(x) = e^{x(20,1681-24,6058x+0,393737x^2-0,90295x^3)} (-0, 546684 + 3, 53117x - 7, 6693x^2 + 5, 51338x^3)$$

$$\psi_2^{(1)}(x) = e^{x(20,1278-24,7191x+0,402449x^2-0,903703x^3)} (0, 562898 - 5, 29972x + 17, 7907x^2 - 26, 7695x^3 + 15, 8742x^4 - 1, 85261x^5 + 1, 0761x^6)$$

$$\psi_3^{(1)}(x) = 7, 55915 \, e^{x(21,4783-30,6474x+10,4827x^2-7,06703x^3)} (-0, 13619 + 1, 82158x - 9, 25677x^2 + 24, 164x^3 - 36, 1132x^4 + 33, 2961x^5 - 22, 1548x^6 + 11, 4523x^7 - 3, 43055x^8 + x^9)$$

$$\psi_4^{(1)}(x) = 16, 8347 \, e^{x(22,0038-31,3199x+10,1894x^2-6,85751x^3)} (0, 0914728 - 1, 64633x + 11, 5228x^2 - 43, 0987x^3 + 98, 6146x^4 - 149, 896x^5 + 163, 499x^6 - 137, 279x^7 + 89, 2042x^8 - 44, 3949x^9 + 17, 7718x^{10} - 4, 54315x^{11} + x^{12})$$

$$\psi_5^{(1)}(x) = 31, 5101 \, e^{x(22,5045-31,9584x+9,92491x^2-6,66994x^3)} (-0, 0581669 + 1, 39635x - 12, 9893x^2 + 65, 1883x^3 - 204, 135x^4 + 435, 183x^5 - 674, 594x^6 + 804, 452x^7 - 765, 732x^8 + 588, 551x^9 - 369, 474x^{10} + 189, 783x^{11} - 77, 2559x^{12} + 25, 4951x^{13} - 5, 6579x^{14} + x^{15})$$

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

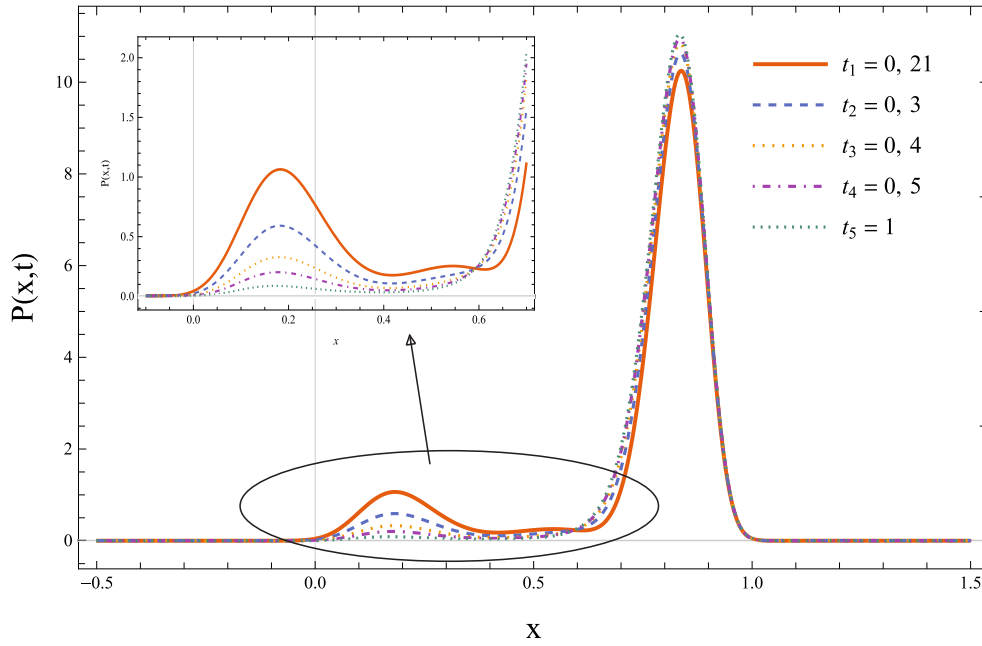


Figura 8.4: Curvas de $P(x, t)$ versus x para cinco valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da hierarquia de hamiltonianos, utilizando $V_{lef}(x)$.

extinguem em $t > t_1$. Nesse caso, o estado fundamental não é dominante na solução da EFP por consequência da exponencial decrescente, como já mencionado. Sendo assim, existem probabilidades expressivas nessa região para tempos pequenos e que vão sumindo com a evolução temporal, fazendo um exato paralelo com a dinâmica de enovelamento.

Notamos que o sistema alcança o estado estacionário muito rapidamente, uma vez que os picos de probabilidade para tempos maiores e iguais a t_1 atingem praticamente a mesma altura. É interessante relembrar que na derivação da EFP, nos casos onde $t \rightarrow \infty$, o sistema dirigiu-se ao estado estacionário, indo exatamente de encontro com o que foi obtido nessa seção. Como a curva de $V_{lef}(x)$ tem uma assimetria muito pronunciada no segundo mínimo, o sistema tende a evoluir e permanecer nesse estado mais rapidamente e por mais tempo. Dessa maneira, podemos adotar como limite superior para a evolução de $P(x, t)$ o tempo t_5 , aproximadamente. Assim, podemos confirmar esse limite a partir da Figura 8.5, representando três curvas nos tempos $t_5 = 1$, $t_6 = 2$ e $t_7 = 5$, sendo possível observar que os gráficos estão sobrepostos.

Da mesma forma que no capítulo anterior, vemos que a construção de $P(x, t)$ é feita com apenas seis funções ($n = 5$), como visto na Tabela 8.2. Isso se deve novamente ao mesmo critério numérico de truncamento da série comentado na seção

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

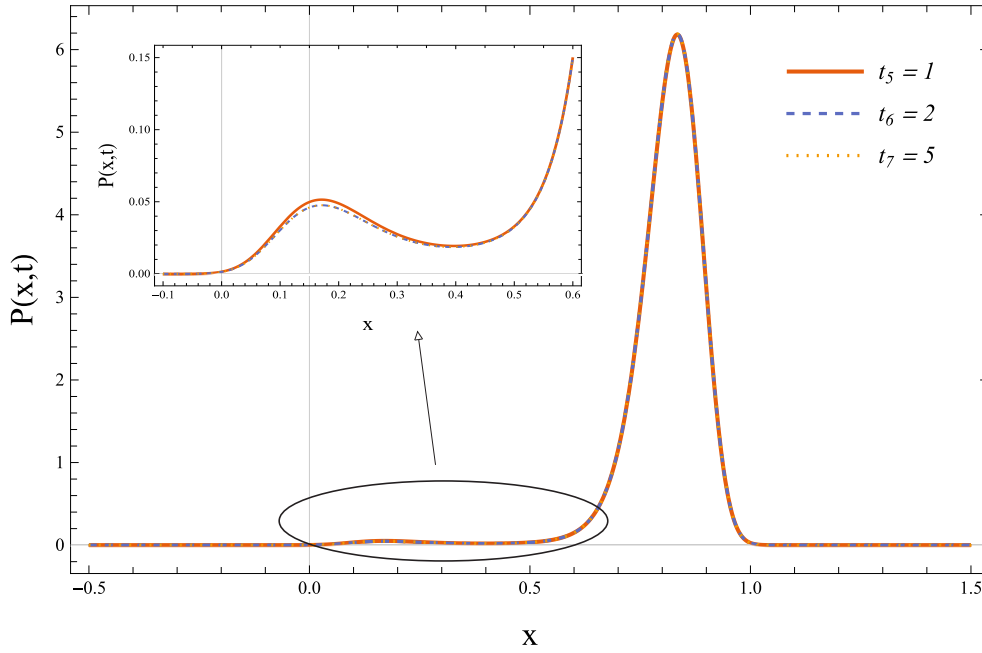


Figura 8.5: Curvas de $P(x,t)$ versus x em três valores de tempo. A Figura mostra a sobreposição da distribuição de probabilidade quando o sistema alcança o caso estacionário em $t_5 = 1$, $t_6 = 2$ e $t_7 = 5$.

anterior. Entretanto, o fato de termos utilizados seis estados em ambos os casos é uma coincidência e não se pode afirmar que para diferentes potenciais, esse é sempre o critério do truncamento.

8.2 Autofunções e Autovalores Obtidos pela Ortogonalização de Gram-Schmidt para $V_{lef}(x)$

Nessa seção, o potencial efetivo livre $V_{lef}(x)$ está desenvolvido com a OGS, porém como esse formalismo já foi apresentado e aplicado nos capítulos anteriores, faremos uma breve passagem pelos cálculos.

De acordo com o capítulo 5, a ortogonalização inicia em $n = 0$, sendo necessário um *ansatz* para a criação da combinação linear. O hamiltoniano original é $H_0 = -\frac{d^2}{dx^2} + V_{lef}(x)$ e utilizando o superpotencial definido em (8.5), temos:

$$f_0(x) \propto \exp \left[-\frac{a_0 x^4}{2} - \frac{b_0 x^3}{2} - \frac{c_0 x^2}{2} - \frac{d_0 x}{2} \right] L_0(x). \quad (8.9)$$

Novamente e pelo menos motivo da seção 7.2, foi escolhido os polinômios de Laguerre

para guiar a ortogonalização. Assim, a primeira autofunção é:

$$\psi_0(x) = N_0 \exp \left[-\frac{a_0 x^4}{2} - \frac{b_0 x^3}{2} - \frac{c_0 x^2}{2} - \frac{d_0 x}{2} \right]. \quad (8.10)$$

sendo $a_0 = 231$, $b_0 = -431$, $c_0 = 249$, $d_0 = -52$ e a constante N_0 pode ser determinada a partir da aplicação da normalização sobre $\psi_0(x)$. Aplicando o método variacional sobre a autofunção acima, obtém-se um autovalor nulo ($E_0 = 0$), assim como na hierarquia de hamiltonianos.

$$E_0 \leq \frac{\int \psi_0(x, a_0, b_0, c_0, d_0) H_0 \psi_0(x, a_0, b_0, c_0, d_0) dx}{\int \psi_0(x, a_0, b_0, c_0, d_0) \psi_0(x, a_0, b_0, c_0, d_0) dx},$$

$$\frac{\partial E_0(a_0, b_0, c_0, d_0)}{\partial(a_0, b_0, c_0, d_0)} = 0. \quad (8.11)$$

Para $n = 1$, a construção de $f_1(x)$ segue o mesmo formato visto no capítulo anterior, sendo o *ansatz* igual a:

$$f_1(x) \propto \exp \left[-\frac{a_1 x^4}{2} - \frac{b_1 x^3}{2} - \frac{c_1 x^2}{2} - \frac{d_1 x}{2} \right] L_1(x). \quad (8.12)$$

Com a expressão acima, podemos aplicar o método variacional para obter E_1 e, a partir da generalização eq. (6.16), construímos todas as autofunções necessárias para compor a solução da EFP e utilizar os métodos aproximativos para determinar os autovalores. As tabelas 8.3 e 8.4 contêm, respectivamente, os níveis de energia bem como os parâmetros de minimização e as autofunções.

Tabela 8.3: Parâmetros de minimização e autovalores de $V_{ef}(x)$ obtido a partir da ortogonalização de Gram-Schmidt através do método variacional.

n	a_n	b_n	c_n	d_n	E_n
0	231	-431	249	-52	0
1	293,672	-430,835	245,185	-53,2059	7,12751
2	242,064	-390,392	235,004	-54,2552	105,479
3	228,92	-432,905	259,332	-57,9273	182,295
4	147,754	-291,263	212,079	-54,8309	256,597
5	147,302	-218,947	128,709	-39,6209	367,054

Tabela 8.4: Autofunções normalizadas do potencial livre efetivo V_{lef} , proveniente da ortogonalização de Gram-Schmidt.

$$\psi_0(x) = 0.0366093 \, e^{26x - \frac{249x^2}{2} + \frac{431x^3}{2} - \frac{231x^4}{2}}$$

$$\psi_1(x) = 0, 391431 [-0, 0109598 \, e^{26,0023x - 124,511x^2 + 215,514x^3 - 115,506x^4} + e^{26,603x - 122,593x^2 + 215,417x^3 - 146,836x^4} (1 - x)]$$

$$\psi_2(x) = 4, 61074 [-0, 00894865 \, e^{26,0023x - 124,511x^2 + 215,514x^3 - 115,506x^4} - 0, 918144 (-0, 0109598 \, e^{26,0023x - 124,511x^2 + 215,514x^3 - 115,506x^4} + e^{26,603x - 122,593x^2 + 215,417x^3 - 146,836x^4} (1 - x)) + \frac{1}{2} e^{27,1276x - 117,502x^2 + 195,196x^3 - 121,032x^4} (2 - 4x + x^2)]$$

$$\psi_3(x) = e^{-494,271x^2 - 497,834x^4} [(0, 811852 \, e^{x(26,0023 + 369,761x + 215,514x^2 + 382,328x^3)} + e^{x(26,603 + 371,679x + 215,417x^2 + 350,998x^3)})(-2, 36898 + 2, 36898x) + e^{x(27,1276 + 376,769x + 195,196x^2 + 376,802x^3)}(0, 286608 - 0, 573216x + 0, 143304x^2) + e^{x(28,9637 + 364,605x + 216,453x^2 + 383,374x^3)}(1, 5841 - 4, 75229x + 2, 37614x^2 - 0, 264016x^3)]$$

$$\psi_4(x) = e^{-600,311x^2 - 571,711x^4} [-0, 954697 \, e^{x(26,0023 + 475,8x + 215,514x^2 + 456,205x^3)} + e^{x(26,603 + 477,718x + 215,417x^2 + 424,875x^3)}(27, 6603 - 27, 6603x) + e^{x(27,1276 + 482,809x + 195,196x^2 + 450,679x^3)}(-31, 8807 + 63, 7614x - 15, 9403x^2) + e^{x(28,9637 + 470,645x + 216,453x^2 + 457,251x^3)}(-1, 86216 + 5, 58649x - 2, 79325x^2 + 0, 310361x^3) + e^{x(27,4155 + 494,271x + 145,632x^2 + 497,834x^3)}(7, 62921 - 30, 5168x + 22, 8876x^2 - 5, 08614x^3 + 0, 317884x^4)]$$

$$\psi_5(x) = e^{-664,665x^2 - 645,362x^4} [2, 04878 \, e^{x(26,0023 + 540,155x + 215,514x^2 + 529,856x^3)} + e^{x(26,603 + 542,073x + 215,417x^2 + 498,526x^3)}(23, 684 - 23, 684x) + e^{x(27,1276 + 547,163x + 195,196x^2 + 524,33x^3)}(-33, 3613 + 66, 7226x - 16, 6807x^2) + e^{x(28,9637 + 534,999x + 216,453x^2 + 530,902x^3)}(3, 92408 - 11, 7722x + 5, 88612x^2 - 0, 654014x^3) + e^{x(27,4155 + 558,626x + 145,632x^2 + 571,485x^3)}(3, 07647 - 12, 3059x + 9, 22942x^2 - 2, 05098x^3 + 0, 128186x^4) + e^{x(19,8105 + 600,311x + 109,474x^2 + 571,711x^3)}(1, 28845 - 6, 44224x + 6, 44224x^2 - 2, 14741x^3 + 0, 268427x^4 - 0, 0107371x^5)]$$

A Figura 8.6 mostra as curvas da densidade de probabilidade versus a coordenada de reação para cinco tempos diferentes $t_1 = 0,21$, $t_2 = 0,3$, $t_3 = 0,4$, $t_4 = 0,5$, $t_5 = 1$. Assim como no desenvolvimento anterior foi adotado como condição inicial $x_0 \approx 0,12$.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

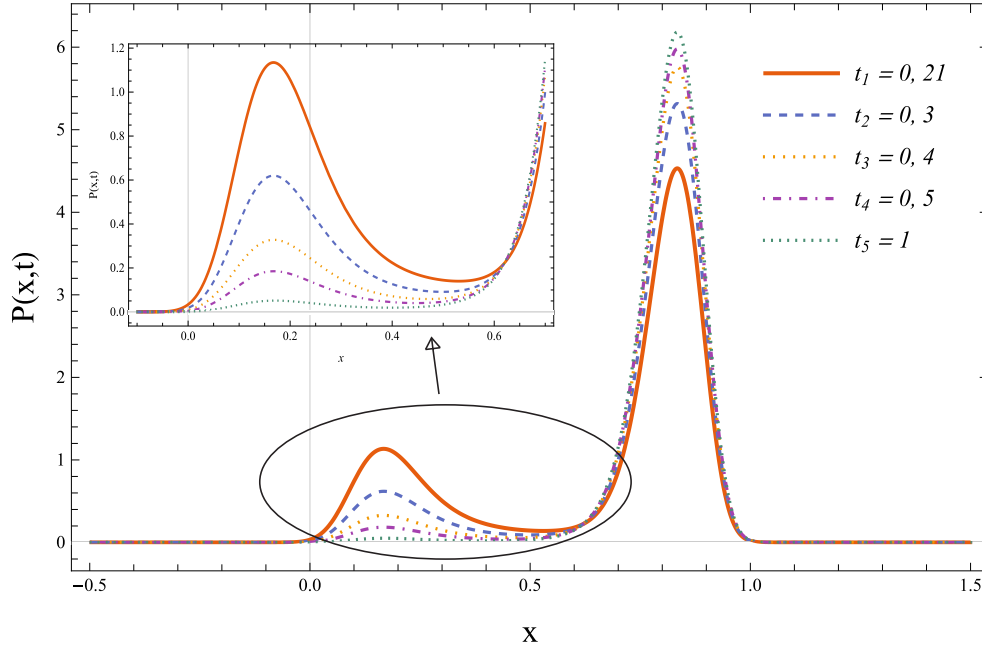


Figura 8.6: Curvas de $P(x,t)$ versus x para cinco valores diferentes de tempo. Gráfico obtido a partir dos autovalores e autofunções advindos da ortogonalização de Gram-Schmidt, utilizando $V_{lef}(x)$.

A análise do gráfico é similar em alguns pontos em relação a Figura 8.4. É possível notar que as curvas possuem a mesma forma e o mesmo pico de probabilidade concentrado em $x \approx 0,9$. Porém, observando a curva em t_1 , mais precisamente na região entre os valores de $x \approx 0$ e $x \approx 0,7$ (região circutada), não há a mesma quantidade de mínimos em comparação com a Figura 8.4. Ainda em t_1 , observa-se que a curva atinge seu máximo em aproximadamente $P(x,t) \approx 5,6$.

Em t_5 observamos que o sistema está estacionado no segundo poço de $V_{lef}(x)$, caracterizando o enovelamento da proteína. Sendo assim, o limite superior para o tempo será t_5 da mesma forma que o caso anterior (aqui vale o argumento mostrado na Figura 8.5, onde as curvas da distribuição de probabilidade se sobrepõem com o aumento temporal). Entretanto, para o limite inferior não será adotado o valor de t_1 . No gráfico 8.6, afim de comparação, foi utilizado o valor 0,21 como sendo o tempo mais baixo. Entretanto, de acordo com a Figura 8.7 nota-se que com os autovalores e autofunções obtidas a partir OGS, podemos diminuir o valor temporal até $t_1 = 0,04$ de

forma que a curva de $P(x, t)$ vs x não apresente valores negativos e além disso tenha seu pico projetado em $x \approx 0,15$, o que significa que a probabilidade da proteína estar no estado desenovelado é maior.

Fonte: Figura elaborada pelo Autor.

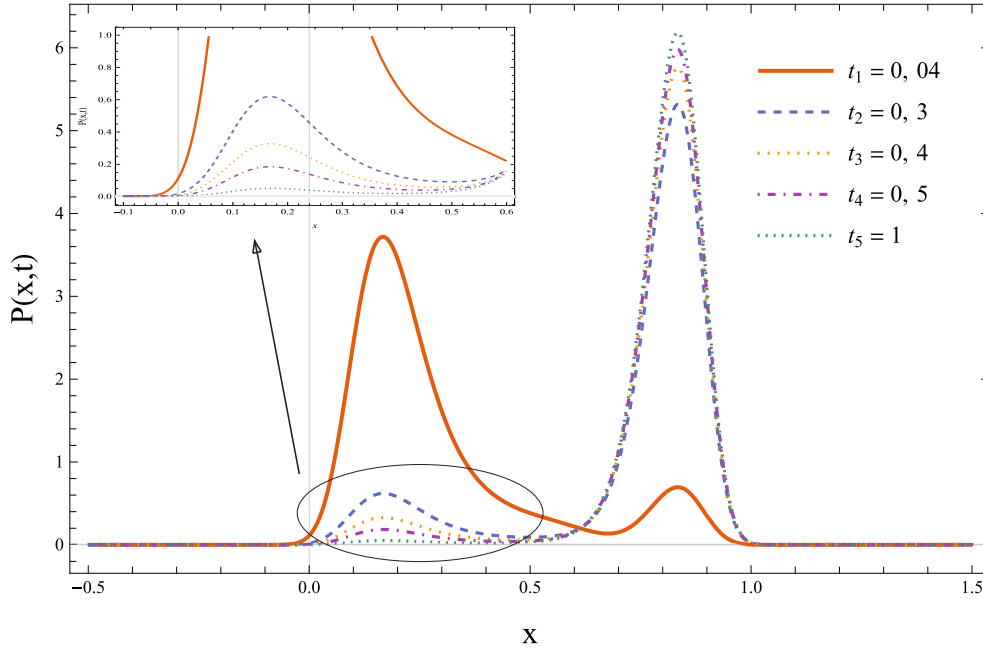


Figura 8.7: Curvas de $P(x, t)$ versus x para cinco valores diferentes de tempo. Aqui podemos ver a mudança provocada pela diminuição do tempo sobre a densidade de probabilidade.

Pelo fato de que a ortogonalidade das funções é realmente garantida nesse método, o acúmulo de erro numérico é muito menor que na hierarquia. Dessa forma, os parâmetros de minimização e os autovalores são melhores e refletem diretamente nas autofunções, tornando a modelagem mais próxima do real. Assim, será adotado o tempo $t_1 = 0,04$ como limite inferior. E novamente pelo critério de truncamento da série, a solução da EFP foi construída com seis autofunções ($n = 5$) como pode ser visto na Tabela 8.4.

8.3 Comparativo entre Formalismos

Nesta seção, há um comparativo entre os dados obtidos pela OGS e HH. Entretanto, não temos nenhuma referência para comparar os resultados, pois não foram encontrados, na literatura, trabalhos que se propusessem a estudar o perfil de energia livre para a proteína *CI2* da maneira que foi estudada aqui. Sendo assim, a Tabela 8.5 contém os autovalores encontrados por ambos os métodos e o percentual de erro

em relação aos autovalores da OGS. Este formalismo foi escolhido como referência pois seus valores são menores em relação à hierarquia.

Tabela 8.5: Erro percentual aproximado dos autovalores variacionais. Na tabela, os termos E_{HH} e E_{OGS} representam respectivamente os autovalores obtidos a partir da hierarquia de hamiltonianos e ortogonalização de Gram-Schmidt.

n	E_{HH}	E_{OGS}	$ \frac{E_{HH}-E_{OGS}}{E_{OGS}} \%$
0	0	0	—
1	7,3037	7,12751	2
2	107,608	105,479	2
3	208,297	182,295	14
4	309,38	256,597	19
5	413,643	367,054	12,7

Observa-se que os dois primeiros estados excitados possuem um erro percentual aproximadamente pequeno em relação aos demais. A partir de $n = 3$, a porcentagem ultrapassa 10%, e em $n = 4$ atinge o maior valor, diminuindo logo em seguida. Esse acúmulo de erro numérico é gerado pelo superpotencial aproximado e pelo método variacional. Podemos também relacionar essa discrepância entre os níveis com os problemas na minimização do software utilizado.

Sobre os formalismos, é bom frisar que ambos são extremamente úteis e, aliados ao método variacional, entregam bons resultados, mas também há problemas a serem citados, como por exemplo o custo computacional, que mostrou ser maior na OGS do que na HH. Outra diferença a ser comentada é que, pela OGS, no tempo $t_1 = 0,10$, conseguimos construir um gráfico onde a probabilidade da proteína estar no estado enovelado e desenovelado é aproximadamente igual, e isso é interessante de se comentar, pois como mencionado na subseção 8.1, com os dados advindos da hierarquia, não é possível ter uma solução em $t < 0,21$ que não apresente uma distribuição de probabilidade negativa.

Por fim, as Figuras 8.8 e 8.9 comparam as probabilidades nos tempos $t_1 = 0,21$ e $t_5 = 1$ e, como esperado, em t_1 as curvas não são exatamente as mesmas, devido às diferenças nos autovalores presentes na Tabela 8.5. Para t_5 , as curvas estão sobrepostas, como era previsto.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

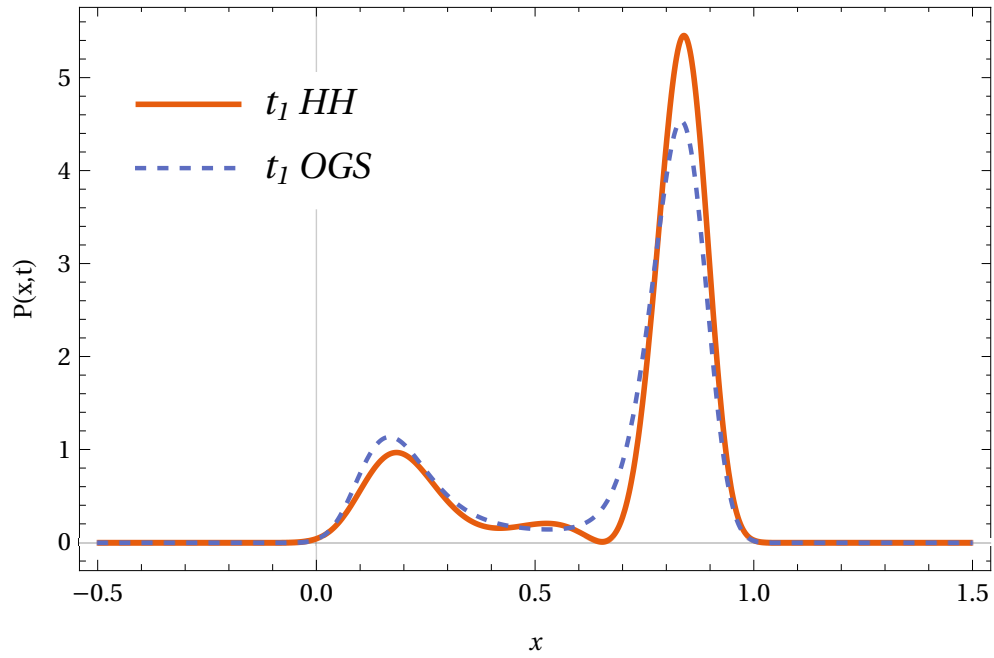


Figura 8.8: Comparativo entre as curvas de $P(x,t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt em $t_1 = 0,21$.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

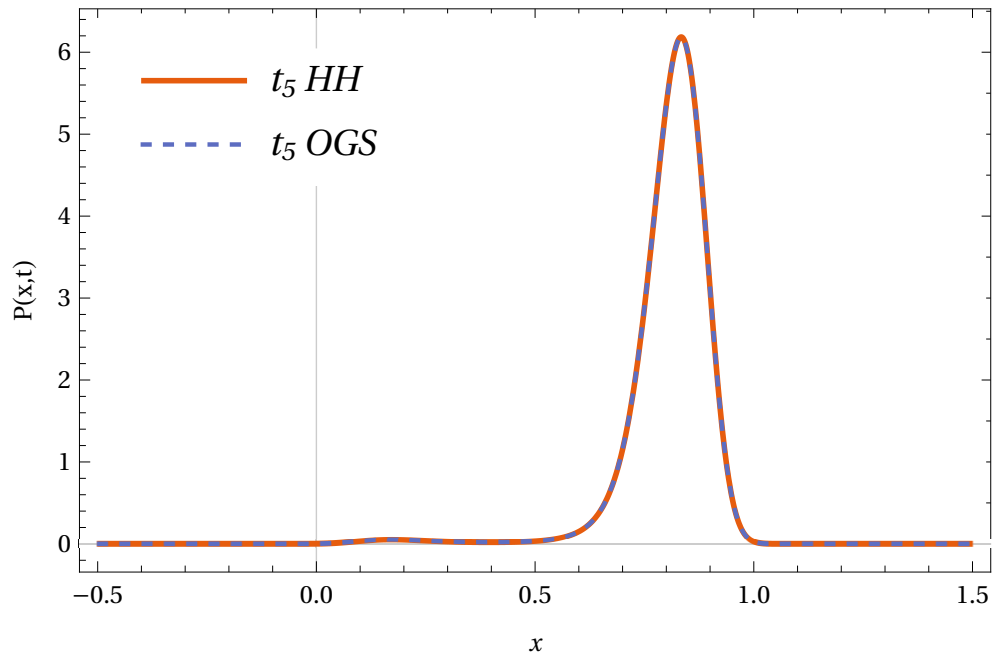


Figura 8.9: Comparativo entre as curvas de $P(x,t)$ versus x obtidas pela hierarquia de hamiltonianos e pela ortogonalização de Gram-Schmidt em $t_5 = 1$.

8.4 Tempos Característicos e Constante de Relaxação

Da mesma forma que no potencial assimétrico, podemos calcular os tempos característicos para a transição do estado desenovelado para o enovelado, mas nesse caso, em relação a $V_{lef}(x)$. Sendo assim, também vale as relações:

$$N_1(t) = \int_{-\infty}^0 P(x, t) dx \quad (8.13)$$

e

$$N_2(t) = \int_0^{\infty} P(x, t) dx \quad (8.14)$$

O critério numérico adotado para a variação no número de população é $\Delta N = -0,999955$, já que esse valor representa uma configuração estacionária para $P(x, t)$.

A Figura 8.10 mostra os tempos característicos para o momento em que as densidades de probabilidade se tornam estacionários. Variamos as condições iniciais até chegarmos em $x_0 = 0,6$, sendo esse o valor que remete o pico da barreira de $V_{lef}(x)$, Figura 8.3. Como o esperado, observamos que os tempos decrescem à medida que a condição inicial cresce, demonstrando mais uma vez que o tempo de transição do estado desenovelado para o estado enovelado é favorecido quando o sistema tem seu início cada vez mais perto do segundo poço do potencial livre efetivo.

A constante de relaxação pode ser obtida analogamente a subseção 7.4. A Figura 8.11 mostra diversos valores de ΔN para a evolução temporal até atingir o valor estacionário de $-0,999955$ e um ajuste exponencial do tipo $\Delta N(t) = Ae^{-t/\tau} + C$. A condição inicial adotada é $x_0 = 0,1$ e evoluímos o sistema até $t = 1$, sendo esse, o limite superior adotado na evolução da densidade de probabilidade. O ajuste exponencial decrescente possui a seguinte forma

$$\Delta N(t) = 0,004362e^{-6,455t} - 1, \quad (8.15)$$

com $A = 0,004362$, $C = 1$ e o tempo de relaxação $\tau = 0,1549$.

Como já discutido na subseção 7.4, percebemos o mesmo padrão no decaimento da variação de população para os tempos de passagem de um estado a outro no potencial livre efetivo, devido à taxa $1/\tau$ [27, 46]. Portanto, podemos concluir que a modelagem da dinâmica de enovelamento de proteína pela EFP se mostra útil para um tratamento analítico.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

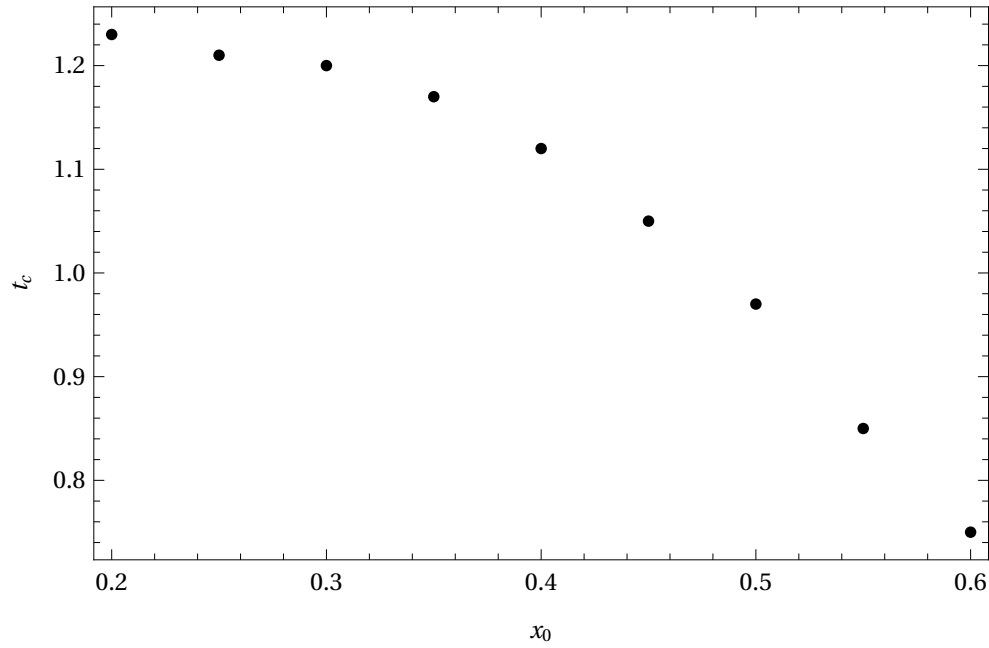


Figura 8.10: Tempo característico *vs* condição inicial para a densidade de probabilidade obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{lef}(x)$.

Fonte: Figura elaborada pelo autor.

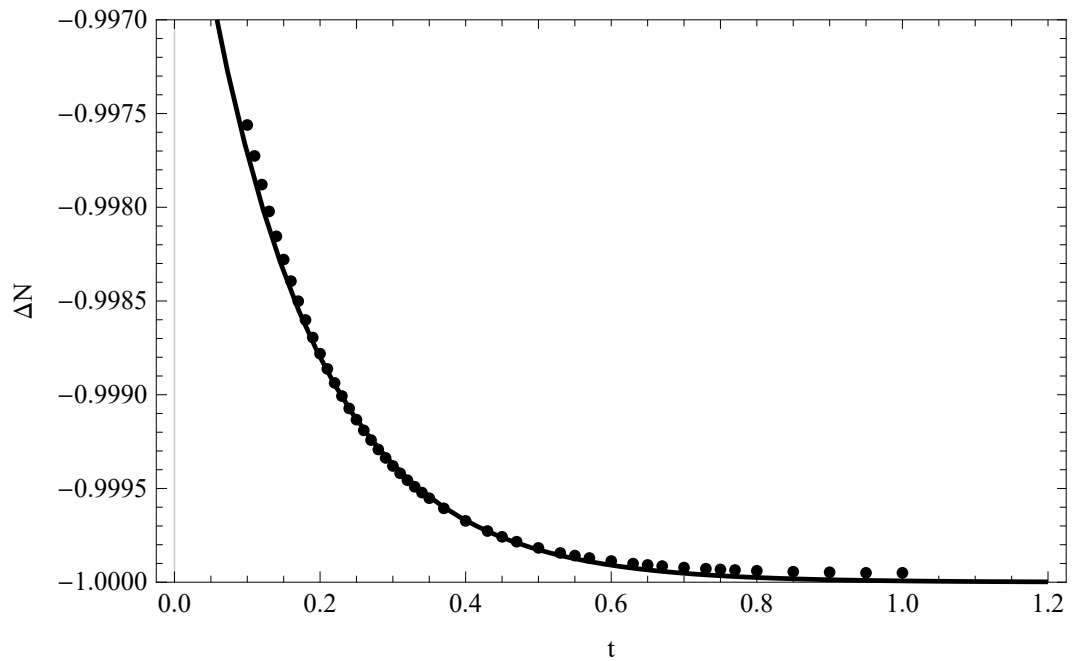


Figura 8.11: O grafico apresenta o fit exponencial referente a variação das probabilidades totais ΔN *vs* tempo de relaxação obtida através dos autovalores e autofunções advinda da ortogonalização de Gram-Schmidt e método variacional aplicado em $V_{lef}(x)$.

Capítulo 9

Conclusões

A equação de Fokker-Planck se mostrou uma abordagem altamente eficaz na determinação analítica das distribuições de probabilidade em processos difusivos. No contexto do enovelamento de proteínas, esse processo pode ser modelado como uma difusão entre dois estados: o estado enovelado (associado a funções biológicas inativas) e o estado desenovelado (associado a funções biológicas ativas). Utilizando a teoria de superfície de energia, que permite expressar o perfil de energia livre em duas coordenadas para as proteínas de interesse, empregamos simulações computacionais para obter funções que representam esses perfis [12]. Através de métodos matemáticos, podemos então determinar as autofunções e autovalores relevantes, permitindo assim a solução da equação de Fokker-Planck e a análise das propriedades do sistema em estudo.

A abordagem de desenvolver a solução da equação de Fokker-Planck usando o operador evolução, conforme apresentado na subseção 3.3.2, e o operador hermitiano, conforme descrito na subseção 3.3.4, revelou-se altamente benéfica para tratar o problema investigado neste trabalho, que se concentrou no enovelamento de proteínas. Através dessa formulação matemática, foi possível analisar com precisão várias características da EFP.

Um aspecto relevante é que, para tempos longos, a distribuição de probabilidade tende a se tornar estacionária. Esse comportamento pode ser observado em macromoléculas proteicas, onde, fora da temperatura de equilíbrio e com o segundo mínimo energético mais pronunciado, a proteína tem a tendência de evoluir e permanecer nesse estado, resultando em uma distribuição estacionária que está em consonância com a solução da equação de Fokker-Planck. Além disso, a transformação da EFP em uma equação do tipo-Schrödinger trouxe vantagens tanto em termos do formalismo matemático como na aplicação de métodos para obter as autofunções e autovalores

necessários para compor a solução da equação. A equação de Schrödinger é uma equação diferencial parcial bem conhecida na mecânica quântica, o que significa que, em alguns casos, pode ser mais conveniente manipular e resolver a equação de Schrödinger do que a equação de Fokker-Planck. Essas abordagens matemáticas enriqueceram a compreensão do problema de enovelamento de proteínas, permitindo uma análise mais aprofundada das propriedades do sistema em estudo.

Sobre os formalismos utilizados, eles se mostraram extremamente úteis na obtenção das soluções para $V_{ef}(x)$ e $V_{lef}(x)$ (equações (7.2) e (8.2), respectivamente). No entanto, cada abordagem apresenta suas limitações. No caso da hierarquia de hamiltonianos, foi observado que os autovalores e os parâmetros variacionais foram obtidos com maior rapidez. No entanto, devido à aproximação do superpotencial a partir de $n = 1$ e sua inclusão no método variacional, houve um acúmulo significativo de erros numéricos à medida que a hierarquia era elevada. Como resultado, os autovalores obtidos por esse método apresentaram maior erro em comparação com o segundo método. Na OGS, o problema reside no custo computacional. Apesar de ter sido utilizado um método aproximado, não houve acúmulo de erros nas funções, uma vez que os autovalores mostrados nas Tabelas 7.4 e 8.4 são ortogonais entre si. Essa característica é fundamental em equações do tipo-Schrödinger, e, portanto, os níveis de energia obtidos por esse método foram mais precisos em comparação com o primeiro método. No entanto, os resultados foram entregues com uma velocidade computacional menor, devido à maior exigência nos cálculos de integração e minimização numéricos. Em relação ao método variacional, ele se mostrou eficaz na determinação das energias. No geral, embora a hierarquia de hamiltonianos seja uma ótima alternativa para solucionar a equação de Fokker-Planck, optamos pela OGS na determinação dos tempos característicos e constante de relaxação dos dois potenciais estudados, devido à obtenção de estados fundamentais mais precisos. É importante destacar que o problema relacionado ao processamento computacional pode ser contornado com o uso de computadores mais avançados e softwares de cálculo numérico mais eficientes.

Conseguimos obter t_c a partir da OGS e comparar com a referência [6] para o caso assimétrico. Mostramos então, que com essa metodologia podemos reproduzir os dados presente na referência e, portanto, mesmo não tendo encontrado trabalhos na literatura que modelasse dessa forma o perfil de energia da proteína *CI2*, podemos nos assegurar de que é possível usa-la para obter os tempos de passagem para a dinâmica de enovelamento. O mesmo vale para a constante de relaxação que, de acordo com as referências [27, 46], τ necessita ser negativo (tal qual encontramos nos dois casos estudados quando o fit exponencial foi aplicado sobre os pontos no gráfico de ΔN por t , Figuras 7.8 e 8.11), se quisermos modelar a queda exponencial que ocorre nas transições

de estados em poços biestáveis.

Referências

1. SALINAS, S. R. **Einstein e a teoria do movimento browniano.** Revista Brasileira de Ensino de Física, SciELO Brasil, v. 27, p. 263–269, 2005.
2. SILVA, J. M.; LIMA, J. **Quatro abordagens para o movimento browniano.** Revista Brasileira de Ensino de Física, SciELO Brasil, v. 29, p. 25–35, 2007.
3. TOUCHETTE, H.; STRAETEN, E. Van der; JUST, W. **Brownian motion with dry friction: Fokker-Planck approach.** Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical, IOP Publishing, v. 43, n. 44, p. 445002, 2010.
4. REIF, F. **Fundamentals of statistical and thermal physics.** [S.l.]: Waveland Press, 2009.
5. ARAÚJO, M. T. d. **Aplicação da equação de Fokker-Planck no estudo de canais iônicos.** Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2015
6. POLOTTO, F. **Equação de Fokker-Planck e enovelamento de proteínas.** Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2015.
7. TOMÉ, T.; DE OLIVEIRA, M. J. **Dinâmica Estocástica e Irreversibilidade.** [S.l.]: EdUSP, 2001.
8. RISKEN, H. **Fokker-Planck equation.** In: The Fokker-Planck Equation. S.l.: Springer, 1996. p. 63–95.
9. COFFEY, W.; KALMYKOV, Y. P. **The Langevin equation: with applications to stochastic problems in physics, chemistry and electrical engineering.** [S.l.]: World Scientific, 2012. v. 27.
10. POLOTTO, F. et al. **Supersymmetric quantum mechanics method for the Fokker–Planck equation with applications to protein folding dynamics.** Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, Elsevier, v. 493, p. 286–300, 2018.
11. SOCCI, N.; ONUCHIC, J. N.; WOLYNES, P. G. **Diffusive dynamics of the reaction coordinate for protein folding funnels.** The Journal of chemical physics,

-
- American Institute of Physics, v. 104, n. 15, p. 5860–5868, 1996.
12. CONTESSOTO, V. d. G. et al. **Introdução ao problema de enovelamento de proteínas: uma abordagem utilizando modelos computacionais simplificados.** Revista Brasileira de Ensino de Física, SciELO Brasil, v. 40, 2018.
13. OLIVEIRA, R. J. et al. **Coordinate and time-dependent diffusion dynamics in protein folding.** Methods, Elsevier, v. 52, n. 1, p. 91–98, 2010.
14. CHO, S. S.; LEVY, Y.; WOLYNES, P. G. **P versus Q: Structural reaction coordinates capture protein folding on smooth landscapes.** Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences, v. 103, n. 3, p. 586–591, 2006.
15. SCHERAGA, H. A.; KHALILI, M.; LIWO, A. **Protein-folding dynamics: overview of molecular simulation techniques.** Annual review of physical chemistry, Palo Alto, Calif.: Annual Reviews, 1950-, v. 58, n. 1, p. 57–83, 2007.
16. ONUCHIC, J. N. et al. **The energy landscape theory of protein folding: insights into folding mechanisms and scenarios.** Advances in protein chemistry, Elsevier, v. 53, p. 87–152, 2000.
17. DOBSON, C. M. **Protein folding and misfolding.** Nature, Nature Publishing Group, v. 426, n. 6968, p. 884–890, 2003.
18. LEHNINGER, A. L. et al. **Lehninger principles of biochemistry.** [S.l.]: Macmillan, 2005.
19. WANG, J. et al. **Topography of funneled landscapes determines the thermodynamics and kinetics of protein folding.** Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences, v. 109, n. 39, p. 15763–15768, 2012.
20. BECKER, O. M.; KARPLUS, M. **The topology of multidimensional potential energy surfaces: Theory and application to peptide structure and kinetics.** The Journal of chemical physics, American Institute of Physics, v. 106, n. 4, p. 1495–1517, 1997.
21. ONUCHIC, J. N.; LUTHEY-SCHULTEN, Z.; WOLYNES, P. G. **Theory of protein folding: the energy landscape perspective.** Annual review of physical chemistry, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 48, n. 1, p. 545–600, 1997.
22. BICOUT, D. J.; SZABO, A. **Entropic barriers, transition states, funnels, and exponential protein folding kinetics: a simple model.** Protein Science, Cambridge University Press, v. 9, n. 3, p. 452–465, 2000.
23. CHAHINE, J. et al. **Configuration-dependent diffusion can shift the kinetic**

- transition state and barrier height of protein folding.** Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences, v. 104, n. 37, p. 14646–14651, 2007.
24. CHO, S. S.; LEVY, Y.; WOLYNES, P. G. **P versus Q: Structural reaction coordinates capture protein folding on smooth landscapes.** Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences, v. 103, n. 3, p. 586–591, 2006.
25. NOEL, J. K.; WHITFORD, P. C.; ONUCHIC, J. N. **The shadow map: a general contact definition for capturing the dynamics of biomolecular folding and function.** The Journal of Physical Chemistry B, ACS Publications, v. 116, n. 29, p. 8692–8702, 2012.
26. ANFINSEN, C. B. et al. **The kinetics of formation of native ribonuclease during oxidation of the reduced polypeptide chain.** Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences, v. 47, n. 9, p. 1309–1314, 1961.
27. DRIGO, E. F. et al. **Probability distribution to obtain the characteristic passage time for different tri-stable potentials.** Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, Elsevier, v. 606, p. 128121, 2022.
28. PHILIPP, L.; SHIZGAL, B. D. **A Pseudospectral solution of a bistable Fokker–Planck equation that models protein folding.** Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, Elsevier, v. 522, p. 158–166, 2019.
29. BUTKOV, E. **Mathematical physics.** [S.l.]: Addison-Wesley, 1968.
30. GIKHMAN, I. I.; SKOROKHOD, A. V. **The theory of stochastic processes II.** [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2004.
31. DRIGO, E. F. **Supersimetria aplicada à mecânica quântica: estudo da equação de Schrödinger.** [S.l.]: Editora Unesp, 2009.
32. GANGOPADHYAYA, A.; MALLOW, J. V.; RASINARIU, C. **Supersymmetric quantum mechanics: An introduction.** [S.l.]: World Scientific Publishing Company, 2017.
33. COOPER, F.; KHARE, A.; SUKHATME, U. **Supersymmetry and quantum mechanics.** Physics Reports, Elsevier, v. 251, n. 5-6, p. 267–385, 1995.
34. WITTEN, E. **Dynamical breaking of supersymmetry.** Nuclear Physics B, Elsevier, v. 188, n. 3, p. 513–554, 1981.
35. MONTEIRO, J. M. C.; ALGOZINI, A.; DRIGO, E. **Solução do átomo de hidrogênio usando Supersimetria.** Revista Brasileira de Ensino de Física, SciELO Brasil, v. 41, 2019.

-
36. PERA, L. A. M. et al. **Solução de um potencial exponencial via superálgebra.** Revista Brasileira de Ensino de Física, SciELO Brasil, v. 44, 2022.
37. BATAEL, H. d. O. et al. **Operadores-escada generalizados para sistemas quânticos.** Revista Brasileira de Ensino de Física, SciELO Brasil, v. 40, 2017.
38. ARFKEN, G. B.; WEBER, H. J. **Mathematical methods for physicists.** [S.l.]: American Association of Physics Teachers, 1999.
39. ZILL, D. G. **Equações diferenciais com aplicações em modelagem.** [S.l.]: Cengage Learning Editores, 2003.
40. GRIFFITHS, D. **Introdução a Mecânica Quântica.** [S.l.]: Pearson International Edition, 2011.
- 41 BATAEL, H. d. O.; DRIGO, E. F. **Variational eigenfunctions for excited states inspired by supersymmetric quantum mechanics and the gram–schmidt process.** Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical, IOP Publishing, v. 56, n. 28, p. 285201, 2023.
42. BATAEL, H. d. O. et al. **Effects of quantum confinement on thermodynamic properties.** The European Physical Journal D, Springer, v. 75, p. 1–9, 2021.
43. BATAEL, H. d. O. **Estudo sobre moléculas diatômicas em regime de confinamento.** Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2023.
44. SO, F.; LIU, K. **A study of the fokker–planck equation of bistable systems by the method of state-dependent diagonalization.** Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, Elsevier, v. 277, n. 3-4, p. 335–348, 2000.
45. LANDAU, L. D.; LIFSHITZ, E. M. **Quantum mechanics: non-relativistic theory.** [S.l.]: Elsevier, 2013. v. 3.
- 46 ARAUJO, M. T. et al. **The impact of the diffusion parameter on the passage time of the folding process.** *SciPost Physics*, 2023.
47. HARPAZ, Y. et al. **Direct observation of better hydration at the N terminus of an alpha-helix with glycine rather than alanine as the N-cap residue.** Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences, v. 91, n. 1, p. 311–315, 1994.
48. PEKKARINEN, A. I.; JONES, B. L. **Purification and identification of barley (*Hordeum vulgare* L.) proteins that inhibit the alkaline serine proteinases of *Fusarium culmorum*.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, ACS Publications, v. 51, n. 6, p. 1710–1717, 2003.

49. JACKSON, S. E.; FERSHT, A. R. **Folding of chymotrypsin inhibitor 2. 2. Influence of proline isomerization on the folding kinetics and thermodynamic characterization of the transition state of folding.** Biochemistry, ACS Publications, v. 30, n. 43, p. 10436–10443, 1991.
50. JACKSON, S. E.; ELMASRY, N.; FERSHT, A. R. **Structure of the hydrophobic core in the transition state for folding of chymotrypsin inhibitor 2: a critical test of the protein engineering method of analysis.** Biochemistry, ACS Publications, v. 32, n. 42, p. 11270–11278, 1993.

Apêndice A

Integrais para o Desenvolvimento das Equações (3.14) e (3.15)

O desenvolvimento das formas integrais apresentadas nas equações (3.14) e (3.15) serão apresentadas. Iniciando pela primeira equação citada.

$$\left\langle f(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} \right\rangle = \int f(x_n) P_n(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} dx_n. \quad (\text{A.1})$$

Integrando por partes a equação acima, temos:

$$\begin{aligned} \int f(x_n) P_n(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} dx_n &= f(x_n) P_n(x_n) e^{ikx_n} + \\ &\quad - \int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} [f(x_n) P_n(x_n)] dx_n. \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

Como o interesse está apenas no valor médio, é interessante desprezar as parcelas que não variam com a média. Dessa forma a equação (A.2) se torna,

$$\int f(x_n) P_n(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} dx_n = - \int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} [f(x_n) P_n(x_n)] dx_n, \quad (\text{A.3})$$

e que é a forma mostrada na equação (3.14). Para a segunda equação é necessárias duas integrações por partes. Segue os cálculos:

$$\frac{\Gamma}{2} \left\langle \frac{d^2}{dx_n^2} e^{ikx_n} \right\rangle = \frac{\Gamma}{2} \int P_n(x_n) \frac{d^2}{dx_n^2} e^{ikx_n} dx_n. \quad (\text{A.4})$$

A primeira integração gera,

$$\frac{\Gamma}{2} \int P_n(x_n) \frac{d^2}{dx_n^2} e^{ikx_n} dx_n = \frac{\Gamma}{2} \left[P_n(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} - \int \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} P_n(x_n) dx_n \right], \quad (\text{A.5})$$

e a segunda integração,

$$\begin{aligned} \frac{\Gamma}{2} \int P_n(x_n) \frac{d^2}{dx_n^2} e^{ikx_n} dx_n &= \frac{\Gamma}{2} \left[P_n(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} - \frac{d}{dx_n} P_n(x_n) e^{ikx_n} + \right. \\ &\quad \left. + \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^2} P_n(x_n) dx_n \right]. \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

Analogamente a integração da equa o (A.2), os termos constantes podem ser desprezados, sendo assim, a expressão acima se torna igual a equa o (3.15),

$$\frac{\Gamma}{2} \int P_n(x_n) \frac{d^2}{dx_n^2} e^{ikx_n} dx_n = \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^2} P_n(x_n) dx_n. \quad (\text{A.7})$$

Apêndice B

Dedução do Operador Adjunto

O desenvolvimento da equação (3.46), a qual está reescrita abaixo, (B.1), começa com a substituição da definição do operador adjunto, (3.29),

$$\int_a^b \phi(x)^* [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx = \int_a^b \chi(x) [\mathbf{W} \phi(x)]^* dx. \quad (\text{B.1})$$

com as condições de contorno (3.47) para $\chi(x)$ e (3.31) para $\phi(x)$,

$$\int_a^b \phi(x)^* [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx = \int_a^b \chi(x) \left[-\frac{\partial}{\partial x} [f(x)\phi(x)] + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \phi(x)}{\partial x^2} \right]^* dx. \quad (\text{B.2})$$

Como as funções pertencem aos $\mathbb{R}$, o complexo conjugado das funções são elas mesmas, portanto o asterisco que representa tal propriedade matemática pode ser omitida [7]. Integrando por partes a parcela a direita da equação (B.2), tem-se:

$$\begin{aligned} \int_a^b \phi(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx = & -[\chi(x)f(x)\phi(x)]_a^b + \int_a^b f(x)\phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx + \\ & + \frac{\Gamma}{2} \left[\chi(x) \frac{\partial \phi(x)}{\partial x} \right]_a^b - \frac{\Gamma}{2} \int_a^b \frac{\partial \phi(x)}{\partial x} \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx. \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Integrando por parte mais uma vez a última expressão no lado direito da igualdade, a equação (B.3) se torna,

$$\begin{aligned} \int_a^b \phi(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx &= -[\chi(x)f(x)\phi(x)]_a^b + \int_a^b f(x)\phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx + \\ &+ \frac{\Gamma}{2} \left[\chi(x) \frac{\partial \phi(x)}{\partial x} \right]_a^b - \frac{\Gamma}{2} \left[\frac{\partial \chi(x)}{\partial x} \phi(x) \right]_a^b + \frac{\Gamma}{2} \int_a^b \phi(x) \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2} dx. \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

Multiplicando ambos os lados da equação (B.4) por $1/\phi(x)$ para poder aplicar a condição de contorno (3.47) e eliminar o quarto termo a direita depois da igualdade,

$$\begin{aligned} \frac{1}{\phi(x)} \int_a^b \phi(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx &= -\frac{1}{\phi(x)} [\chi(x)f(x)\phi(x)]_a^b + \frac{1}{\phi(x)} \int_a^b f(x)\phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx + \\ &+ \frac{1}{\phi(x)} \frac{\Gamma}{2} \left[\chi(x) \frac{\partial \phi(x)}{\partial x} \right]_a^b - \frac{1}{\phi(x)} \frac{\Gamma}{2} \left[\frac{\partial \chi(x)}{\partial x} \phi(x) \right]_a^b + \frac{1}{\phi(x)} \frac{\Gamma}{2} \int_a^b \phi(x) \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2} dx, \end{aligned}$$

em seguida multiplica por $\phi(x)$,

$$\begin{aligned} \int_a^b \phi(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx &= -[\chi(x)f(x)\phi(x)]_a^b + \int_a^b f(x)\phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx + \\ &+ \frac{\Gamma}{2} \left[\chi(x) \frac{\partial \phi(x)}{\partial x} \right]_a^b + \frac{\Gamma}{2} \int_a^b \phi(x) \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2} dx. \end{aligned} \quad (\text{B.5})$$

Agora, para poder aplicar a condição (3.31), multiplica-se todos os lados da equação (B.5) por $1/\chi(x)$,

$$\begin{aligned} \frac{1}{\chi(x)} \int_a^b \phi(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx &= -\frac{1}{\chi(x)} [\chi(x)f(x)\phi(x)]_a^b + \frac{1}{\chi(x)} \int_a^b f(x)\phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx + \\ &+ \frac{1}{\chi(x)} \frac{\Gamma}{2} \left[\chi(x) \frac{\partial \phi(x)}{\partial x} \right]_a^b + \frac{1}{\chi(x)} \frac{\Gamma}{2} \int_a^b \phi(x) \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2} dx, \end{aligned}$$

e portanto,

$$\begin{aligned} \frac{1}{\chi(x)} \int_a^b \phi(x) [\mathbf{W}^+ \chi(x)] dx &= -[f(x)\phi(x)]_a^b + \frac{1}{\chi(x)} \int_a^b f(x)\phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx + \\ &+ \frac{\Gamma}{2} \left[\frac{\partial \phi(x)}{\partial x} \right]_a^b + \frac{1}{\chi(x)} \frac{\Gamma}{2} \int_a^b \phi(x) \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2} dx, \end{aligned} \quad (\text{B.6})$$

em seguida, aplica-se a condição de contorno para $\phi(x)$ e multiplica-se ambos os lados

da equação (B.6) por $\chi(x)$,

$$\int_a^b \phi(x) \left[\mathbf{W}^+ \chi(x) \right] dx = \int_a^b f(x) \phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} dx + \frac{\Gamma}{2} \int_a^b \phi(x) \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2} dx. \quad (\text{B.7})$$

Se a igualdade de integrais é em relação ao mesmo integrando, então os argumentos são iguais,

$$\phi(x) \left[\mathbf{W}^+ \chi(x) \right] = f(x) \phi(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} + \frac{\Gamma}{2} \phi(x) \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2}, \quad (\text{B.8})$$

dessa forma, o operador adjunto ao operador evolução é:

$$\mathbf{W}^+ \chi(x) = f(x) \frac{\partial \chi(x)}{\partial x} + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \chi(x)}{\partial x^2}. \quad (\text{B.9})$$

Apêndice C

Reversibilidade Microscópica e Dedução do Operador K

C.1 Reversibilidade Microscópica

No sistema estacionário, a densidade de probabilidade (3.27) independe do tempo, conseqüentemente a corrente de probabilidade também [7, 8, 30]. Isso é mostrado na equação (3.24). Com essa informação, $J(x, t)$ tem que ser independente de x , passando a ter o mesmo valor em todos os pontos [7, 8, 30]. Porém foi definido a condição em que $J(x, t)$ seja nula nos extremos do intervalo $[a, b]$, portanto ela deve ser nula em todo o intervalo. Em outras palavras, a reversibilidade microscópica se refere ao fato de que, se a equação de Fokker-Planck é válida para descrever a dinâmica de um sistema, então o sistema é microscopicamente reversível, ou seja, as trajetórias do sistema são reversíveis no tempo [7, 8, 30]. Isso significa que se o sistema estiver em um estado particular em um dado momento, ele pode ser levado de volta a esse estado através de uma trajetória reversa [7, 8, 30].

C.2 Operador K

O operador evolução é definido como,

$$\mathbf{W}\phi(x) = -\frac{\partial}{\partial x} [f(x)\phi(x)] + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \phi(x). \quad (\text{C.1})$$

A expressão (3.54) juntamente com a expressão (3.56) mostra a relação entre os operadores, suas autofunções e autovalores, que em resumo é

$$\mathbf{K}\psi_l(x) = \mathbf{W}\psi_l(x) = \Lambda_l\psi_l(x), \quad (\text{C.2})$$

quando aplicado a uma função $\psi_l(x)$. Olhando para a igualdade entre os operadores, tem-se.

$$\mathbf{K}\psi_l(x) = \frac{1}{\psi_0(x)} \left[-\frac{\partial}{\partial x} [f(x)\psi_0(x)\psi_l(x)] + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [\psi_0(x)\psi_l(x)] \right]. \quad (\text{C.3})$$

Desenvolvendo a primeira derivada na porção direita da igualdade na equação (C.3) e escrevendo a derivada segunda como duas derivadas primeiras.

$$\mathbf{K}\psi_l = \frac{1}{\psi_0} \left[-f\psi_0 \frac{\partial \psi_l}{\partial x} - f\psi_l \frac{\partial}{\partial x} - \psi_0\psi_l \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial}{\partial x} (\psi_0\psi_l) \right) \right], \quad (\text{C.4})$$

na qual foi omitido a notação “(x)” afim de facilitar a escrita. Distribuindo o fator $\frac{1}{\psi_0}$ por toda a expressão e simplificando-a, tem-se,

$$\mathbf{K}\psi_l = -f \frac{\partial \psi_l}{\partial x} - \frac{f\psi_l}{\psi_0} \frac{\partial \psi_0}{\partial x} - \psi_l \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\Gamma}{2} \left[\frac{2}{\psi_0} \frac{\partial \psi_l}{\partial x} \frac{\partial \psi_0}{\partial x} + \frac{\psi_l}{\psi_0} \frac{\partial^2 \psi_0}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \psi_l}{\partial x^2} \right]. \quad (\text{C.5})$$

É possível escrever as parcelas $\frac{1}{\psi_0} \frac{\partial \psi_0}{\partial x}$ como $\frac{\partial}{\partial x} \ln \psi_0$.

$$\mathbf{K}\psi_l = -f \frac{\partial \psi_l}{\partial x} - f\psi_l \frac{\partial}{\partial x} \ln \psi_0 - \psi_l \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\Gamma}{2} \left[2 \frac{\partial \psi_l}{\partial x} \frac{\partial}{\partial x} \ln \psi_0 + \frac{\psi_l}{\psi_0} \frac{\partial^2 \psi_0}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \psi_l}{\partial x^2} \right]. \quad (\text{C.6})$$

Utilizando a relação vista em (3.58),

$$\frac{\partial}{\partial x} \ln \psi_0 = \frac{f}{\Gamma}, \quad (\text{C.7})$$

a equação (C.6), depois de simplificada, se torna,

$$\mathbf{K}\psi_l = - \left[\frac{f^2}{\Gamma} + \frac{\partial f}{\partial x} \right] \psi_l + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \psi_l}{\partial x^2} + \frac{\Gamma}{2} \frac{\psi_l}{\psi_0} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial \psi_0}{\partial x} \right). \quad (\text{C.8})$$

A equação (C.7) pode ser escrita da seguinte forma:

$$\frac{1}{\psi_0} \frac{\partial \psi_0}{\partial x} = \frac{f}{\Gamma},$$

e então,

$$\frac{\partial \psi_0}{\partial x} = \frac{\psi_0 f}{\Gamma}. \quad (\text{C.9})$$

Substituindo a equação acima na expressão (C.8),

$$\mathbf{K}\psi_l = - \left[\frac{f^2}{\Gamma} + \frac{\partial f}{\partial x} \right] \psi_l + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \psi_l}{\partial x^2} + \frac{\Gamma}{2} \frac{\psi_l}{\psi_0} \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\psi_0 f}{\Gamma} \right), \quad (\text{C.10})$$

e desenvolvendo a derivada na última porção a direita na equação (C.10), obtém-se:

$$\mathbf{K}\psi_l = - \left[\frac{f^2}{\Gamma} + \frac{\partial f}{\partial x} \right] \psi_l + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \psi_l}{\partial x^2} + \frac{\Gamma}{2} \frac{\psi_l}{\psi_0} \left(\frac{\psi_0}{\Gamma} \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{f}{\Gamma} \frac{\partial \psi_0}{\partial x} \right). \quad (\text{C.11})$$

Novamente, com a equação (C.9),

$$\mathbf{K}\psi_l = - \left[\frac{f^2}{\Gamma} + \frac{\partial f}{\partial x} \right] \psi_l + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2 \psi_l}{\partial x^2} + \frac{\psi_l}{2} \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{1}{2\Gamma} \psi_l f^2. \quad (\text{C.12})$$

Simplificando uma última vez e retornando com a notação “ (x) ”, a expressão acima se torna:

$$\mathbf{K}\psi_l(x) = -\frac{1}{2} \left[\frac{f(x)^2}{\Gamma} + \frac{\partial f(x)}{\partial x} \right] \psi_l(x) + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \psi_l(x) \quad (\text{C.13})$$

sendo essa, a forma desejada para o operador $\mathbf{K}$, eq (3.59), e que através da relação $\mathbf{K}\psi_l(x) = \Lambda_l \psi_l(x)$ se assemelha à equação de Schrödinger [7].