UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José do Rio Preto

MARCELO TOZO DE ARAUJO

APLICAÇÃO DA EQUAÇÃO DE FOKKER-PLANCK NO ESTUDO DE CANAIS IÔNICOS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP

27 de março de 2015

Marcelo Tozo de Araujo

APLICAÇÃO DA EQUAÇÃO DE FOKKER-PLANCK NO ESTUDO DE CANAIS IÔNICOS

Tese apresentada para a obtenção do título de Doutor em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Departamento de Física do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

Orientador: Prof. Dr. Elso Drigo Filho

São José do Rio Preto – SP,
27 de março de 2015

Araujo, Marcelo Tozo de.
Aplicação da equação de Fokker-Planck no estudo de canais iônicos / Marcelo Tozo de Araujo. -- São José do Rio Preto, 2015
101 f. : il., gráfs.

Orientador: Elso Drigo Filho
Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

1. Biologia molecular. 2. Biofísica. 3. Física estatística. 4. Processo estocástico. 5. Fokker-Planck, Equação de. 6. Canais iônicos. I. Drigo Filho, Elso. II. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. III. Título.

CDU – 53:519.2

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do IBILCE
UNESP - Câmpus de São José do Rio Preto

Marcelo Tozo de Araujo

Aplicação da Equação de Fokker-Planck no Estudo de Canais Iônicos

Tese apresentada para a obtenção do título de Doutor em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Departamento de Física do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de São José do Rio Preto.

Comissão Examinadora

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

Prof. Dr. João Ruggiero Neto
UNESP – São José do Rio Preto

Prof. Dr. Mario José de Oliveira
USP – São Paulo

Prof. Dr. Nelson Augusto Alves
USP – Ribeirão Preto

Prof. Dr. Waldemar Donizete Bastos
UNESP – São José do Rio Preto

São José do Rio Preto – SP,
27 de março de 2015

Dedico este trabalho como forma de gratidão aos meus pais, ***Wilton*** *e* ***Salete****, ao meu irmão,* ***Matheus****, e a minha mais querida amiga e irmã,* ***Laís Ozelin****. Vocês me fizeram sorrir nos momentos tristes, ter coragem nas horas de insegurança e ter persistência nas horas de desânimo. Compartilharam minhas alegrias e transformaram meus momentos ruins. Não há palavras para descrever o orgulho e prazer de tê-los em minha vida. Sempre estarão em meu coração!*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado forças para superar as dificuldades e chegar até este momento em minha vida.

Ao CNPq pelo apoio financeiro durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Elso que graças ao seu comprometimento, paciência e humor foi capaz de incentivar meus estudos desde a graduação e me deu um exemplo de profissionalismo. Obrigado por ter sido um ótimo orientador e amigo estes anos!

Aos meus companheiros mais antigos de sala (Franciele, Karina, Natália, Josimar, Mirian, Gisele e Gi), que suportaram minhas piadas infelizes, brincadeiras, dramas e discussões. Foi um imenso prazer ter estado ao lado de cada um de vocês e não poderia desejar companhia melhor!

Agradeço de maneira geral a todos os alunos da pós que fizeram parte de minha vida dentro e fora deste departamento! Obrigado pela amizade, paciência e apoio neste período.

A Ilva, Paulinho, Barbosa, Marcelino e Bruno pela paciência, atenção e solicitude todos estes anos. Que mantenham sempre esta alegria e simpatia que demonstram. Conviver com vocês foi sempre uma lição de humildade, respeito e alegria!

Aos docentes do departamento, João Ruggiero, Chahine, Augusto (*in memorian*) entre outros que dedicaram parte de seu tempo para compartilhar um pouco do conhecimento que possuem. Minha mais profunda admiração, respeito e gratidão por tudo que me ofereceram!

De modo geral, a todos do departamento gostaria de dizer que nunca esquecerei cada momento que tive aqui! Obrigado pelo companheirismo nas disciplinas, pela paciência nas brincadeiras, pelos churrascos do departamento e vários outros momentos alegres e difíceis que compartilhei com cada um estes anos! Muito do que sou hoje, profissional e pessoalmente, é porque tive a oportunidade de conviver com pessoas maravilhosas como vocês!

"O fim é apenas o começo de uma nova jornada..."
(Autor desconhecido)

RESUMO:

Este trabalho versa sobre o emprego da equação de Fokker-Planck (EFP) na descrição da difusão através de canais iônicos presentes na estrutura celular. Os canais possuem grande importância para o funcionamento celular por promoverem o equilíbrio químico entre o meio interno e externo da célula. Este controle do equilíbrio químico é diretamente relacionado à sua capacidade de abertura e fechamento (*gating*) e seletividade. Inicialmente fazemos uma breve apresentação da equação de Fokker-Planck mostrando sua relação com a equação de Langevin e os métodos de solução para diferentes modelos. Dentre os modelos mencionados focamos a adoção de diferentes dependências temporais no termo referente ao *drift* e no coeficiente de difusão. Para estes casos as soluções foram obtidas por meio de um *ansatz.* Em seguida, buscamos associar estes modelos matemáticos de EFP com a difusão através de canais iônicos, mas desconsiderando o *gating*. Esta associação é feita através da descrição da mudança de potencial na membrana plasmática quando íons fluem entre o meio interno e externo da célula. Outro aspecto abordado em um dos modelos foi descrever a difusão quando há o fechamento do canal com o tempo. O resultado obtido para este exemplo foi comparado a dados da literatura. Por fim, apresentamos uma breve discussão sobre a equação de Fokker-Planck em um sistema de coordenadas cilíndricas.

Palavras-chave: *Física Estatística, Processos Estocásticos, Equação de Fokker-Planck, Canal Iônico.*

ABSTRACT:

This work focus on the use of the Fokker-Planck equation (FPE) to describe the diffusion through ionic channels located in the cell membrane. The channels are responsible by the control of the ionic chemical equilibrium between the internal and external cell environment. The regulation of the chemical equilibrium is related to its capacity of opening and closing (gating) and its selectivity. Initially, we brief by present of the Fokker-Planck equation, where we show its relation with the Langevin equation and the methods of solution to different models. Among the models mentioned, we focus on adoption of different temporal dependence in the drift term and diffusion coefficient. The solutions for these cases are obtained by an ansatz that satisfies the boundary conditions of the models. We associate these mathematic models of FPE with diffusion through ionic channels without consider the gating process. This association is done describing the change of the membrane potential when there is diffusion of ions between the inside and outside of the cell. Another aspect described by one of the models is the diffusion when there is the closing of the channel with the time. The result obtained for this case is compared with results from the literature. Finally, we present a brief discussion of the Fokker-Planck equation in a cylindrical coordinate system.

Keywords: *Statistical Physics, Stochastic Process, Fokker-Planck Equation, Ionic Channel*

Índice de Símbolos e Abreviações:

EFP – Equação de Fokker-Planck;

$P(x,t)$ – Distribuição de probabilidade;

t – Variável temporal;

x – Coordenada geral;

Q – Coeficiente de difusão constante;

T – Temperatura;

$j(x,t)$ – Corrente de probabilidade;

$r(t)$ – Taxa de escape dependente do tempo;

$\theta(t)$ – Tempo de passagem;

$w(x,t)$ – Função obtida pela integração de $f(x,t)$;

$\mu(t)$ – Dependência temporal da função $f(x,t)$;

$\sigma(t)$ – Coeficiente de difusão dependente do tempo;

$\Psi(t)$ e $\phi(t)$ – Funções temporais que compõe o *anzats* (2.5.4) solução da equação de Fokker-Planck;

$\Psi_1(t)$, $\Psi_2(t)$ e $\phi(t)$ – Funções temporais que compõe o *anzats* (2.5.8) solução da equação de Fokker-Planck;

a – Valor da variável x em que o *anzats* (2.5.8) se anula;

x_o – Ponto próximo ao valor a que o *anzats* (2.5.8) se anula;

V – Potencial eletrostático;

τ – Tempo de relaxação de um circuito RC;

κ – Inverso do comprimento de Debye;

Lista de Figuras:

Figura 2.1: Representação de um potencial metaestável. 9
Figura 3.1: Modelo representativo de canal iônico: A) Canal permitindo a passagem de íons K^+ do meio interno para externo; B) Canal permite tanto a entrada quanto saída de K^+ da célula. (*fonte: Foundations of Mathematical Neurocience,* [44]); 21
Figura 3.2: Modelo representativo de canal iônico (esquerda) e circuito equivalente a membrana (direita) (*fonte: Foundations of Mathematical Neurocience* [44])..... 23
Figura 3.1.1: Curva do potencial $w(x,t)$ definido na equação (3.1.3) para diferentes valores de tempo com $k = 0.5$ e $v_o = 5$..... 25
Figura 3.1. 2: Gráfico de $P(x,t)$ *vs* x dado pela equação (3.1.20) para $k = 0.5$ e $v_o = 5$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda 28
Figura 3.1. 3: Gráfico de <x> *vs* t para a distribuição de probabilidade (3.1.20). 29
Figura 3.1. 4: Gráfico da distribuição de Probabilidade (3.1.22) *versus* x com $Q = 1$, $\tau = 5$ e $\varepsilon = 5$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda. 31
Figura 3.1. 5: Gráfico de <x> *vs* t para a distribuição de probabilidade (3.1.22) considerando diferentes valores de τ. 32
Figura 3.2. 1: Gráfico da distribuição de Probabilidade (3.1.22) para $Q = 1$, $\tau = 5$ e $\varepsilon = 5$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda. 34
Figura 3.3.1: Curvas do potencial $w(x,t)$ definido na equação (3.3.2) para diferentes valores de tempo, $k_1 = 0.2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0.05$. 37
Figura 3.3. 2: Distribuição de Probabilidade para diferentes valores de tempo com a) $Q = 0.1$ e b) $Q = 1$. 38
Figura 3.3. 3: Curva da taxa de escape (r) versus t para diferentes valores de Q com $k_1 = 0{,}2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0{,}05$..... 39
Figura 3.3.4: Tempo de escape ($\theta(t)$) versus t para diferentes valores de Q com $k_1 = 0.2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0.05$. 40
Figura 3.3. 5: Comparação entre a corrente elétrica estimada pelo modelo proposto (círculo) e resultados experimentais indicados na ref. [49] (cruz) versus t. Os valores das constantes são: $Q = 1\mu m^2/ms$, $k_1 = 0.9$, $\lambda = 6.58$ e $k_{2,0} = 0.85$. 41
Figura 3.4. 1: Gráfico da distribuição de Probabilidade (3.4.3) para $Q = 1$, $\tau = 1$, $k = 0.1$ e $\varepsilon = 5$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda 45
Figura 4.1.1: Distribuição de probabilidade (4.1.6) para $Q = 1$, $k = 0.1$, $v = 5$, $\lambda = 0.1$ e $s = 1$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda 49
Figura B. 1: Figura ilustrativa do potencial entre duas placas quando consideramos que estas possuem uma carga negativa. 60
Figura B.2: Distribuição de probabilidade (B.18)..... 62
Figura C. 1: Gráfico comparativo entre o potencial harmônico truncado (linha contínua) e o potencial harmônico usual (linha tracejada) para $k = 1$..... 68

Figura C. 2: a) Distribuição de probabilidade (C.16) *versus* posição x para diferentes tempos para profundidade do poço $v_o = 0{,}5$, b) Erro estimado $\varepsilon(x,t)$ para cada solução. 70
Figura C. 3: Gráfico da população próximo ao mínimo de potencial, equação (C.10), *versus* tempo t para profundidade do poço $v_o = 0.5$. 71
Figura C. 4: Gráfico da transição de fase população: $Y(t,Q)$, equação (C.10), versus Q para tempo longo ($t = 10^4$). 72
Figura C. 5: a) $P(x,t)$, equação (C.16), *versus* posição x para diferentes tempos para profundidade do poço $v_o = 1{,}5$. b) Erro estimado $\varepsilon(x,t)$ para cada valor de tempo. 73
Figura C. 6: Gráfico da transição de fase população: $Y(t,Q)$, equação (C.10), *versus* Q para tempo $t = 10^4$. 74
Figura C. 7: Gráfico do potencial polinomial (C.19) *versus* x para $a = 0{,}63$, $b = 0{,}38$, profundidade $v_o = 1$ e $d = 1{,}40$. 75
Figura C. 8: a) Distribuição de probabilidade (C.24) *versus* posição x; b) erro ε da solução aproximada, considerando para $a = 0.63$u, $b = 0.38$u e profundidade $v_o = 1$. 77
Figura C. 9: Gráfico da transição de fase *versus* Q para tempo t igual a 10^4. 78

Sumário

1. Introdução 1
1.1. Canal Iônico 2
2. Equação de Fokker-Planck 5
2.1. Obtenção da Equação de Fokker-Planck 6
2.2. Dinâmica 9
2.3. Solução estacionária 11
2.4. Solução temporal 12
2.5. Potencial dependente do tempo 13
3. Canal Iônico 20
3.1. Potencial dependente do tempo e difusão constante 24
3.2. Potencial harmônico e coeficiente de difusão dependentes do tempo 32
3.3. Potencial metaestável dependente do tempo 35
3.4. Condição Absorvedora 42
4. Equação de Fokker-Planck para coordenadas cilíndricas 46
4.1. Exemplos de Solução em Coordenadas Cilindricas 48
5. Conclusão 52
Apêndice A – Equação de Fokker-Planck para modelos correlacionados 56
Apêndice B – Difusão entre dois planos 58
Apêndice C - Solução aproximada para potenciais parcialmente confinantes 64
C.1. Oscilador harmônico finito 67
C.2. Potencial polinomial não harmônico 74
Apêndice D – Prova da Igualdade (2.5.25) 79
Referências 83

1. Introdução

A equação de Fokker-Planck (EFP) é uma ferramenta matemática muito utilizada para descrever processos estocásticos nas mais diversas áreas [1 – 4]. Sua primeira associação está relacionada ao estudo do movimento Browniano. Em meados do século XIX o escocês Robert Brown fez uma série de observações relacionadas ao comportamento de pequenas partículas imersas em um fluído. Estas partículas apresentavam um movimento randômico que, posteriormente, foi descrito por Albert Einstein [5].

O movimento Browniano ocorre devido ao choque de determinada partícula com outras vizinhas e a interação com um sistema externo. Em geral, processos difusivos podem ser tratados via formalismo de Fokker-Planck. Esta equação é obtida da equação de Langevin e fornece a distribuição de probabilidade de encontrar determinada partícula em um estado x para certo instante t [1, 6 - 7].

A representação comum da equação de Fokker-Planck é dada por:

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}\left[f(x)P(x,t)\right] + Q\frac{\partial^2 P(x,t)}{\partial x^2} \tag{1.1}$$

sendo $P(x,t)$ a distribuição de probabilidade, Q o coeficiente de difusão e $f(x)$ a força externa que age no sistema.

Dentre os vários casos de emprego da EFP vale ressaltar o estudo do transporte de íons através de membranas [8 – 9] por meio de canais. O fluxo iônico resulta de um gradiente de concentração e uma diferença de potencial elétrico entre os meios interno e externo da célula [10].

Canais iônicos são extremamente importantes para controlar o equilíbrio químico no interior das células através da sua característica de abertura e fechamento. Há várias doenças relacionadas a problemas no fluxo de corrente devido à disfunção ou anomalia nos canais iônicos [11 - 12], por exemplo, algumas formas de diabete miellitus provocadas pela deficiência na regulação do fluxo de íons ou a morte celular pela abertura de grandes poros não seletivos causados por problemas genéticos da célula.

Embora muito se saiba sobre a estrutura de canais iônicos ainda há muita dificuldade na obtenção de expressões matemáticas capazes de estimar a quantidade de

partículas que entram ou saem de uma estrutura celular quando se tem diferentes concentrações dentro e fora da célula.

As abordagens adotadas para o estudo de difusão envolvendo canais iônicos são variadas, por exemplo, tem-se empregado modelos de simulação computacional via método de Monte Carlo [13 - 14], modelos cinéticos e a equação de Fokker-Planck [9]. Estes métodos se limitam a casos específicos de interação ou desconsideram a característica seletiva e a dinâmica de abertura e fechamento do canal (*gating*) [15 - 16].

Uma abordagem interessante foi proposta por J. Piasecki (vide ref. [9]) que representa o funcionamento dos canais iônicos em diferentes casos. Ele utiliza uma distribuição de estado estacionário, isto é, sem dependência temporal para descrever a interação das moléculas com as partículas do meio e suas mobilidades através do canal iônico. Esta distribuição estacionária é obtida através da solução da equação de Fokker-Planck (1.1) desconsiderando a componente temporal de $P(x,t)$. Assim, esse tratamento se limita apenas ao caso estacionário, em que há um fluxo constante.

O foco principal deste trabalho é apresentar um modelo capaz de representar o processo difusivo através de canais iônicos usando a equação de Fokker-Planck. Nesse sentido, consideramos a EFP para diferentes tipos de força e condições de contorno. Forças que apresentem dependência temporal e/ou um comportamento oscilatório podem apresentar uma boa descrição dos canais iônicos considerando "*gating*" e a seletividade. Através da função $P(x,t)$ é possível calcular características como o fluxo de partículas e a taxa de difusão que auxiliem na compreensão e descrição do processo de difusão.

1.1. CANAL IÔNICO

O fluxo de íons entre o interior e exterior das células é mediado por micro estruturas protéicas denominadas canais iônicos que atravessam a membrana celular [10, 16]. Estes poros que promovem a troca de íons são extremamente importantes para controlar o equilíbrio químico no interior das células, além de ser alvo da ação de muitas drogas ou toxinas.

Além das doenças citadas anteriormente outra relevância destas estruturas é relacionada no contexto neurológico. Os canais são a base para geração e transmissão de sinais elétricos entre células nervosas. Fatores fisiológicos como falta de hormônios ou

neurotransmissores afetam o fluxo de íons e são responsáveis por diversas doenças como Alzheimer e problemas locomotores.

Do ponto de vista estrutural os canais são formações complexas que podem ser estáticas ou apresentar certa dinâmica de abertura e fechamento dada à ação de estímulos mecânicos (ligação de proteínas em sítios específicos) ou elétricos [16]. Além destas características, a formação protéica pode ser seletiva a determinado tipo de íon [4].

Células excitáveis são um bom exemplo da riqueza estrutural dos canais [16]. Elas são cercadas por uma membrana seletiva a íons potássio (K^+), mas quando recebem um estímulo apropriado abrem outros tipos de poros que permitem a entrada de íons diferentes.

O fluxo através dos canais é favorecido por um gradiente de concentração e uma diferença de potencial elétrico entre os meios interno e externo da célula [17]. Esta diferença de potencial é conhecida como potencial de membrana. Em células nervosas, flutuações neste potencial estão relacionadas à sinapse que ocorre em células nervosas [18].

Vários modelos teóricos têm sido sugeridos para estudar as características e propriedades dos canais [19 - 23]. Destes modelos, a maioria consiste em descrever a dinâmica de difusão nas células por meio da equação de Langevin [6],

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + \varsigma(t) \tag{1.1.1}$$

onde $f(x)$ é a força externa agindo no sistema e $\varsigma(t)$ é a variável estocástica que representa o choque ou interação entre as partículas. Através da equação de Langevin podemos definir a equação estocástica de Fokker-Planck [6 - 7] que fornece a distribuição de probabilidade de uma partícula estar em determinado estado x em certo instante t.

Na seqüência, capítulo 2, é mostrada a derivação da equação de Fokker-Planck através da equação de Langevin, e apresentado alguns métodos de solução da EFP. No capítulo 3 fazemos uma descrição mais aprofundada sobre os canais iônicos e apresentamos a solução da equação de Fokker-Planck para diferentes modelos. Ao final do capítulo comparamos um dos resultados obtidos analiticamente referentes a corrente iônica com dados experimentais da literatura.

O capítulo 4 mostra uma extensão da solução unidimensional da EFP para o sistema tridimensional cilíndrico. No capítulo 5 apresentamos as conclusões referentes

aos resultados obtidos neste trabalho. Por fim, no apêndice é apresentado um exemplo de solução da equação de Fokker-Planck para um modelo de difusão entre dois planos carregados.

2. Equação de Fokker-Planck

A equação de Fokker-Planck (EFP) possui várias aplicações na literatura para descrever processos de difusão quando há ou não a presença de uma "drive force" (força externa) atuando [1]. A representação usual dessa equação é dada por

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}\left[f(x)P(x,t)\right] + Q\frac{\partial^2 P(x,t)}{\partial x^2} \tag{2.1}$$

sendo t a variável temporal, x a variável característica do sistema (pode ser identificada com a velocidade, como no caso das referências [1 e 24]), a função $f(x)$ é uma "drive force" que age no meio, embora essa definição só seja apropriado quando x representa a velocidade, Q corresponde à constante de difusão e $P(x,t)$ a distribuição de probabilidades.

Esta distribuição $P(x,t)$ permite obter várias informações relevantes sobre o sistema, por exemplo, o fluxo de partículas [1, 25 - 26], a entropia e a energia livre [8, 27]. Entretanto, em geral, é difícil obter a solução da Fokker-Planck (1) e esta solução depende da força externa adotada para descrever o sistema.

Dependendo da expressão de $f(x)$ utilizada para caracterizar as interações externas atuando no sistema, a EFP só pode ser resolvida quando o sistema se encontra em um regime estacionário. Neste caso, o sistema se encontra estável e a distribuição de probabilidade independe do tempo.

Na literatura há diferentes métodos propostos para determinar e analisar a solução da equação de Fokker-Planck como métodos numéricos baseados em diferenças finitas [28] e o mapeamento da equação de Fokker-Planck em uma equação tipo Schroedinger [29 - 30]. Embora as soluções obtidas via associação com equação de Schroedinger sejam analíticas elas são dadas por meio de uma representação em série de funções. Como a série em geral é dada por infinitos termos torna-se necessário truncar essse número de componentes o que influência a acuracidade do resultado obtido.

Outra limitação existente nos métodos de solução analítica é observada quando há depêndencia temporal na força, obrigando em muitos casos a obtenção de soluções numéricas. Dados obtidos numericamente apresentam erros que podem influenciar os resultados de acordo com a rotina computacional empregada. Há modelos de EFP que

admitem uma solução particular dada por meio *ansatz*. Estas soluções, embora sejam particulares, tem a vantagem de serem exatas.

Nos últimos anos houve um aumento no estudo de processos estocásticos que apresentam um comportamento não-linear [31]. Nestes processos as flutuações ocorrem de forma desproporcional ao tempo, isto é, a interação entre as partículas muda a cada instante. Um exemplo deste fenômeno são processos de cinética de reação [3 - 32], onde há mudança com o tempo na interação das partículas e uma instabilidade no sistema.

Nesses casos, a equação de Fokker-Planck (2.1) precisa ser redefinida de acordo com as características do sistema. Exemplos destes casos sugeridos na literatura usam potenciais dependentes do tempo ou adotam um coeficiente de difusão dependente do tempo e/ou espaço [31, 33 - 35].

Outros exemplos do uso de potenciais com dependência temporal são modelos de processo sináptico [36 - 37] ou ressonância estocástica [34]. Estes casos caracterizam um sistema não-linear de difusão e a solução da equação de Fokker-Planck tem sido obtida por métodos aproximativos.

A seguir apresentaremos a dedução da equação de Fokker-Planck através do formalismo de funções características e utilizando a equação de Langevin (1). Na seção 2.2 discutimos algumas grandezas que podem ser retiradas da solução da equação de Fokker-Planck. Nas demais seções, 2.3 a 2.5, focamos a discussão nos métodos de solução da EFP utilizados neste trabalho.

2.1. OBTENÇÃO DA EQUAÇÃO DE FOKKER-PLANCK

Para obtermos a equação de Fokker-Planck (2.1), vamos seguir o formalismo descrito em [7]. Consideremos uma função característica $g_n(k)$ da distribuição de probabilidade $P_n(x_n)$ da variável discretizada x_n. Esta função $g_n(k)$ é dada pela transformada de Fourier

$$g_n(k) = \int e^{ikx_n} P_n(x_n) dx = < e^{ikx_n} >, \tag{2.1.1}$$

e para um ponto $n + 1$ a função característica será

$$g_{n+1}(k) = < e^{ikx_{n+1}} > . \tag{2.1.2}$$

Utilizando a equação de Langevin,

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + \varsigma(t) \tag{2.1.3}$$

e fazendo uma discretização usando pequenos intervalos de tempo τ, a posição no instante sendo dado por $t = n\tau$ é dada por x_n, sendo n o número de estados discretos. A equação de Langevin (2.1.3) na forma discretizada é

$$x_{n+1} - x_n = \tau f(x_n) + \tau\varsigma_n. \tag{2.1.4}$$

Através da equação (2.1.4) podemos reescrever a variável x_{n+1} de (2.1.2), de forma que a função característica fique como

$$g_{n+1}(k) = \left\langle e^{ik\left(x_n + \tau f(x_n) + \tau\varsigma_n\right)} \right\rangle = \left\langle e^{ik\left(x_n + \tau f(x_n)\right)} \right\rangle \left\langle e^{ik\tau\varsigma_n} \right\rangle. \tag{2.1.5}$$

Expandindo os termos de $g_{n+1}(k)$ em série de Taylor, equação (2.1.5) e tomando apenas os termos até primeira ordem a primeira média é escrita como:

$$\left\langle e^{ik\left(x_n + \tau f(x_n)\right)} \right\rangle = \left\langle e^{ikx_n}\left(1 + ik\tau f(x_n)\right) \right\rangle = \left\langle e^{ikx_n} \right\rangle + ik\tau \left\langle f(x_n) e^{ikx_n} \right\rangle, \tag{2.1.6}$$

enquanto a segunda média por sua vez fornece

$$\left\langle e^{ik\tau\varsigma_n} \right\rangle = 1 + ik\tau \left\langle \varsigma_n \right\rangle - \frac{1}{2} k^2 \tau^2 \left\langle \varsigma_n^2 \right\rangle. \tag{2.1.7}$$

Na equação de Langevin ς_n é uma variável estocástica, que possui as propriedades,

$$\left\langle \varsigma_n \right\rangle = 0 \qquad \text{e} \qquad \left\langle \varsigma_n^2 \right\rangle = \frac{\Gamma}{\tau}$$

sendo Γ uma constante. Aplicando estas propriedades em (2.1.7) e usando (2.1.6), $g_{n+1}(k)$ pode ser expresso da seguinte maneira:

$$g_{n+1}(k) = g_n(k) + \tau\left(ik \left\langle f(x_n) e^{ikx_n} \right\rangle - \frac{\Gamma}{2} k^2 \left\langle e^{ikx_n} \right\rangle \right). \tag{2.1.8}$$

Os termos entre parênteses em (2.1.8) podem ser escritos, respectivamente como,

$$ik \left\langle f(x_n) e^{ikx_n} \right\rangle = \left\langle f(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} \right\rangle \quad \text{e} \quad -k^2 \left\langle e^{ikx_n} \right\rangle = \left\langle \frac{d^2}{dx_n^{\,2}} e^{ikx_n} \right\rangle. \tag{2.1.9}$$

Utilizando a definição (2.1.1), estas médias assumem a forma:

$$\left\langle f(x_n) \frac{d}{dx_n} e^{ikx_n} \right\rangle = -\int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n}\left(f(x_n) P_n(x_n) \right) dx_n \tag{2.1.10}$$

e

$$\left\langle \frac{d^2}{dx_n^{\,2}} e^{ikx_n} \right\rangle = -\int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^{\,2}} P_n(x_n) dx_n. \tag{2.1.11}$$

Substituindo as expressões (2.1.10) e (2.1.11) na equação (2.1.8), obtemos:

$$g_{n+1}(k) = g_n(k) + \tau \left(-\int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} \big(f(x_n) P_n(x_n) \big) dx_n + \frac{\Gamma}{2} \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^{\,2}} P_n(x_n) dx_n \right), \tag{2.1.12}$$

ou ainda:

$$\begin{aligned} \int e^{ikx_n} P_{n+1}(x_n) dx_n - \int e^{ikx_n} P_n(x_n) dx_n = \tau \Bigg(& -\int e^{ikx_n} \frac{d}{dx_n} \big(f(x_n) P_n(x_n) \big) dx_n + \\ & + \frac{\Gamma}{2} \int e^{ikx_n} \frac{d^2}{dx_n^{\,2}} P_n(x_n) dx_n \Bigg). \end{aligned} \tag{2.1.13}$$

Uma vez que as integrais são as mesmas, os integrandos devem ser iguais. Desta forma, as integrais em (2.1.13) levam a

$$P_{n+1}(x_n) - P_n(x_n) = \tau \left(-\frac{d}{dx_n} \big(f(x_n) P_n(x_n) \big) + \frac{\Gamma}{2} \frac{d^2}{dx_n^{\,2}} P_n(x_n) \right). \tag{2.1.14}$$

Finalmente dividindo ambos os lados por τ e tomando o limite de $\tau \to$ zero, temos

$$\frac{\partial}{\partial t} P_n(x,t) = -\frac{\partial}{\partial x} \big(f(x) P_n(x,t) \big) + \frac{\Gamma}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} P_n(x,t) \tag{2.1.15}$$

A equação acima é conhecida como equação de Fokker-Planck e fornece a evolução temporal da distribuição de probabilidade $P(x,t)$. A constante $\Gamma/2$ é o coeficiente de difusão do meio e pode ser determinada pela relação de Einstein-Smoluchowski:

$$\frac{\Gamma}{2} = Q = \frac{k_B T}{m\gamma}$$

sendo k_B a constante de Boltzmann, T a temperatura, m a massa da partícula e γ a constante de viscosidade do meio. Se quisermos considerar mais de uma coordenada espacial, a EFP passa a ser representada como,

$$\frac{\partial}{\partial t} P(r,t) = -\nabla \cdot \big(P(r,t) f(r) \big) + Q \nabla^2 P(r,t) \tag{2.1.16}$$

No apêndice A apresentamos a equação de Langevin e a equação de Fokker-Planck quando consideramos modelos em que a difusão é não uniforme devido à presença de ruídos correlacionados no sistema. Exemplos de difusão não uniforme envolvem ressonância estocástica [38], movimento Browniano [39] entre outros.

2.2. DINÂMICA

Outra maneira de escrevermos a equação de Fokker-Planck (2.1) é através de uma equação de continuidade como se segue [1]:

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x,t) = -\frac{\partial}{\partial x}j(x,t) \tag{2.2.1}$$

sendo $j(x,t)$ é a corrente de probabilidade dada por

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x,t) = -f(x)P(x,t) + Q\frac{\partial}{\partial x}P(x,t). \tag{2.2.2}$$

Através da distribuição $P(x,t)$ podemos calcular a taxa de difusão (r) e o tempo de passagem (τ) através de uma barreira. Para ilustrar os cálculos vamos considerar o potencial metaestável, como mostrado na figura (2.1).

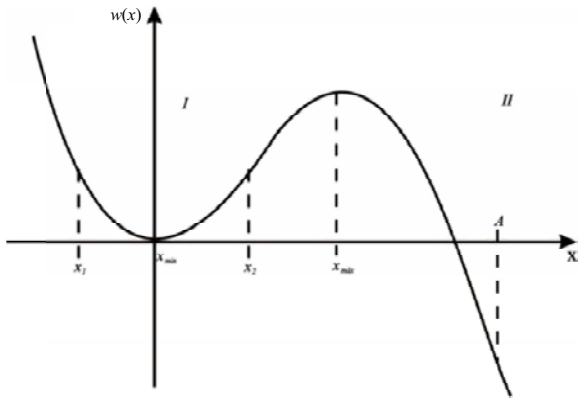


Figura 2.1: Representação de um potencial metaestável.

Analisando a figura 2.1 observa-se um pico máximo em x_{max} e um ponto de mínimo local na região I (x_{min}). Os pontos x_1 e x_2 referem-se à região I ao redor do mínimo x_{min} e A refere-se a um ponto na segunda região, região II, após a barreira. O escape de partículas através da barreira pode ser calculado da relação [3],

$$r = \frac{S(t)}{Pop(t)}. \tag{2.2.3}$$

onde $S(t)$ é a corrente de probabilidade ou fluxo de partículas através de uma região particular e $Pop(t)$ representa a população dentro da região de mínimo. Essas quantidades são definidas, respectivamente, como [15 - 16]

$$Pop(t) = e^{f(x_{\min})/Q} P(x_{\min}, t) \int_{x_1}^{x_2} e^{-f(x)/Q} dx \quad \text{e} \quad S(t) = \frac{Q e^{f(x_{\min})/Q} P(x_{\min}, t)}{\int_{x_{\min}}^{A} e^{f(x)/Q} dx}. \tag{2.2.4}$$

Quando a barreira não é estacionária ao contrário do apresentado em [1], calculamos $S(t)$ através de uma densidade de corrente, $\partial j(x,t)/\partial x$. Então, a expressão para $S(t)$ e $Pop(t)$ é

$$S(t) = \int_{x_{\min}}^{A} J(x,t) dx = \int_{x_{\min}}^{A} \frac{\partial j(x,t)}{\partial x} dx \quad \text{e} \quad Pop(t) = \int_{x_1}^{x_2} P(x,t) dx. \tag{2.2.5}$$

Utilizando as relações (2.2.5) podemos escrever uma relação geral capaz de informar a taxa de difusão que ocorre conforme o potencial muda com o tempo. Logo, nós podemos reescrever a equação (2.2.5) como, $S(t) = j(A,t) - j(x_{\min},t)$ ou

$$S(t) = \left[f(A,t)P(A,t) - Q\left(\frac{\partial}{\partial x} P(x,t) \right) \right] - \left[f(x_{\min},t)P(x_{\min},t) - Q\left(\frac{\partial}{\partial x} P(x,t) \right) \Big|_{x=x_{\min}} \right]. \tag{2.2.6}$$

Os limites de integração de $w(t)$, x_1 e x_2, em (2.2.6) caracterizam a região de mínimo do potencial. Substituindo (2.2.6) em (2.2.3), a taxa r é expressa como,

$$r(t) = \frac{S(t)}{\int_{x_1}^{x_2} P(x,t) dx}. \tag{2.2.7}$$

A definição literal (2.2.7) da taxa de transmissão ou fluxo de íons através da barreira permite obter a taxa de escape em diferentes momentos. Outra importante quantidade para caracterizar o fluxo de partículas através da barreira é o tempo de primeira passagem ou tempo de escape das partículas ($\theta(t)$) [3]. Este tempo corresponde ao inverso da taxa de escape, i.e.:

$$\theta(t) = \frac{1}{r(t)}. \tag{2.2.8}$$

Muitos processos estocásticos importantes têm como característica a distribuição de probabilidade de difusão se anular em determinado ponto da coordenada x [20]. Para sistemas com esta condição de contorno absorvedora há grande interesse no fluxo de partículas no ponto que $P(x,t)$ é nulo, isto é, $P(x = a,t) = 0$,

$$j(t) = -Q\left(\frac{\partial}{\partial x} P(x,t) \right) \Big|_{x=a}. \tag{2.2.9}$$

A relação (2.2.9) é útil, por exemplo, em modelos relacionados a reações de difusão controlada ou dinâmica de neurônios.

Outra grandeza importante a ser observada é a posição média (<*x*>) das moléculas em cada instante que pode ser calculada da forma usual

$$\langle x\rangle = \int_a^b xP(x,t)dx. \tag{2.2.10}$$

2.3. SOLUÇÃO ESTACIONÁRIA

A solução estacionária da equação de Fokker-Planck é obtida quando a distribuição de probabilidade não mais se altera com o tempo, ou seja, ela independe da variável *t* e, portanto, não permite o estudo da evolução temporal da distribuição de probabilidade. Esta solução é obtida diretamente da equação de continuidade da seção 2.2, equação (2.2.1),

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x,t) = -\frac{\partial}{\partial x}j(x,t) \tag{2.3.1}$$

Integrando ambos os lados de (2.3.1) dentro de um intervalo [*a*,*b*] obtemos que

$$\frac{\partial}{\partial t}\int_a^b P(x,t)dx = j(a,t) - j(b,t), \tag{2.3.2}$$

Admitindo que a distribuição de probabilidade do lado esquerdo deve estar normalizada para qualquer instante, isto é, a integral de $P(x,t)$ para o intervalo [*a,b*] é igual a 1. Logo o lado esquerdo da equação (2.3.2) se anula e, portanto, o fluxo nos extremos deve ser igual, $j(a,t) = j(b,t)$.

Assim como assumimos que a distribuição de probabilidade no regime estacionário independe do tempo, então, a corrente de probabilidade também é independente de *t*. Dada a condição que $j(a,t) = j(b,t)$ a corrente de probabilidade será também independente de *x*. Se a corrente é nula nos extremos do intervalo, então $j(x,t)$ é nulo em todo o intervalo. Portanto, temos

$$f(x)P(x) - Q\frac{d}{dx}P(x) = 0 \tag{2.3.4}$$

A solução da equação (2.3.4) é dada como

$$P(x) \propto e^{\int f(x)dx/Q} \tag{2.3.5}$$

lembrando que a integral de determinada força $f(x)$ pode ser relacionada a um potencial $w(x)$ e a equação (2.3.5) pode ser reescrita como

$$P(x) = Ae^{-w(x)/Q} \tag{2.3.6}$$

sendo $P(x)$ é a solução da equação (2.3.4) independente do tempo e A é uma constante determinada a partir da normalização desta função.

2.4. SOLUÇÃO TEMPORAL

Uma das formas mais utilizadas para obter a solução completa da equação de Fokker-Planck (2.1), isto é, uma distribuição com dependência em x e em t é reescrevendo a função $P(x,t)$ como o produto de duas funções,

$$P(x,t) = P(x)T(t). \tag{2.4.1}$$

Utilizando esta relação, a EFP é separada em duas expressões,

$$\begin{cases} \dfrac{1}{T(t)}\dfrac{d}{dt}T(t) = \lambda_l & i) \\ \dfrac{1}{P(x)}\left[-\dfrac{d}{dx}\big(f(x)P(x)\big) + Q\dfrac{d^2}{dx^2}P(x)\right] = \lambda_l & ii) \end{cases} \tag{2.4.2}$$

em que a constante λ_l é a constante de separação. A solução da primeira equação do sistema (2.4.2) é $T(t) \propto \mathrm{e}^{-t|\lambda l|}$ e a solução de (2.4.2*ii*) pode ser expressa por uma série de funções [1].

Desta forma, a distribuição $P(x,t)$ é escrita como a

$$P(x,t) = \sum_{l=0}^{\infty} a_l \varphi_l(x) e^{-t|\lambda_l|}, \tag{2.4.3}$$

sendo $\varphi_l(x)$ as autofunções. Para um tempo muito grande a solução é representada apenas pela primeira autofunção ($l = 0$) da série. Outra característica é que o primeiro autovalor da série é nulo, assim para $t \to \infty$ a distribuição de probabilidade recupera a solução estacionária apresentada no item 2.3. O primeiro termo da série é definido de maneira geral por,

$$\varphi_0(x) \propto e^{\int f(x)dx/Q}. \tag{2.4.4}$$

Dependendo da expressão para $f(x)$, a equação do sistema (2.4.2*ii*) não tem solução. Contudo, a equação de Fokker-Planck pode ser reescrita em uma equação tipo Schrödinger [1, 7, 31], dada como,

$$\lambda_l \vartheta_l = -\frac{\vartheta_l}{2}\left\{\frac{df(x)}{dx} + \frac{f(x)^2}{2Q}\right\} + Q\frac{d^2\vartheta_l}{dx^2}, \tag{2.4.5}$$

tal que, as funções $\varphi_l(x)$ da solução em série apresentada na equação (2.4.3) passam a ser definidas pela relação

$$\phi_l(x) = \vartheta_0(x)\vartheta_l(x). \tag{2.4.6}$$

Esta manipulação da EFP facilita a sua solução para diversos potenciais que já foram estudados através do formalismo quântico. Outro ganho com esta associação é poder utilizar na equação de Fokker-Planck diversas ferramentas matemáticas de solução da equação de Schroedinger.

Os coeficientes a_l de (2.4.3) são obtidos através da propriedade de ortogonalidade das funções $\vartheta_l(x)$. Adotando como condição inicial que no instante $t = 0$ a distribuição $P(x,0)$ seja igual a $\delta(x)$, multiplicando ambos os lados da série (2.4.3) por $\vartheta_n(x)/\vartheta_0(x)$ e integrando em x, obtemos:

$$a_l = \frac{\vartheta_l(0)}{\vartheta_0(0)} \tag{2.4.7}$$

No apêndice B apresentamos um exemplo de solução da EFP através da associação com a equação de Schroedinger, equação (2.4.5), para um modelo de difusão entre dois planos infinitos carregados.

O potencial utilizado no apêndice B é obtido através da solução da equação de Poisson-Boltzmann e a EFP associada é semelhante à equação de Schroedinger para o potencial de Pöschl-Teller.

Outro exemplo de solução analítica aproximada da equação de Fokker-Planck esta no apêndice C. Neste apêndice apresentamos os resultados de um trabalho envolvendo potenciais parcialmente confinantes. Este tipo de potencial é interessante para o trabalho aqui apresentado, pois pode ser associado ao armadilhamento de partículas dentro do canal. Este armadilhamento representa a seletividade que a estrutura possui aos íons.

2.5. POTENCIAL DEPENDENTE DO TEMPO

Embora a associação da EFP com a equação de Schrodinger aumente as possibilidades de tratar mais sistemas, ainda há diversos tipos de modelos que não permitem soluções analíticas. Um exemplo dessa situação pode ser observado em sistemas descritos através de uma dependência temporal no coeficiente de difusão e/ou na força externa [31].

Vamos assumir um modelo simples de dependência temporal na força, mas que é muito abordado na literatura para estudo da sinapse em neurônios [36, 41]. Admite-se que a força externa está relacionada a um potencial harmônico ($w(x,t)$) dado como

$$w(x,t) = \frac{k}{2}x^2 - \mu(t)x, \tag{2.5.1}$$

onde k é a constante elástica, a variável x representa a posição e $\mu(t)$ uma função temporal. A função $f(x,t)$ associada ao potencial da equação (2.5.1) é dada por: $f(x,t) = -\partial w(x,t)/\partial x$, ou seja,

$$f(x,t) = -kx + \mu(t) \tag{2.5.2}$$

e substituindo a expressão (2.5.2) na EFP temos

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x,t) = \frac{\partial}{\partial x}\left[(kx - \mu(t))P(x,t)\right] + \sigma(t)\frac{\partial^2}{\partial x^2}P(x,t) \tag{2.5.3}$$

sendo $\sigma(t)$ o coeficiente de difusão dependente do tempo.

As funções $\mu(t)$ e $\sigma(t)$ podem ser escritas de diferentes formas, conforme o tipo de sistema que se deseja estudar. A dependência temporal do coeficiente de difusão pode ser observada, por exemplo, em ambientes heterogêneos [42]. Nestes ambientes o deslocamento das moléculas tende a diminuir com o tempo devido à variação de viscosidade e permeabilidade do meio.

Para solucionarmos a expressão (2.5.3) adotaremos um *ansatz* dado por,

$$P(x,t) = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}}\exp\left\{-\frac{(x-\Psi(t))^2}{\phi(t)}\right\}. \tag{2.5.4}$$

sendo A uma constante de normalização, $\phi(t)$ e $\Psi(t)$ são duas funções a serem definidas. O *ansatz* (2.5.4) é baseado em uma distribuição gaussiana que satisfaz a equação (2.5.3) para um potencial harmônico [1]. Esta distribuição de probabilidade também satisfaz as condições de contorno: $P(x,t)$ é quadraticamente integrável e se anula nos extremos de x.

Substituindo a distribuição de probabilidade (2.5.4) na equação de Fokker-Planck (2.5.3) obtemos a seguinte expressão

$$\begin{aligned} &-\frac{1}{2\phi(t)}\frac{d\phi(t)}{dt} + \frac{(x-\Psi(t))^2}{\phi(t)^2}\frac{d\phi(t)}{dt} + \frac{2(x-\Psi(t))}{\phi(t)}\frac{d\Psi(t)}{dt} = \\ &= -\frac{2(x-\Psi(t))}{\phi(t)}(kx-\mu(t)) + k + \sigma(t)^2\left\{-\frac{2}{\phi(t)} + \frac{4(x-\Psi(t))^2}{\phi(t)^2}\right\}. \end{aligned} \tag{2.5.5}$$

A equação (2.5.5) pode ser separada em um sistema de três equações como segue,

$$\begin{cases} -\dfrac{1}{2\phi(t)}\dfrac{d\phi(t)}{dt} - k + \dfrac{2\sigma(t)^2}{\phi(t)} = 0 & i) \\ \dfrac{1}{2\phi(t)}\dfrac{d\phi(t)}{dt} + k - \dfrac{2\sigma(t)^2}{\phi(t)} = 0 & ii) \\ -\dfrac{\Psi(t)}{\phi(t)}\dfrac{d\phi(t)}{dt} + 2\dfrac{d\Psi(t)}{dt} - 2\mu(t) + \dfrac{4\sigma(t)^2\Psi(t)}{\phi(t)} = 0 & iii) \end{cases} \tag{2.5.6}$$

Essas condições garantem que a equação (2.5.5) seja satisfeita, embora possa haver soluções mais gerais, pois as equações (2.5.6) são mais restritas que a equação original (2.5.5).

As relações (2.5.6*i*) e (2.5.6*ii*) são iguais, logo, apresentam a mesma solução para a função $\phi(t)$. Em (2.5.6*iii*) a derivada em relação a $\phi(t)$ pode ser substituída pela relação (2.5.6*i*), assim temos que,

$$\frac{d\Psi(t)}{dt} = \mu(t) - k\Psi(t) \tag{2.5.7}$$

que nos fornece a função $\Psi(t)$.

Assim, através de (2.5.4) é possível transformar a equação de Fokker-Planck em duas equações diferenciais ordinárias. Isto simplifica e facilita a obtenção de soluções analíticas para este tipo de força com diferentes coeficientes de difusão e de funções $\mu(t)$. Este método de construção de solução se mostra eficiente quando admitimos que o sistema possua apenas condição de contorno refletora. Para modelos em que há condição absorvedora [43] (por exemplo, em sinapse) este *ansatz* precisa ser adaptado.

Quando dizemos condição absorvedora, significa que uma dada função se anula em certo ponto do espaço independente do tempo. Desta forma, podemos escrever esta condição como $P(x = a,t) = 0$, sendo a um ponto qualquer no espaço onde a distribuição de probabilidade deva se anular. Para atender modelos com condição de contorno absorvedora aplicamos o método de imagens [31] na distribuição de probabilidade (2.5.4). Neste caso, $P(x,t)$ é dada pela diferença de dois *ansatz* como segue,

$$P(x,t) = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}}\exp\left\{-\frac{(x - x_0 - \Psi_1(t))^2}{\phi(t)}\right\} - \frac{A}{\phi(t)^{1/2}}\exp\left\{-\frac{(x + x_0 - \Psi_2(t))^2}{\phi(t)} - n\right\} \tag{2.5.8}$$

onde n é uma constante a ser definida, A é a constante de normalização, x_0 é um ponto próximo a posição onde $P(x,t)$ é nulo e $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ são duas funções a serem definidas que satisfazem o problema.

Quando substituímos este *ansatz* (2.5.8) na equação de Fokker-Planck obtemos

$$
\begin{aligned}
&-\frac{1}{2\varphi(t)}\frac{d\varphi(t)}{dt}+\frac{(x-x_0-\Psi_1(t))^2}{\varphi(t)^2}\frac{d\varphi(t)}{dt}+\frac{2(x-x_0-\Psi_1(t))}{\varphi(t)}\frac{d\Psi_1(t)}{dt}+\\
&\frac{1}{2\varphi(t)}\frac{d\varphi(t)}{dt}-\frac{(x+x_0-\Psi_2(t))^2}{\varphi(t)^2}\frac{d\varphi(t)}{dt}-\frac{2(x+x_0-\Psi_2(t))}{\varphi(t)}\frac{d\Psi_2(t)}{dt}=\\
&-\frac{2(x-x_0-\Psi_1(t))}{\varphi(t)}(x-\mu(t))+1-\frac{2\sigma(t)}{\varphi(t)}+\frac{4\sigma(t)(x-x_0-\Psi_1(t))^2}{\varphi(t)^2}+\\
&\frac{2(x+x_0-\Psi_2(t))}{\varphi(t)}(x-\mu(t))-1+\frac{2\sigma(t)}{\varphi(t)}-\frac{4\sigma(t)(x+x_0-\Psi_2(t))^2}{\varphi(t)^2}.
\end{aligned}
\tag{2.5.9}
$$

Assim como foi feito anteriormente nesta seção, a relação (2.5.9) pode ser separada em um sistema de três equações diferenciais ordinárias,

$$
\begin{cases}
\dfrac{d\Psi_1(t)}{dt}-(-kx_0-k\Psi_1(t))-\mu(t)=0 & i)\\
\dfrac{d\Psi_2(t)}{dt}-(kx_0-k\Psi_2(t))-\mu(t)=0 & ii)\\
\dfrac{d\phi(t)}{dt}+2k\phi(t)-4\sigma(t)=0 & iii)
\end{cases}
\tag{2.5.10}
$$

Através da solução das equações diferenciais do sistema (2.5.10) podemos definir as funções $\phi(t)$, $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ que compõe o *ansatz*. As equações no sistema acima (2.5.10) podem ser solucionadas de várias maneiras. Um método sugerido aqui é aplicar a transformada de Laplace ($\Im$) [46]. A transformada $\Im$ da função $\Psi_1(t)$ é dada como,

$$
\Im\{\Psi_1(t)\}=\int_0^\infty \Psi_1(t)e^{-st}dt=F_1(s) \tag{2.5.11}
$$

sendo s uma constante. Aplicando o método de Laplace (2.5.11) na primeira equação do sistema (2.5.10), temos

$$
(\tau s+1)F_1(s)=-\int_0^\infty x_0e^{-st}dt+\int_0^\infty \mu(t)e^{-st}dt. \tag{2.5.12}
$$

Para obter a expressão de $\Psi_1(t)$ através de (2.5.12) basta aplicar a transformada inversa de Laplace ou inversão de Mellin ($\Im^{-1}$) como é conhecido:

$$
\Im^{-1}\{F_1(s)\}=\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} F(s)e^{st}ds=\Psi_1(t). \tag{2.5.13}
$$

Utilizando esta relação, equação (2.5.13), em (2.5.12) representamos $\Psi_1(t)$, solução da equação diferencial (2.5.10*i*), como

$$\Psi_1(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(\tau s+1)}\left\{\int_0^{\infty}\left[-x_0+\mu(t)\right]e^{-st}dt\right\}ds \tag{2.5.14}$$

Repetindo os passos descritos para chegarmos à representação integral de $\Psi_1(t)$, equação (2.5.14), nas equações (2.5.10*ii*) e (2.5.10*iii*), obtemos as seguintes expressões:

$$\Psi_2(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^{\infty}\left[x_0k+\mu(t)\right]e^{-st}dt\right\}ds. \tag{2.5.15}$$

e

$$\phi(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+2k)}\left\{\int_0^{\infty}4\sigma(t)e^{-st}dt\right\}ds \tag{2.5.16}$$

As equações (2.5.14), (2.5.15) e (2.5.16) são soluções generalizadas das equações diferenciais do sistema (2.5.10). Estas funções $\phi(t)$, $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ garantem que o *ansatz* (2.5.8) é solução da EFP. Contudo, queremos que o *ansatz* também satisfaça as condições de contorno do sistema. Uma condição de contorno a ser usada requer que para determinado ponto $x = a$, a distribuição de probabilidade se anule, $P(x = a,t) = 0$.

Para verificar se as funções (2.5.14), (2.5.15) e (2.5.16) garantem que a condição de contorno é atendida nós consideramos o *ansatz* (2.5.8) no ponto onde a distribuição de probabilidade é nula, $x = a$. Portanto, assumindo esta condição, a equação (2.5.8) pode ser reescrita como

$$\frac{A}{\phi(t)^{1/2}}\exp\left\{-\frac{(a-x_0-\Psi_1(t))^2}{\phi(t)}\right\} = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}}\exp\left\{-\frac{(a+x_0-\Psi_2(t))^2}{\phi(t)}-n\right\}. \tag{2.5.17}$$

Cancelando a constante de normalização A e a função $\phi(t)$ em ambos os lados da igualdade temos,

$$\exp\left\{-\frac{(a-x_0-\Psi_1(t))^2}{\phi(t)}\right\} = \exp\left\{-\frac{(a+x_0-\Psi_2(t))^2}{\phi(t)}-n\right\}. \tag{2.5.18}$$

a relação (2.5.18) é satisfeita se o argumento das exponenciais for o mesmo, logo,

$$\frac{(a-x_0-\Psi_1(t))^2}{\phi(t)} = \frac{(a+x_0-\Psi_2(t))^2}{\phi(t)}+n. \tag{2.5.19}$$

ou ainda,

$$-2a(2x_0+\Psi_1(t)-\Psi_2(t))+2x_0(\Psi_1(t)+\Psi_2(t))+\Psi_1(t)^2-\Psi_2(t)^2 = n\phi(t) \tag{2.5.20}$$

Vemos pela relação (2.5.20) obtida da condição de contorno que a função $\phi(t)$ deve ser dada como uma combinação das funções $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ de maneira que satisfaça também a equação diferencial (2.5.10*iii*). Utilizando as expressões (2.5.14) e (2.5.15), a

relação que encontramos através da condição de contorno (2.5.20) é reescrita como segue:

$$n\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+2k)}\left\{\int_0^\infty 4\sigma(t)e^{-st}dt\right\}ds = \\ -4ax_0e^{-kt}+\frac{4e^{-kt}x_0}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty \mu(t)e^{-st}dt\right\}ds. \tag{2.5.21}$$

Embora não definimos a forma da dependência temporal em $\mu(t)$ e $\sigma(t)$, através da equação (2.5.21) vemos que a igualdade (2.5.20) não pode ser simplesmente satisfeita pela expressão de $\phi(t)$ dada em (2.5.16). Logo, o *ansatz* (2.5.8) não satisfaz a condição de contorno e não pode ser usada como solução da equação de Fokker-Planck neste caso.

Uma alternativa para adequar a expressão (2.5.8) de maneira a satisfazer a EFP é reescrever a função $\phi(t)$ como

$$\phi(t) = e^{-kt}\left(\alpha(t)+\beta\right), \tag{2.5.22}$$

com β uma constante. Utilizando (2.5.22) podemos agora reescrever a equação (2.5.10*iii*) do sistema,

$$\frac{d\alpha(t)}{dt}+k\alpha(t)+k\beta-4\bar{\sigma}(t)=0 \quad \Rightarrow \quad \bar{\sigma}(t)=e^{kt}\sigma(t) \tag{2.5.23}$$

Aplicando o método de transformada em (2.5.23) a função $\alpha(t)$ é dada por

$$\alpha(t)=\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[4\bar{\sigma}(t)-k\beta\right]e^{-st}dt\right\}ds \tag{2.5.24}$$

Substituindo as relações (2.5.22) e (2.5.24), que definem a função $\phi(t)$, em (2.5.20) obtemos que,

$$n\beta e^{-kt}+ne^{-kt}\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[4\bar{\sigma}(t)-k\beta\right]e^{-st}dt\right\}ds = \\ =-4e^{-kt}ax_0+\frac{4e^{-kt}x_0}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\mu(t)e^{-st}dt\right\}ds \tag{2.5.25}$$

Para que a igualdade em (2.5.25) obtida através da condição de contorno (2.5.20) seja satisfeita algumas condições devem ser atendidas:

$$i)\ n=4x_0; \qquad ii)\ \beta=a; \\ iii)\ \mu(t)=4\sigma(t)e^{kt}-ka; \tag{2.5.26}$$

Portanto, o *ansatz* (2.5.8) somente satisfaz a EFP para casos específicos (nas condições de contorno apropriadas) em que as condições acima são atendidas. Em particular, a condição *iii*) permite ser reescrita como,

$$\sigma(t) = (\mu(t) + ka)\frac{e^{-kt}}{4} \tag{2.5.27}$$

A mobilidade das partículas em um meio é diretamente relacionada à interação entre elas e ao coeficiente de difusão. Desta forma, a função $\mu(t)$ adotada em $f(x,t)$ afeta também o coeficiente de difusão do sistema. Esta relação é mais explícita através de (2.5.27), tal que, $\mu(t)$ pode ser qualquer função e permitindo assim, uma descrição mais completa dos modelos, uma vez que admite.

No apêndice D é descrito o processo matemático empregado partindo em (2.5.20) para se obter a relação (2.5.25).

3. Canal Iônico

Todas as células possuem uma diferença de potencial entre seu meio interno e externo. Esta diferença de potencial ou potencial de membrana se deve as diferentes concentrações de íons nestes ambientes, por exemplo, íons K^+, Na^+ e Cl^-. A membrana plasmática funciona como um meio isolante que impede a passagem de corrente. Uma das maneiras mais comuns de calcular o potencial de membrana é via equação de Nernst [10, 17],

$$\Delta E = \frac{RT}{qF} \ln\left(\frac{[c_1]}{[c_2]}\right) \tag{3.1}$$

onde T é a temperatura, R é a constante dos gases, q é a valência dos íons e F é a constante de Faraday. As concentrações de íon no interior e exterior da célula são, respectivamente, $[c_1]$ e $[c_2]$.

Pela equação (3.1) vemos a relação direta que há entre o potencial e a concentração de íons. Quando há uma diferença muito grande entre estas concentrações, algumas estruturas protéicas que compõem a membrana celular alteram sua conformação formando pequenos tubos. Estes tubos ou canais possuem um comprimento que varia de 20Å a 80Å e raio da ordem de poucos angstroms [10].

Podemos citar vários exemplos da relevância biológica que os canais iônicos possuem. Processos como secreção hormonal, contração muscular, transmissão de informações no sistema nervoso ou a atuação de medicamentos anestésicos estão relacionados diretamente ao funcionamento dos canais [16].

Disfunções ou anomalias nos canais iônicos alteram o fluxo de corrente na célula e resultam em doenças graves as pessoas [11]. Algumas formas de diabete mellitus são provocadas pela deficiência na regulação do fluxo de íons ou, a morte celular devido a abertura de grandes poros não seletivos na célula.

A figura 3.1 mostra um canal de potássio (K^+) fazendo a ligação entre o meio interno e externo da célula. No interior da célula há uma alta concentração de íons K^+ em comparação com o exterior. Quando há a abertura do canal os íons potássio vão para o exterior da célula devido ao gradiente de concentração e começa a criar uma diferença de potencial: meio interno negativo e externo positivo.

A força gerada pela diferença de potencial entre os meios a partir da difusão dos íons K^+ se opõe ao fluxo de íons para o exterior. Assim, o potássio fica sujeito a ação de duas forças opostas, uma força resultante do gradiente de concentração que favorece sua saída e outra que depende da diferença de potencial. A difusão do interior para o exterior da célula vai continuar até haver um equilíbrio entre estas duas. Uma vez que este equilíbrio é atingido o fluxo não possui uma direção fixa e há entrada e saída de íons K^+ através do canal.

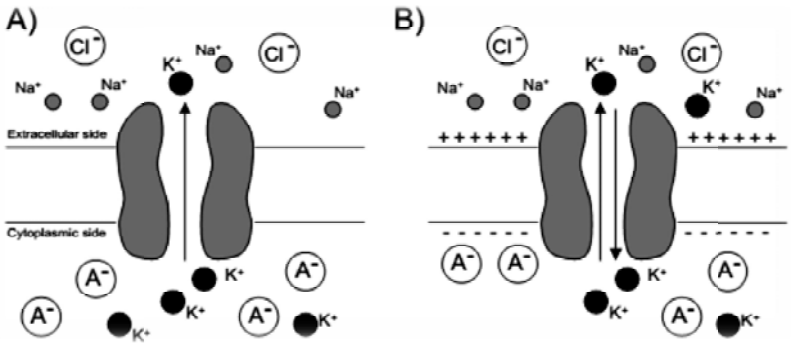


Figura 3.1: Modelo representativo de canal iônico: A) Canal permitindo a passagem de íons K^+ do meio interno para externo; B) Canal permite tanto a entrada quanto saída de K^+ da célula. (*fonte: Foundations of Mathematical Neurocience,* [44]);

Na figura 3.1A o fluxo de íons indicado pela seta possui uma única direção, do interior para o exterior da célula. Isto é provocado pelo excesso de íons positivos (K^+) no interior que desequilibram o potencial interno da membrana. Para que haja a regulação da quantidade de carga no meio intracelular, os canais apresentam duas características principais: "*gating*" e seletividade.

Em geral, a célula não possui seus canais ativos ou abertos. Sua ativação pode ocorrer devido a diferentes fatores como à diferença de potencial entre os meios. Uma diferença de carga específica propicia mudanças conformacionais de determinadas proteínas da membrana e criam um poro que permite a passagem de íons. Quando o equilíbrio iônico é restabelecido as proteínas assumem a conformação anterior e o canal é fechado.

Na literatura, vários estudos ao longo dos anos identificaram a concentração típica de determinados íons no interior e exterior das células de diferentes animais. Através desta informação e utilizando a equação de Nernst foi possível definir um valor

aproximado do potencial de membrana. A tabela abaixo mostra alguns valores de concentração e potencial de membrana para diferentes animais.

Tabela 3.1: valores do potencial de membrana para diferentes células animais (*Fonte: Foundations of Mathematical Neurocience* [44])

Animal	**Íon**	**Dentro (mM)**	**Fora (mM)**	**Potencial de Equilíbrio** (equação de Nernst (4.1))
Músculo de sapo ($T = 20^{o}$ C)	K^+	124	2.25	-101mV
	Na^+	10.4	109	59mV
	Cl^-	1.5	77.5	-99mV
Squid Axon ($T = 20^{o}$ C)	K^+	400	20	-75mV
	Na^+	50	440	55mV
	Cl^-	40-150	560	-66 a -33mV
Mammalian Cell ($T = 37^{o}$ C)	K^+	140	5	-89.4mV
	Na^+	5-15	145	90mV a 61mV
	Cl^-	4	110	-89mV

Quando a concentração destes íons é alterada há a mudança do potencial de membrana que propicia uma mudança conformacional em sítios específicos das proteínas que formam o canal. Esta mudança conformacional pode levar a abertura ou fechamento de canais na membrana.

Outra forma de promover a abertura dos canais é através de estímulos mecânicos. Neste caso, há ligação de substratos em sítios específicos da membrana que promovem uma mudança conformacional de proteínas específicas. Este segundo tipo de processo é mais comum em células nervosas responsáveis pela transmissão de sinais pelo corpo. Sinais elétricos em nervos, músculos e no coração dependem de mudanças controladas no potencial de membrana, que, por sua vez, provém de mudanças na permeabilidade aos íons K^+, Na^+e Ca^{2+} da célula. Devido a este controle é necessário que os canais possam selecionar os diferentes tipos de íons que o atravessam.

A seletividade é outra característica importante dos canais. Na figura 3.1 vemos uma diferença entre os dois canais esquematizados. Enquanto na figura 3.1A o fluxo de íons é apenas em uma única direção, na figura 3.1B o fluxo é bidirecional na célula. Canais iônicos são altamente seletivos a alguns íons, por exemplo, canais de *Na* são muito permeáveis a Na^+ e menos a K^+.

Esta seletividade pode ocorrer de diferentes formas, por exemplo, raio iônico, hidratação, raio do poro ou mesmo carga dos íons [16]. Em geral, os canais precisam ser largos, para facilitar a condutividade. Porém, para a sobrevivência das células estas estruturas têm de selecionar entre diferentes tipos de íons, muitas vezes de mesma carga, o que requer pequeno raio.

Muitas vezes a seletividade é dada por pequenas regiões finas no canal, enquanto o restante é mais largo. Nestas regiões mais finas há ainda grupos carregados que restringem a passagem de íons conforme a carga que possuem. Dada a importância e complexidade destas estruturas vários estudos são empregados para avaliar as características e propriedades dos canais. Cristalografia, técnica de raio-x e o método *patch clamp* [19] são exemplos de técnicas experimentais empregadas no estudo dos canais.

Modelos teóricos também são sugeridos para descrever os canais [9, 22, 45] fornecendo estimativas de grandezas físicas como corrente iônica e a concentração de íons na célula. Um destes modelos usa a equação de Langevin [6] para descrever a dinâmica de difusão nas células

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + \varsigma(t) \tag{3.2}$$

onde $f(x)$ é a força externa agindo no sistema e $\varsigma(t)$ é a variável estocástica que descreve a interação entre as partículas. Através da equação de Langevin podemos definir a equação estocástica de Fokker-Planck [1, 7], que fornece a distribuição de probabilidade de uma partícula estar em determinado estado x em certo instante t.

Outro modelo bastante utilizado na literatura para descrever a difusão via canais iônicos foca na variação do potencial de membrana. Neste caso, a membrana celular é associada a um circuito elétrico como mostra a figura 3.2.

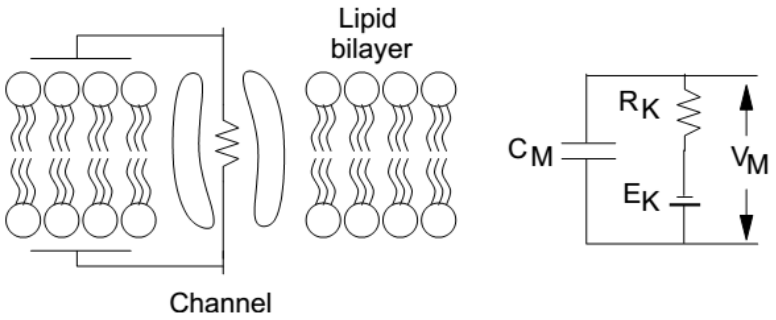


Figura 3.2: Modelo representativo de canal iônico (esquerda) e circuito equivalente a membrana (direita) (*fonte: Foundations of Mathematical Neurocience* [44])

Através da associação mostrada na figura 3.2 é possível escrever um modelo para neurônios. Nesse caso, a equação de Langevin passa a ser escrita como,

$$\tau \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + RI(t) \tag{3.3}$$

e o segundo termo do lado direito de (3.3) é dado por

$$RI(t) = \mu(t) + \sigma(t)\sqrt{\tau}\varsigma(t) \tag{3.4}$$

sendo $V(t)$ o potencial da membrana do neurônio, τ representa o tempo de decaimento do potencial ($\tau = RC$), $\mu(t)$ é o "*drift*", $\sigma(t)$ é a variância do potencial e $\varsigma(t)$ é um ruído estocástico associado ao choque entre os íons e que tem como propriedades:

$$\langle \varsigma(t) \rangle = 0 \qquad \text{e} \qquad \langle \varsigma(t)\varsigma(t') \rangle = \delta(t - t'). \tag{3.5}$$

Utilizando a equação de Langevin (3.3) e seguindo o desenvolvimento apresentado na seção 1 do capitulo 2, a equação de Fokker-Planck para este modelo é escrita como

$$\tau \frac{\partial}{\partial t} P(V,t) = \frac{\partial}{\partial V}\left[(V - \mu(t))P(V,t)\right] + \sigma(t)\frac{\partial^2}{\partial V^2} P(V,t). \tag{3.6}$$

A seguir, apresentaremos a solução para três casos distintos de dependência temporal conforme o método de solução apresentado no capítulo para potenciais dependentes do tempo. Na primeira seção consideramos um modelo em que a constante de difusão independe do tempo ($\sigma(t) \to Q$) dada condição de contorno refletora.

Na seção 3.2 consideramos um modelo cuja condição de contorno é absorvedora como discutido na seção 2.5. A seção 3.3 trata um potencial metaestável com dependência temporal, tal que, a barreira aumenta conforme o tempo cresce. Os resultados deste último modelo são comparados a valores de corrente medidos em células nervosas de anfíbios para avaliar a eficácia do modelo.

Por fim, na seção 3.4 consideramos o modelo sujeito à condição absorvedora, isto é, para determinado valor de x a distribuição de probabilidade se anula. A solução neste caso segue a discussão do capítulo 2, seção 5.

3.1. POTENCIAL DEPENDENTE DO TEMPO E DIFUSÃO CONSTANTE

Nesta seção apresentamos a solução da EFP (3.6) considerando que as funções $\mu(t)$ e $\sigma(t)$ são dados como

$$\mu(t) = v_o e^{-t} \qquad \sigma(t) = Q \tag{3.1.1}$$

$\sigma(t)$ foi escolhido como uma constante Q por ser típico da literatura e v_o é uma constante. Anteriormente interpretamos a variável x da equação (3.2) como o potencial de membrana V, equação (3.3). A princípio, considera-se que x tem dimensão de comprimento antes de associarmos ao modelo de canal. Assim, assumindo x como posição, a força externa que atua no meio é dada por,

$$f(x,t) = kx - v_o e^{-t}. \tag{3.1.2}$$

O potencial harmônico associado a (3.1.2) é,

$$w(x,t) = \frac{k}{2}x^2 - xv_o e^{-t}, \tag{3.1.3}$$

sendo v_o uma constante e k a constante elástica.

A figura 3.1.1 mostra o potencial (3.1.3) considerando v_o = 5 e k = 0.5. Estes valores vão adotados apenas para exemplificar o comportamento do potencial harmônico.

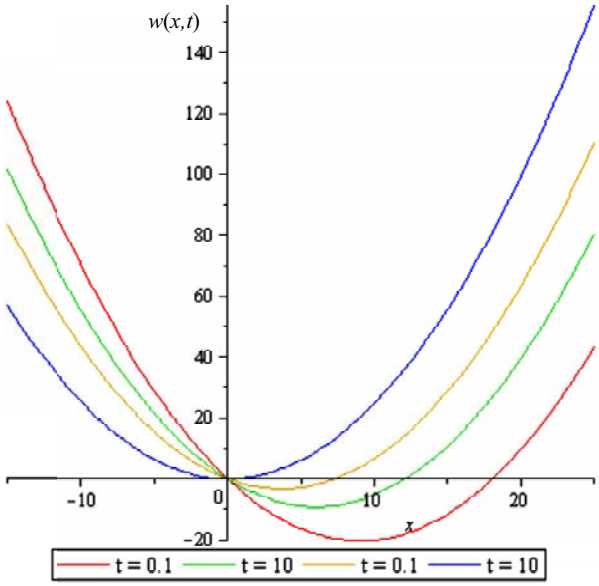


Figura 3.1.1: Curva do potencial $w(x,t)$ definido na equação (3.1.3) para diferentes valores de tempo com k = 0.5 e v_o = 5.

Devido à presença de $\mu(t)$ há um deslocamento inicial do mínimo de potencial e uma leve assimetria. Com o decorrer do tempo, o mínimo se desloca para a posição x = 0 e se torna simétrico. A condição de contorno do modelo é refletora, isto é, a distribuição de probabilidade deve se anular para $x = \pm\infty$. Para este caso, a solução da equação de Fokker-Planck é obtida encontrando as funções $\Psi(t)$ e $\phi(t)$ do *ansatz* (2.5.4):

$$P(x,t) = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}} \exp\left\{ -\frac{(x - \Psi(t))^2}{\phi(t)} \right\}. \tag{3.1.4}$$

Estas funções $\Psi(t)$ e $\phi(t)$ são dadas pelas equações diferenciais do sistema apresentado no capítulo 2, equação (2.5.6):

$$\begin{cases} \dfrac{d\phi(t)}{dt} = -2k\phi(t) + 4Q \qquad i) \\ \dfrac{d\Psi(t)}{dt} = v_o e^{-t} - \Psi(t) \qquad ii) \end{cases} \tag{3.1.5}$$

As equações no sistema acima podem ser solucionadas de várias maneiras. O método sugerido aqui é aplicar a transformada de Laplace ($\Im$) [46] onde,

$$\Im\{\phi(t)\} = \int_0^\infty \phi(t) e^{-st} dt = w(s) \tag{3.1.6}$$

Utilizando a relação (3.1.6), temos que (3.1.5*i*) é reescrita como

$$sw(s) + 2kw(s) - \frac{4Q}{s} = 0 \tag{3.1.7}$$

e isolando a função $w(s)$, temos

$$w(s) = \frac{4Q}{s(s+2k)} \tag{3.1.8}$$

Aplicando a transformada inversa de Laplace, ou inversão de Mellin ($\Im^{-1}$) [46], em (3.1.8) obtemos a função $\phi(t)$. Assim,

$$\Im^{-1}\{w(s)\} = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma - i\infty}^{\gamma + i\infty} w(s) e^{st} ds = \phi(t) \tag{3.1.9}$$

Para solucionar a integral da equação (3.1.9) aplicamos o teorema dos resíduos [46], tal que, a solução é a soma dos resíduos (Res) desta integral. Logo,

$$\int_{\gamma - i\infty}^{\gamma + i\infty} \frac{4Q}{s(s+2k)} e^{st} ds = 2\pi i \sum \text{Res}\left(\frac{4Q}{s(s+2k)} e^{st} \right) \tag{3.1.10}$$

Os resíduos são calculados nos pontos da curva do integrando que apresentam singularidade. De acordo com a integral há uma forma específica para efetuar o calculo dos resíduos. Neste caso, a integral apresenta dois pontos de singularidade ou pólos, um para $s = 0$ e outro para $s = -2k$. Para calcular o resíduo neste caso, temos que,

$$\text{Res}\left(\frac{4Q}{s(s+2k)} e^{st} \right) = \lim_{s \to 0} \left\{ (s-0) \frac{4Q}{s(s+2k)} e^{st} \right\} = \frac{4Q}{2k} \tag{3.1.11}$$

e

$$\text{Res}\left(\frac{4Q}{s(s+2k)}e^{st}\right)=\lim_{s\to-2k}\left\{(s+2k)\frac{4Q}{s(s+2k)}e^{st}\right\}=-\frac{4Qe^{-2kt}}{2k}. \tag{3.1.12}$$

Logo, a relação (3.1.10) é representada como,

$$\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{4Q}{s(s+2k)}e^{st}ds=2\pi i\left(\frac{4Q}{2k}-\frac{4Qe^{-2kt}}{2k}\right) \tag{3.1.13}$$

e a solução da primeira equação diferencial (3.1.5*i*) é, portanto,

$$\phi(t)=\frac{2Q}{k}\left(1-e^{-2kt}\right) \tag{3.1.14}$$

Para obter a função $\Psi(t)$ repetimos a aplicação do método de Laplace ($\Im$), tal que,

$$\Im\{\Psi(t)\}=\int_0^\infty\Psi(t)e^{-st}dt=Z(s) \tag{3.1.15}$$

onde $Z(s)$ é a transformada de $\Psi(t)$. Desta forma, a equação (3.1.5*ii*) é redefinida como,

$$Z(s)=\frac{v_o}{(1+s)(k+s)}. \tag{3.1.16}$$

Aplicando a transformada inversa de Laplace ($\Im^{-1}$) em (3.1.16), obtemos

$$\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{v_o}{(1+s)(k+s)}e^{st}ds=Z(s). \tag{3.1.17}$$

Assim, como foi feito para a integral (3.1.9) utilizamos o teorema do resíduo para solucionar (3.1.17). A integral apresenta também dois pontos de singularidade sendo um para $s = -1$ e outro para $s = -k$. A solução da integral (3.1.17) é dada como,

$$\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{4Q}{s(s+2k)}e^{st}ds=2\pi i\left(\frac{v_o}{(k-1)}e^{-t}-\frac{v_o}{(1-k)}e^{-kt}\right) \tag{3.1.18}$$

e a função $\Psi(t)$ de (3.1.5*ii*) é

$$\Psi(t)=\frac{v_0}{k-1}(e^{-t}-e^{-kt}) \tag{3.1.19}$$

Portanto, considerando as funções (3.1.14) e (3.1.19) a distribuição de probabilidade (3.1.4) é dada por

$$P(x,t)=\left(\frac{k}{2Q\left(1-e^{-2kt}\right)}\right)^{1/2}\exp\left\{-\frac{k\left[x-\frac{v_0}{k-1}(e^{-t}-e^{-kt})\right]^2}{2Q\left(1-e^{-2kt}\right)}\right\}. \tag{3.1.20}$$

A figura 3.1.2 mostra a distribuição de probabilidade $P(x,t)$ para diferentes valores de tempo, considerando as constantes $Q = 1$, $k = 0.5$ e $v_o = 5$.

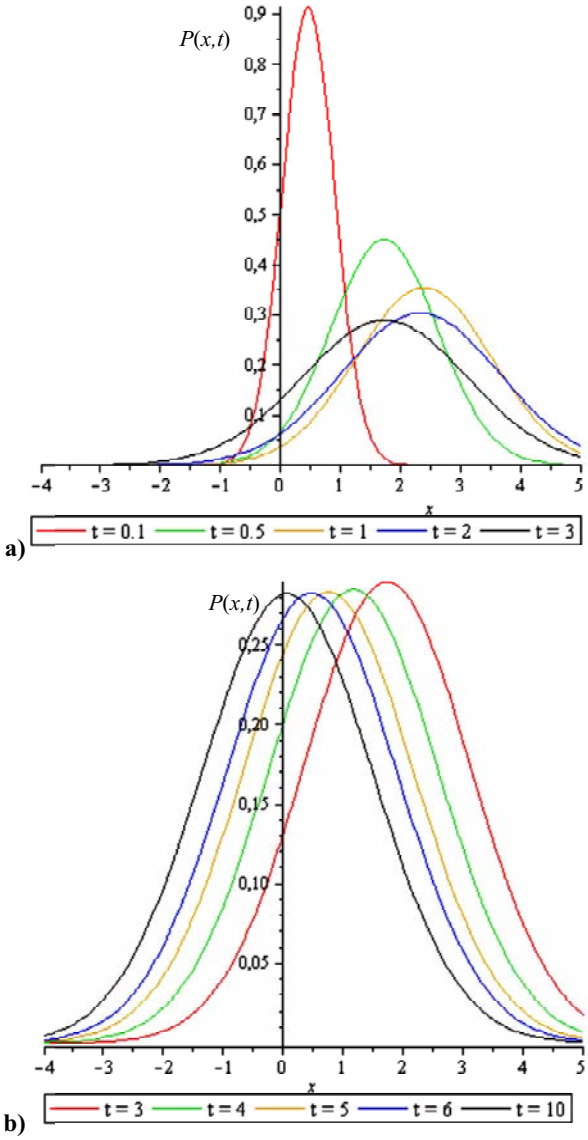


Figura 3.1. 2: Gráfico de $P(x,t)$ *vs* x dado pela equação (3.1.20) para $k = 0.5$ e $v_o = 5$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda

Conforme o tempo aumenta o pico da curva de $P(x,t)$ se desloca da posição inicial (x = 1u) até a posição x = 2.5u no instante t = 1.3u (fig. 3.1.2a). A partir deste ponto ocorre uma mudança no comportamento da distribuição de probabilidade e o seu pico começa a se deslocar em direção a posição $x = 0$ no tempo t = 10u (fig. 3.1.2b).

Os resultados do pico de $P(x,t)$ observados na figura 3.1.2 são mais evidentes quando fazemos a curva da posição média versus tempo como indicado na figura 3.1.3.

Nesse gráfico vemos que rapidamente a posição x aumenta com o tempo até atingir o ponto 2.5u em t = 1.3u e depois decai lentamente até atingir a posição $x = 0$.

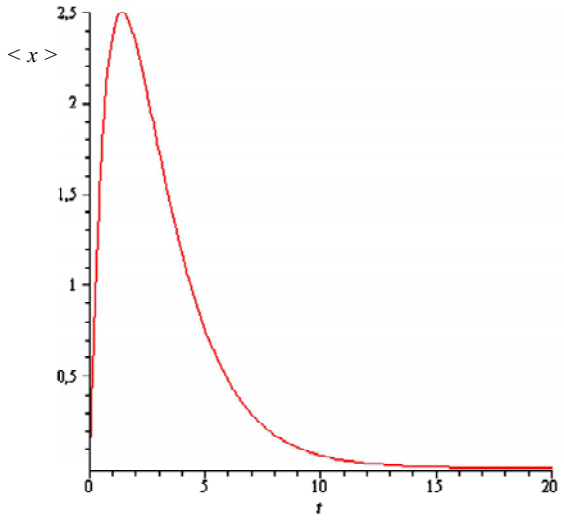


Figura 3.1. 3: Gráfico de <x> *vs* t para a distribuição de probabilidade (3.1.20).

Inicialmente o potencial, figura 3.1.1, se apresenta fora da origem e levemente assimétrico. Estas características favorecem o rápido deslocamento de $P(x,t)$ para a direita, contudo com o decorrer do tempo, o potencial se torna mais simétrico e migra para a origem $x = 0$. A mudança no potencial é responsável pela alteração no deslocamento de $P(x,t)$ da direita para a esquerda como mostrado na figura 3.1.2 e 3.1.3.

Um dos modelos mencionados para estudo de canais iônicos faz a associação destas estruturas a circuitos elétricos, figura 3.2. Para um circuito RC, a função $\mu(t)$ equivale à tensão no circuito [44] e escrita de forma semelhante à expressão (3.1.1),

$$\mu(t) = \varepsilon e^{-t/\tau} \tag{3.1.21}$$

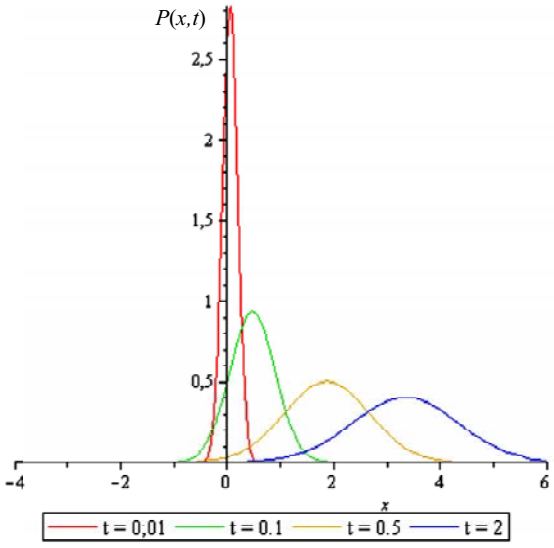
sendo ε a força eletromotriz e $\tau = RC$ (resistência e capacitância, respectivamente) é o tempo de relaxação. Na literatura, ε e τ são da ordem de mV (milivolts) e ms (milisegundos), respectivamente. A solução para este caso é igual a (3.1.20), a menos da constante τ e k,

$$P(x,t) = \left(\frac{1}{2Q\left(1-e^{-2t}\right)} \right)^{1/2} \exp\left\{ -\frac{\left[x - \frac{\varepsilon\tau}{1-\tau}\left(e^{-t} - e^{-t/\tau}\right) \right]^2}{2Q\left(1-e^{-2t}\right)} \right\}, \tag{3.1.22}$$

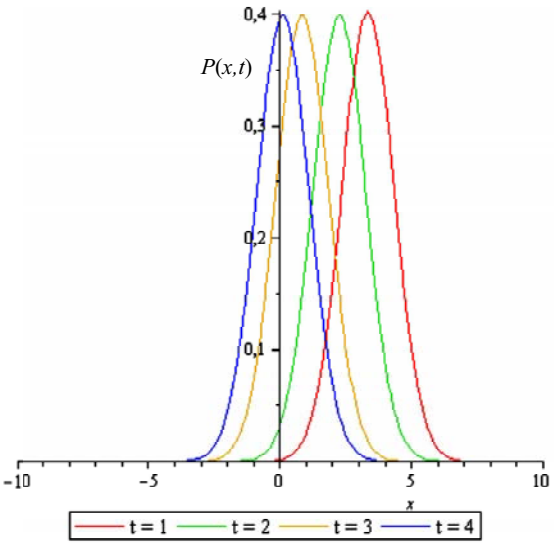
e a variável x da distribuição de probabilidade (3.1.22) é interpretada como a diferença de potencial da membrana (V), equação 3.3.

A figura 3.1.4 mostra a distribuição de probabilidade (3.1.22) para diferentes valores de tempo, por comodidade consideramos as constantes Q = 1u, τ = 5u e ε = 5u. Estes valores de constantes fornecem uma representação mais clara do comportamento da distribuição de probabilidade.

Para valores diferentes de τ e ε as curvas de distribuição de probabilidade apresentam um distanciamento maior ou menor do ponto $x = 0$. O coeficiente de difusão Q interfere na altura e espessura da curva de distribuição de probabilidade, mas independente de seu valor $P(x,t)$ preserva as características: *i*. $P(x,0) \rightarrow \delta(x)$ e *ii*. $P(x,\infty) \rightarrow P_{estacionário}(x)$.



a)



b)

Figura 3.1. 4: Gráfico da distribuição de Probabilidade (3.1.22) *versus* x com $Q = 1$, $\tau = 5$ e $\varepsilon = 5$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda.

Comparando as figuras 3.1.4 e 3.1.2 vemos que as distribuições de probabilidade apresentam o mesmo comportamento. Como já discutido, há um deslocamento inicial do pico da curva de $P(x,t)$ para a direita diminuindo sua amplitude e aumentando sua espessura. A partir de determinado valor de tempo, o deslocamento do pico da distribuição de probabilidade muda sua direção e se desloca em direção a posição $x = 0$. Nesta inversão ela não sofre mais alteração na amplitude e na espessura.

Em termos da dinâmica dos canais, assumindo agora que x tem a dimensão de potencial eletrostático (V), podemos dizer pela figura (3.1.4) que o potencial mais provável na membrana (ΔV) é zero. Com o passar do tempo o potencial da membrana aumenta como é evidenciado pelo deslocamento de $P(x,t)$. Em determinado instante o deslocamento de $P(x,t)$ muda de direção. Esta mudança de direção na distribuição de probabilidade caracteriza uma diminuição do potencial de membrana. Esta diminuição do potencial pode ser associada à abertura de um ou mais canais que promovem o equilíbrio entre o interior e exterior da célula.

Como discutido, os canais podem ser abertos por diferentes fatores, entre eles a diferença de potencial na membrana. Quando a distribuição de probabilidade atinge determinado valor de x, há a abertura do canal para regular a concentração de íons entre os meios. Isto reduz o potencial de membrana e promove o deslocamento contrário de $P(x,t)$ até o ponto de equilíbrio.

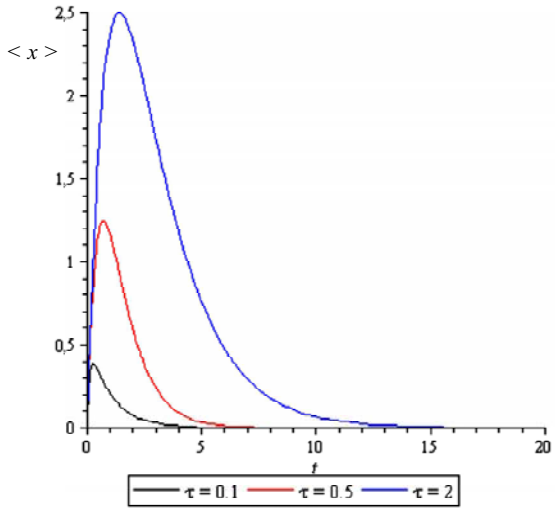


Figura 3.1. 5: Gráfico de <x> *vs t* para a distribuição de probabilidade (3.1.22) considerando diferentes valores de τ**.**

Na figura 3.1.5 observamos a variação do potencial médio <*x*> com o tempo para diferentes valores de τ. Através desta figura vemos mais claramente a variação do potencial médio com o tempo como discutido na figura anterior. Outro aspecto interessante é a variação observada quando mudamos o valor da relaxação τ.

Ao associarmos a membrana a circuitos temos que a resistência oferecida à passagem dos íons está implícita no tempo característico ($\tau = RC$). A resistência depende de três constantes: resistividade (ρ), comprimento (l) e área da seção do tubo (A),

$$R = \frac{\rho l}{A}.$$

Considerando a membrana como um meio homogêneo e de espessura, aproximadamente, uniforme, quando alteramos o valor da relaxação podemos pensar que mudamos o valor da área do canal (A). Quanto mais aumentamos o valor de A mais reduzimos o valor de τ. Pela figura 3.1.5 para pequenos valores de relaxação ($\tau = 0.1$) a seção do canal vai ser grande e permite a entrada rápida de uma grande quantidade de íons. Isto promove curto deslocamento do potencial médio.

Para grandes valores de ($\tau = 2$) a seção do canal é pequena restringindo mais a troca de íons entre os meios. Isto faz com que seja necessária a abertura de um número maior de canais e aumenta o tempo para que o potencial médio comece a decair.

3.2. POTENCIAL HARMÔNICO E COEFICIENTE DE DIFUSÃO DEPENDENTES DO TEMPO

O coeficiente de difusão (Q) indica o quão fácil é um soluto ou partícula se mover através de um meio. Esta grandeza depende, dentre outros fatores, da temperatura do sistema, do tamanho do soluto e da viscosidade do solvente [42]. Se considerarmos um meio fora de equilíbrio, estes fatores que definem Q alteram com o tempo até o sistema atingir um estado estacionário.

Um exemplo desta variação do coeficiente de difusão pode ser associado aos primeiros momentos em que o canal iônico se abre. A sua estrutura começa a se

preencher com moléculas de águas e outros íons atraídos pela diferença de potencial e concentração entre os meios. Isto dificulta a passagem de íons específicos para o interior ou exterior da célula.

Para simular esta variação do coeficiente de difusão sugerimos que Q apresenta uma dependência temporal dada como,

$$\sigma(t) = Q\left(1 + e^{-2t}\right) \tag{3.2.1}$$

tal que, quando o tempo é muito grande, $\sigma(t)$ é uma constante Q que caracteriza o coeficiente de difusão para o sistema em equilíbrio. Para o início do processo ($t \to 0$) $\sigma(t)$ é maior o que caracteriza o canal recém aberto e sem a presença de moléculas ou íons que dificultam o fluxo.

Utilizando agora o coeficiente de difusão (3.2.1) na equação de Fokker-Planck (3.6), vamos resolver o modelo anterior, onde a força é dada por (3.2.2). Como a única alteração feita está no coeficiente de difusão, podemos aplicar o mesmo *ansatz* sugerido, expressão (3.1.4), e obtemos o sistema de equações já mostrado (3.1.5):

$$\begin{cases} \dfrac{d\phi(t)}{dt} = -2k\phi(t) + 4\sigma(t) & i) \\ \dfrac{d\Psi(t)}{dt} = v_o e^{-t} - \Psi(t) & ii) \end{cases} \tag{3.2.2}$$

A diferença entre (3.1.5) e (3.2.2) está na presença de $\sigma(t)$ na primeira equação que define a função $\phi(t)$. Logo, a solução da equação *ii*) do sistema se mantém inalterada,

$$\Psi(t) = \frac{v_0}{k-1}(e^{-t} - e^{-kt}). \tag{3.2.3}$$

Para resolver a equação (3.2.2*i*) repetimos o processo descrito na sessão anterior. Inicialmente, aplicamos a transformada de Laplace na equação diferencial e obtemos,

$$sw(s) + 2kw(s) - \frac{4Q}{s+2} - \frac{4Q}{s} = 0 \tag{3.2.4}$$

ou ainda,

$$w(s) = \frac{4Q}{(s+2k)(s+2)} + \frac{4Q}{s(s+2k)} \tag{3.2.5}$$

Agora, novamente, aplicando a inversão de Mellin em (3.2.5) obtemos que $\phi(t)$ é dado como,

$$\phi(t) = \frac{2Q}{k}\left(1 - e^{-2kt}\right) + \frac{2Q}{1-k}\left(e^{-2kt} - e^{-2t}\right). \tag{3.2.6}$$

As expressões (3.2.3) e (3.2.6) soluções do sistema (3.2.2) compõem o *ansatz* (3.1.4) solução da equação de Fokker-Planck. A figura (3.2.1) mostra a distribuição de probabilidade para este exemplo.

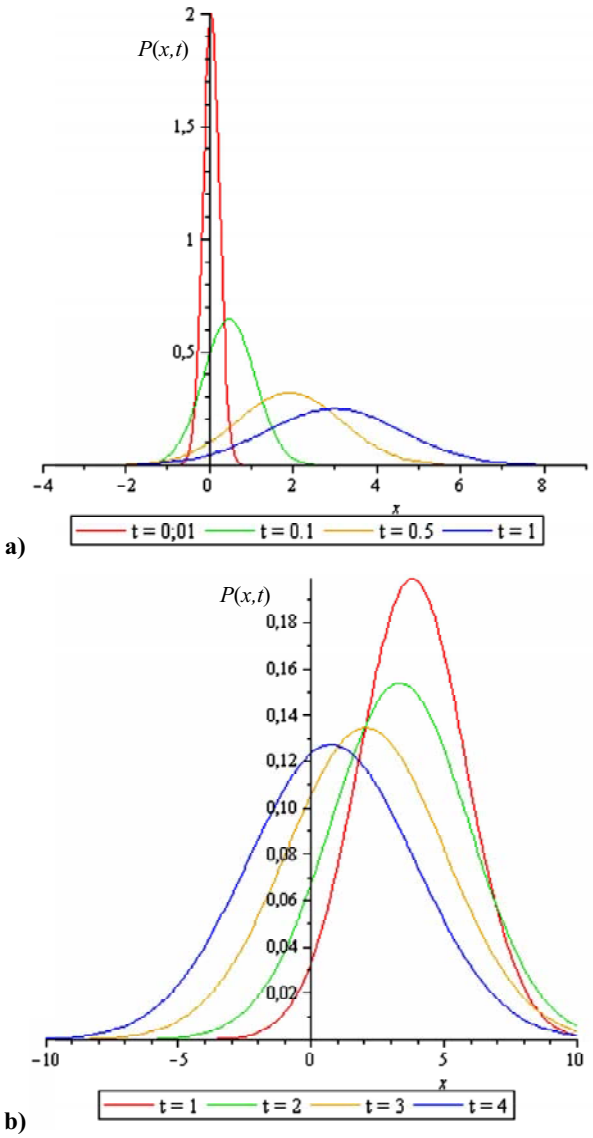


Figura 3.2. 1: Gráfico da distribuição de Probabilidade (3.1.22) para Q = 1, τ = 5 e ε = 5 em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda.

A figura 3.2.1 apresenta um comportamento semelhante ao caso anterior (figura 3.1.2) onde consideramos o coeficiente de difusão constante. Há uma diferença no comportamento da distribuição de probabilidade quando ela inverte seu deslocamento.

Na seção anterior foi observado que ao mudar sua trajetória ela mantinha a mesma altura e espessura. Neste caso, em que acrescentamos uma dependência temporal no coeficiente de difusão, quando o potencial altera a direção de seu deslocamento ele continua diminuindo seu tamanho e aumentando sua espessura.

3.3. POTENCIAL METAESTÁVEL DEPENDENTE DO TEMPO

Como foi discutido no início do capítulo, o modelo proposto para analisar o fluxo de íons através de um canal iônico, a função $f(x,t)$ é definida por

$$f(x,t) = -2k_1 x + 3k_2(t)x^2. \tag{3.3.1}$$

onde x representa posição, k_1 e $k_2(t)$ regulam a altura e espessura da barreira. k_1 é uma constante e o parâmetro $k_2(t)$ possui uma dependência temporal a ser identificada mais adiante. O potencial relacionado com a dinâmica de difusão é dado por

$$w(x,t) = k_1 x^2 - k_2(t)x^3, \tag{3.3.2}$$

lembrando que $w(x,t)$ é igual a $-\int f(x,t)\mathrm{d}x$. Esse tipo de potencial metaestável tem sido utilizado para descrever o crescimento de tumores e o estudo da sinapse em neurônios [47, 48]. Nesses trabalhos o potencial não apresenta dependência temporal, isto é, $k_2(t) \rightarrow k_{2,0}$ (constante), o que limita sua aplicabilidade. A introdução da dependência temporal no potencial deve permitir analisar a diminuição da corrente devido ao fechamento do canal iônico.

A solução da EFP com a força dada pela equação (3.3.1) pode ser encontrada assumindo que $P(x,t)$ é escrito como

$$P(x,t) = \frac{1}{\phi(t)} \exp\left\{ -\frac{\lambda x^2}{2Q\phi(t)^2} + \frac{k_2(t)x^3}{Q} \right\}. \tag{3.3.3}$$

sendo $\phi(t)$ e $k_2(t)$ duas funções a serem definidas. Esse *ansatz* segue a mesma forma da solução obtida para o potencial metaestável com k_2 constante [47] e é inspirada na solução da equação de Fokker-Planck para um potencial harmônico.

Substituindo a expressão (3.3.3) na equação de Fokker-Planck obtemos

$$-\frac{1}{\phi}\frac{d\phi}{dt} + \frac{\lambda x^2}{Q\phi^3}\frac{d\phi}{dt} + \frac{x^3}{Q}\frac{dk_2(t)}{dt} + \frac{2\lambda k_1 x^2}{Q\phi^2} - \tag{3.3.4}$$

$$-\frac{6k_1k_2(t)x^3}{Q}-2k_1+\frac{\lambda}{\phi^2}-\frac{\lambda x^2}{Q\phi^4}+\frac{3\lambda k_2x^3}{Q\phi^2}=0.$$

Como condição suficiente para que essa igualdade seja verificada, podemos fragmentar a relação (3.3.4) como um sistema de três equações:

$$\begin{cases} -\phi\dfrac{d\phi}{dt}-2k_1\phi^2+\lambda=0 & i) \\ \phi\dfrac{d\phi}{dt}+2k_1\phi^2-\lambda=0 & ii) \\ \dfrac{1}{k_2}\dfrac{dk_2(t)}{dt}-6k_1+\dfrac{3\lambda}{\phi^2}=0 & iii) \end{cases} \tag{3.3.5}$$

As relações (3.3.5*i*) e (3.3.5*ii*) são iguais, logo, apresentam a mesma solução para a função $\phi(t)$

$$\phi(t)^2=\frac{\lambda}{2k_1}+Be^{-4k_1t} \tag{3.3.6}$$

com λ e B constantes definidas pelas condições iniciais e de contorno do problema. Para o tempo inicial ($t = 0$) é assumido que todas as partículas são localizadas próximo a x = 0 e a distribuição de probabilidade $P(x,t)$ tem valor máximo igual a 1, $P(0,0) = 1$. Usando esta condição, obtemos,

$$P(0,0)=\frac{1}{\phi(0)}=1. \tag{3.3.7}$$

Aplicando a condição (3.3.7) na equação (3.3.6) a constante B é dada pela relação,

$$B=1-\frac{\lambda}{2k_1}, \tag{3.3.8}$$

a constante λ é assumida como uma constante de integração que normaliza a distribuição probabilidade.

Portanto, a função $\phi(t)$ solução de (3.3.5*i*) e que satisfaz as condições do problema é

$$\phi(t)^2=\frac{\lambda}{2k_1}+\left(1-\frac{\lambda}{2k_1}\right)e^{-4k_1t}. \tag{3.3.9}$$

Utilizando a expressão obtida para $\phi(t)$ a equação (3.3.5*iii*) é reescrita como,

$$\frac{1}{k_2(t)}\frac{dk_2(t)}{dt}+\frac{6k_1Be^{-4k_1t}}{\phi(t)^2}=0. \tag{3.3.10}$$

Assim, da equação (3.3.10) obtemos que $k_2(t)$ deve ser escrito da seguinte forma:

$$k_2(t) = \frac{k_{2,0}}{\phi(t)^3}. \tag{3.3.11}$$

Para definir o valor da constante $k_{2,0}$ assumimos uma altura inicial para a barreira de potencial. Esta altura é pequena para ser equivalente ao momento que há maior passagem de partículas entre as regiões. Conforme o tempo aumenta a barreira cresce e representa o fechamento do canal diminuindo a passagem de partículas. Assim, quando $t = 0$ a função $\phi(t)$ é igual a 1 e $k_2(t = 0) = k_{2,0}$. Definida uma altura inicial para a barreira, nós ajustamos os valores de k_1 e $k_{2,0}$.

Na figura 3.3.1 o potencial (3.3.2) é mostrado como função da posição para diferentes valores de tempo com as constantes $k_1 = 0.2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0.05$. A barreira de potencial para valores positivos de x aumenta com o tempo. Esta mudança na altura da barreira representa que o fluxo de partículas vai à zero para grandes valores de tempo.

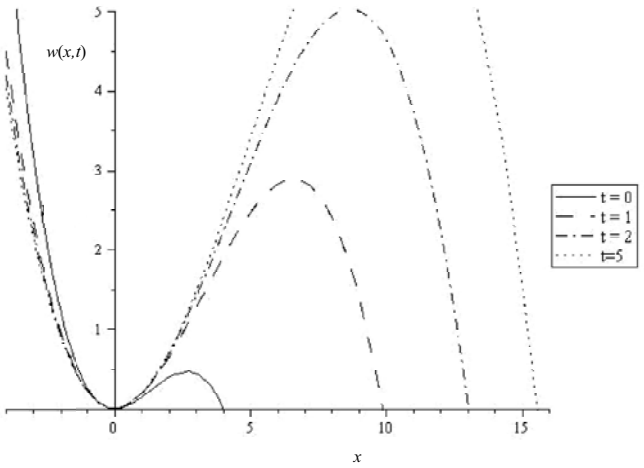
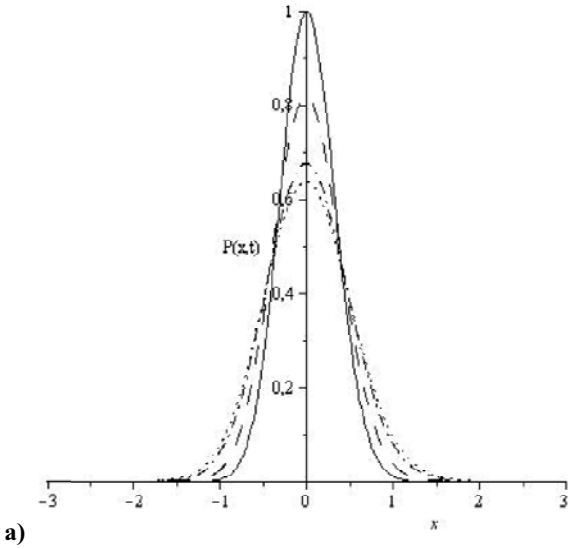
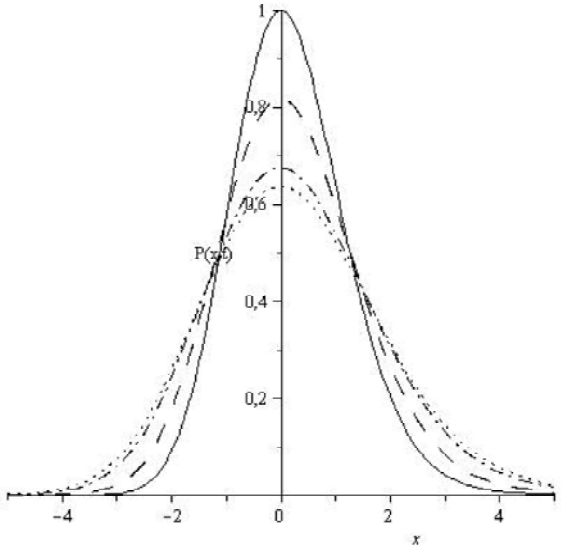


Figura 3.3.1: Curvas do potencial $w(x,t)$ definido na equação (3.3.2) para diferentes valores de tempo, $k_1 = 0.2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0.05$.

A distribuição de probabilidade (3.3.3) é mostrada na figura 3.3.2 para diferentes valores de tempo e coeficiente de difusão. Os valores de k_1, λ e $k_{2,0}$ são os mesmos usados na figura 3.3.1 ($k_1 = 0.2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0.05$).



a)



b)

Tempo: —— $t = 0.0$; — — $t = 0.5$; — · — $t = 2.0$; ····· $t = 5.0$

Figura 3.3. 2: Distribuição de Probabilidade para diferentes valores de tempo com a) $Q = 0.1$ e b) $Q = 1$.

Comparando as figuras 3.3.2a e 3.3.2b observamos que em ambos os casos há um decaimento similar da curva de probabilidade, atingindo o estado estacionário em $t = 5$ unidades. Para esta quantidade de tempo, há um aumento da barreira de potencial e as partículas são confinadas na região próxima a posição inicial $x = 0$.

Usando a solução da equação de Fokker-Planck (3.3.3), as curvas obtidas para a taxa de escape de partículas (2.2.7) para diferentes valores de difusão (Q) são apresentados na figura 3.3.3. Os valores adotados para as constantes são $k_1 = 0{,}2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0{,}05$.

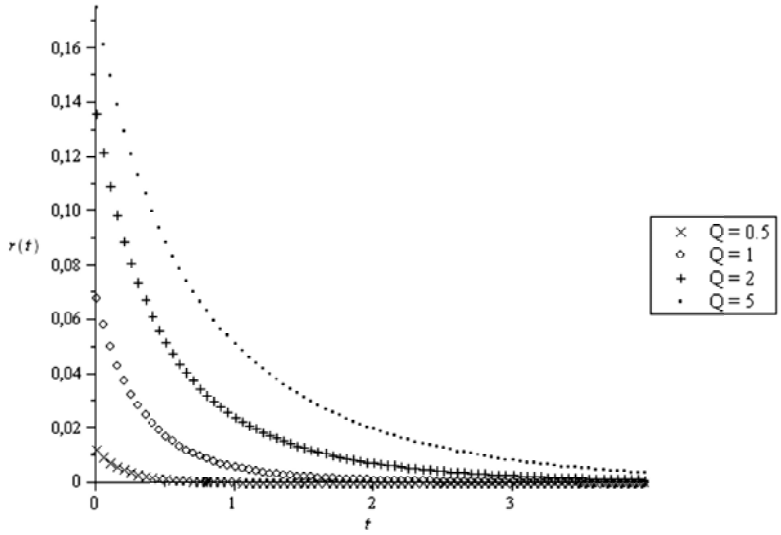


Figura 3.3. 3: Curva da taxa de escape (r) versus t para diferentes valores de Q com $k_1 = 0{,}2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0{,}05$**.**

Na figura 3.3.3 é mostrado que a taxa de difusão de partículas decai com o tempo até o valor zero. Este comportamento é resultado da dependência temporal do potencial. Para grandes valores de tempo o potencial (3.3.2) apresenta um aumento da barreira (figura 3.3.1). O resultado é o confinamento das partículas próximo ao mínimo local em $x = 0$.

O fenômeno de confinamento é também observado pelo tempo de primeira passagem (θ), equação (2.2.8), das partículas através da barreira. Na figura 3.3.4 os valores de τ como uma função do tempo são apresentados. Inicialmente, observamos uma rápida passagem de partículas através da barreira, mas o valor do tempo de passagem aumenta com a evolução temporal do sistema.

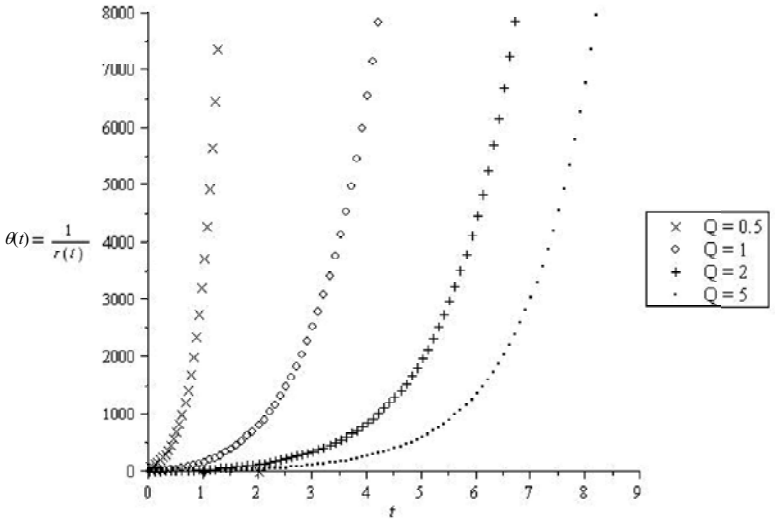


Figura 3.3.4: Tempo de escape ($\theta(t)$) versus t para diferentes valores de Q com $k_1 = 0.2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0.05$.

Das curvas apresentadas nas figuras 3.3.3 e 3.3.4 é possível observar que para grandes valores de Q a difusão através da barreira torna-se mais rápida e efetiva. O coeficiente de difusão é proporcional a temperatura, como mostrado no capítulo 2, seção 1, $Q \propto T$. Assim, grandes valores do coeficiente de difusão são associados a altos valores de temperatura e, consequentemente, as partículas possuem alto nível de energia ou agitação.

Seguindo o mesmo raciocínio, é observado que valores pequenos do coeficiente de difusão levam o sistema a ter um tempo de primeira passagem (figura 3.3.4) maior. Isto acontece, pois a agitação térmica das partículas é pequena e elas precisam de mais tempo para transpor a barreira de potencial.

Para testar a viabilidade do modelo em descrever o fluxo de corrente através de canais iônicos, a taxa de escape do modelo proposto é comparada com resultados experimentais [49]. Neste caminho, os parâmetros livres k_1 e $k_{2,0}$ são fixados com os valores 0.9 e 0.85, respectivamente, como explicado mais a diante. A constante λ é definida pela normalização da distribuição de probabilidade no tempo $t = 0$ na região $-\infty \leq x \leq x_{máx}$, onde $x_{máx}$ indica a posição do valor máximo da altura da barreira (figure 3.3.2), ou seja,

$$\int_{-\infty}^{x_{\max}} P(x,0)dx = 1 \qquad (3.3.12)$$

O coeficiente de difusão (Q) típico de um meio aquoso é igual a $10^{-9}m^2/s$ ou em unidades convenientes $Q = 1\mu m^2/ms$ [19], lembrando que os dados experimentais apresentam o tempo em unidade de milissegundos.

Em termos físicos, a corrente elétrica é proporcional à taxa de transmissão de íons através da parede celular. No modelo proposto, essa taxa corresponde ao número de partículas que migram da região I para a região II (figura 3.3.2) atravessando a barreira de potencial. Assim, a corrente elétrica é proporcional a taxa de escape $r(t)$ (2.2.7):

$$I \propto r(t). \tag{3.3.13}$$

A constante de proporcionalidade depende de diversos fatores, como a condutividade do meio e os íons envolvidos. Esses fatores não estão sendo incorporados de forma explícita no presente modelo. Assim, para padronizar os resultados relacionados à corrente elétrica apresentados na literatura com aqueles obtidos pelo método proposto, foi ajustada uma constante de proporcionalidade igual a 0.36, ou seja, $I = 0.36r(t)$.

Na figura 3.3.5 é apresentado o resultado teórico obtido do modelo proposto neste trabalho (círculo) como uma função do tempo. No mesmo gráfico os dados experimentais indicados em [49] são apresentados (cruz). Observa-se que os resultados teóricos concordam com os experimentais.

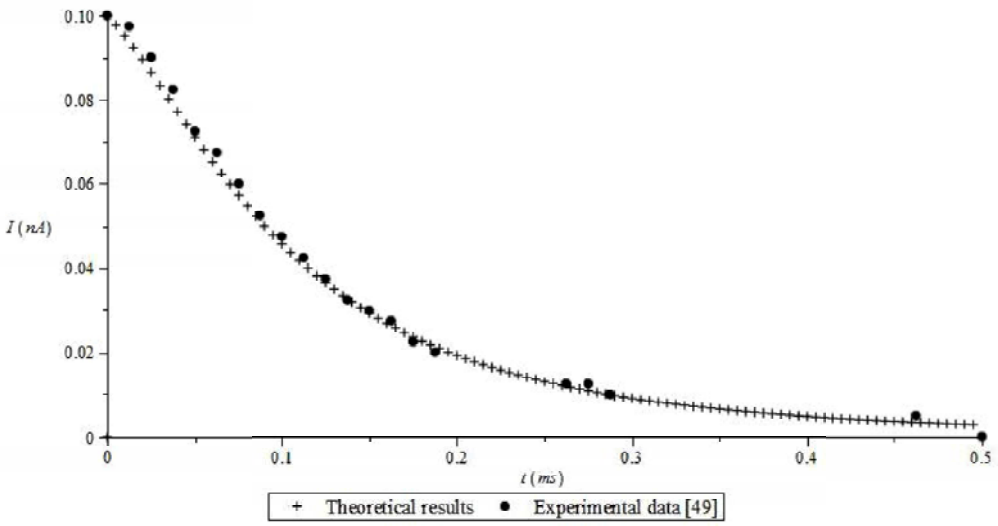


Figura 3.3. 5: Comparação entre a corrente elétrica estimada pelo modelo proposto (círculo) e resultados experimentais indicados na ref. [49] (cruz) versus t. Os valores das constantes são: $Q = 1\mu m^2/ms$, $k_1 = 0.9$, $\lambda = 6.58$ e $k_{2,0} = 0.85$.

O valor das constantes k_1 e $k_{2,0}$ da figura 3.3.5 ($k_1 = 0.9$ e $k_{2,0} = 0.85$) foram ajustados para um tempo $t = 0$. Com estes valores a altura da barreira é responsável por

um valor de corrente próximo ao primeiro valor de corrente dado pela referência [49]. O valor de λ também é obtido pela normalização da distribuição de probabilidade para t = 0.

3.4. CONDIÇÃO ABSORVEDORA

Por fim, nesta seção consideramos um sistema que apresenta condição de contorno absorvedora [43], isto é, para determinado ponto ($x = a$) a distribuição de probabilidade se anula. Esta condição de contorno foi rapidamente discutida no final do capítulo 2. No processo de sinapse as células abrem seus canais e promovem o sinal quando o potencial atinge determinado valor. Após o disparo da informação, o potencial decai e a célula fica inativa por um determinado período até que o processo recomece novamente.

Para demonstrar a solução da equação de Fokker-Planck para problemas com este tipo de condição de contorno vamos considerar a seguinte força:

$$f(x,t) = kx - \mu(t) \tag{3.4.1}$$

sendo k uma constante. Por facilidade, a função $\mu(t)$ é semelhante à adotada na seção 3.1,

$$\mu(t) = \varepsilon e^{-t/\tau}. \tag{3.4.2}$$

A solução da EFP é dada por meio *ansatz,*

$$P(x,t) = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}} \exp\left\{-\frac{(x - x_0 - \Psi_1(t))^2}{\phi(t)}\right\} - \frac{A}{\phi(t)^{1/2}} \exp\left\{-\frac{(x + x_0 - \Psi_2(t))^2}{\phi(t)} - 4x_0\right\} \tag{3.4.3}$$

tal que, A é a constante de normalização, x_0 é um ponto próximo a posição de equilíbrio.

Como foi discutido no capítulo 2, substituindo esta distribuição de probabilidade na equação de Fokker-Planck obtemos o seguinte sistema de equações:

$$\begin{cases} \dfrac{d\Psi_1(t)}{dt} - (-kx_0 - k\Psi_1(t)) - \mu(t) = 0 \quad i) \\ \dfrac{d\Psi_2(t)}{dt} - (kx_0 - k\Psi_2(t)) - \mu(t) = 0 \quad ii) \\ \dfrac{d\phi(t)}{dt} + 2k\phi(t) - 4\sigma(t) = 0 \quad iii) \end{cases} \tag{3.4.4}$$

O sistema (3.4.4) nos fornece as expressões para $\phi(t)$, $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ que tornam o *anstaz* solução da EFP. Contudo, uma limitação importante neste modelo é que o coeficiente de difusão $\sigma(t)$ seja dado por,

$$\sigma(t) = \frac{\left(\mu(t) + ka\right)e^{-kt}}{4}. \tag{3.4.5}$$

a representa o ponto em x que a distribuição de probabilidade se anula. Pela relação (3.4.5) vemos que o coeficiente de difusão neste caso esta relacionado ao termo temporal da força ($\mu(t)$) e para grandes valores de tempo $\sigma(t) \to ka$ (constante).

Para solucionar as equações diferencias do sistema (3.4.4) podemos fazer uso do método de transformada de Laplace, já utilizado anteriormente. Aplicando a transformada nas equações acima, temos que as funções $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ são representadas como,

$$\Psi_1(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[-x_0k + \mu(t)\right]e^{-st}dt\right\}ds \tag{3.4.6}$$

e

$$\Psi_2(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[x_0k + \mu(t)\right]e^{-st}dt\right\}ds. \tag{3.4.7}$$

Resolvendo as integrais acima, (3.4.6) e (3.4.7), as funções $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ que satisfazem o sistema (3.4.4) são

$$\Psi_1(t) = -x_0\left(1 - e^{-kt}\right) + \frac{\varepsilon\tau}{1-k\tau}\left(e^{-kt} - e^{-t/\tau}\right) \tag{3.4.8}$$

e

$$\Psi_2(t) = x_0\left(1 - e^{-kt}\right) + \frac{\varepsilon\tau}{1-k\tau}\left(e^{-kt} - e^{-t/\tau}\right). \tag{3.4.9}$$

A função $\phi(t)$ é definida conforme descrito no capítulo 2. Primeiro, vamos reescrever $\phi(t)$ na forma da equação (2.5.16)

$$\phi(t) = e^{-kt}\left(\alpha(t) + a\right) \tag{3.4.10}$$

e substituir na equação diferencial (3.4.4*iii*). A constante a é o ponto onde a probabilidade se anula. Desta maneira, temos

$$\frac{d\alpha(t)}{dt} + k\alpha(t) + ka - 4e^{kt}\sigma(t) = 0. \tag{3.4.11}$$

Substituindo a função $\sigma(t)$ pela definição (3.4.5) e aplicando a transformada de Laplace em (3.4.11) a função $\alpha(t)$ é dada pela forma integral,

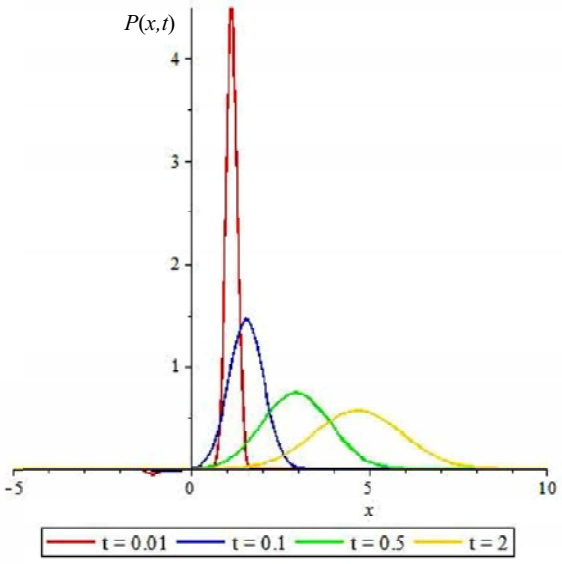
$$\alpha(t)=\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^{\infty}\left[4e^{kt}\left(\mu(t)+ka\right)\frac{e^{-kt}}{4}-ka\right]e^{-st}dt\right\}ds \tag{3.4.12}$$

Logo, a solução da expressão (3.4.12) é dada por

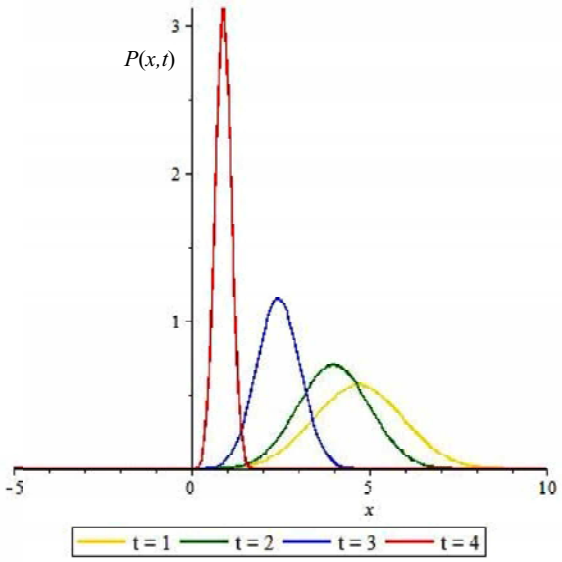
$$\alpha(t)=\alpha_0 e^{-kt}+\frac{\varepsilon\tau}{1-k\tau}\left(e^{-kt}-e^{-t/\tau}\right) \tag{3.4.13}$$

e utilizando esta relação obtemos a função $\phi(t)$ que satisfaz a equação diferencial (3.4.4*iii*) e atende a condição de contorno exigida.

A figura 3.4.1 mostra a distribuição de probabilidade $P(x,t)$, equação (3.4.3), para diferentes valores de tempo. Por simplicidade consideramos o ponto que a probabilidade deva se anular (a) igual a zero e as constantes Q, k, ε e τ iguais a 1, 0.1, 5 e 1, respectivamente.



a)



b)

Figura 3.4. 1: Gráfico da distribuição de Probabilidade (3.4.3) para $Q = 1$, $\tau = 1$, $k = 0.1$ e $\varepsilon = 5$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda

A figura 3.4.1 apresenta um comportamento semelhante ao demonstrando pela distribuição de probabilidade da seção 3.3 em que havia dependência temporal tanto na força quanto no coeficiente de difusão. O pico de probabilidade se desloca para a direita diminuindo de altura, mas aumentando sua espessura até atingir um determinado instante t que altera sua trajetória.

Na seção 3.3, quando a probabilidade altera sua trajetória ela ainda decresce até atingir um tamanho e espessura fixa. Entretanto, vemos na figura 3.4.1*b* que $P(x,t)$ a partir de $t = 2$ muda sua direção e seu pico começa a se estreitar e aumentar. Este comportamento difere do observado na figura 3.3.1*b*.

O valor das constantes Q, k, ε e τ que consideramos permite uma visualização melhor do formato e comportamento de $P(x,t)$ conforme o tempo aumenta. Para diferentes valores destas constantes, há um alargamento ou diminuição da espessura das curvas e também há um afastamento maior da posição inicial até mudar sua trajetória.

4. Equação de Fokker-Planck para coordenadas cilíndricas

Para encerrar, vamos considerar um sistema em coordenadas cilíndricas como uma forma de considerar a estrutura do canal nas analises. A força externa pode possuir componentes radial (f_s) e longitudinal (f_z), tal que, $f(z,s) = f_s + f_z$. Na literatura há poucos estudos utilizando a EFP para um sistema em mais de uma coordenada espacial [50, 51]. Um dos motivos é que o acréscimo destas coordenadas pode impossibilitar a obtenção de soluções analíticas completas ou mesmo, dificultar a obtenção de soluções numéricas.

Neste capítulo propomos um modelo que considera apenas as coordenadas longitudinal (z) e radial (s) para a equação de Fokker-Planck. A força possui apenas componente longitudinal. Isto significa que dada à ausência da componente s na força a corrente é dirigida ao longo do canal em z. Podemos considerar também que a força f_z tem uma dependência temporal permitindo o ajuste da solução para modelos de membranas associadas a circuitos, como discutidas no capítulo anterior.

Da mesma forma que a força, o coeficiente de difusão também pode apresentar uma componente temporal. Este último aspecto não altera o processo de solução da EFP quando a força só possui uma direção. A EFP (2.1.15) é dada como,

$$\begin{aligned}\frac{\partial P}{\partial t} &= \sigma(t)\left\{\frac{1}{s}\frac{\partial}{\partial s}\left(s\frac{\partial P}{\partial s}\right)+\frac{\partial^2 P}{\partial z^2}\right\}- \\ &- f_z(z,t)\frac{\partial P}{\partial z} - P(s,z;t)\frac{\partial f_z(z,t)}{\partial z}\end{aligned} \tag{4.1}$$

onde o sub-índice z representa a orientação da força.

Para obter a solução de (4.1) escrevemos $P(s,z;t)$ como o produto de duas funções distintas,

$$P(s,z;t) = R(s)Z(z,t), \tag{4.2}$$

e substituindo a relação (4.2) na equação de Fokker-Planck obtemos

$$R(s)\frac{\partial \mathrm{Z}}{\partial t} = \mathrm{Z}(z)\frac{\sigma(t)}{s}\frac{\partial}{\partial s}\left(s\frac{\partial R}{\partial s}\right)+ \tag{4.3}$$

$$+R(s)\left\{\sigma(t)\frac{\partial^2 \mathrm{Z}}{\partial z^2}-f_z\frac{\partial \mathrm{Z}}{\partial z}-\mathrm{Z}\frac{\partial f_z}{\partial z}\right\}$$

ou ainda, reorganizando os termos e dividindo por $R(s)Z(z,\mathrm{t})\sigma(t)$ temos

$$\frac{1}{\mathrm{Z}(z)\sigma(t)}\left\{\frac{\partial \mathrm{Z}}{\partial t}-\sigma(t)\frac{\partial^2 \mathrm{Z}}{\partial z^2}+f_z\frac{\partial \mathrm{Z}}{\partial z}+\mathrm{Z}\frac{\partial f_z}{\partial z}\right\}=\frac{1}{R(s)s}\frac{\partial}{\partial s}\left(s\frac{\partial R}{\partial s}\right)=-\lambda^2 \qquad (4.3)$$

onde λ é uma constante de separação.

Portanto, a equação de Fokker-Planck (4.4) pode ser separada em um sistema de duas equações, como segue:

$$\begin{cases}\dfrac{1}{sR(s)}\dfrac{d}{ds}\left(s\dfrac{dR(s)}{ds}\right)=-\lambda^2 & i)\\[2ex] \dfrac{\partial \mathrm{Z}}{\partial t}=\sigma(t)\dfrac{\partial^2 \mathrm{Z}}{\partial z^2}-f(z,t)\dfrac{\partial \mathrm{Z}}{\partial z}-\mathrm{Z}(z)\dfrac{\partial f_z}{\partial z}-\lambda^2\sigma(t)\mathrm{Z}(z) & ii)\end{cases} \qquad (4.5)$$

A solução da equação referente à coordenada s (4.5i) é conhecida na literatura [46] e dada por,

$$R(s)=J_0(\lambda s) \qquad (4.6)$$

onde $J_0(\lambda s)$ são as funções de Bessel de ordem zero.

Na componente longitudinal vamos reescrever $Z(z,t)$ como o produto de duas funções,

$$Z(z,t)=\alpha(z,t)e^{-\lambda^2\int\sigma(t)dt}. \qquad (4.7)$$

Adotando esta relação (4.7), a equação (4.5ii) é dada como,

$$\frac{\partial\alpha(z,t)}{\partial t}=-\frac{\partial}{\partial z}\left[f(z,t)\alpha(z,t)\right]+\sigma(t)\frac{\partial^2\alpha(z,t)}{\partial z^2}. \qquad (4.8)$$

A equação (4.8) é igual à EFP unidimensional (2.1) quando $\sigma(t)$ é constante ($\sigma(t) = Q$) e $f(z,t)$ independe do tempo ($f(z,t) \rightarrow f(z)$). Neste caso, a solução de (4.8) pode ser obtida aplicando métodos como expansão em série de potências, associação com equação de Schroedinger, entre outros. Se há dependência temporal no coeficiente de difusão (σ) e/ou na força podemos utilizar o *ansatz* (2.5.4) para solucionar a equação (4.8).

Portanto, a solução da equação (4.1) dada às condições adotadas aqui, é representada por,

$$P(z,s,t)=NJ_0(\lambda s)\alpha(z,t)e^{-\lambda^2\int\sigma(t)dt} \qquad (4.9)$$

sendo N a constante de normalização.

4.1. EXEMPLOS DE SOLUÇÃO EM COORDENADAS CILINDRICAS

Nesta seção apresentamos a solução da equação de Fokker-Planck bidimensional (4.9) para os casos considerados na seção 3.2 e 3.3. Como foi mostrada, a solução radial independe do formato da força na direção longitudinal do canal. O primeiro exemplo, seção 3.2, em que temos,

$$\mu(t) = v_o e^{-t} \quad \text{e} \quad \sigma(t) = Q\left(1 + e^{-2t}\right). \tag{4.1.1}$$

A solução foi obtida por meio do *ansatz* (2.5.4),

$$P(x,t) = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}} \exp\left\{-\frac{(x-\Psi(t))^2}{\phi(t)}\right\}, \tag{4.1.2}$$

sendo as funções $\Psi(t)$ e $\phi(t)$ expressas como

$$\Psi(t) = \frac{v_0}{k-1}(e^{-t} - e^{-kt}). \tag{4.1.3}$$

e

$$\phi(t) = \frac{2Q}{k}\left(1 - e^{-2kt}\right) + \frac{2Q}{1-k}\left(e^{-2kt} - e^{-2t}\right). \tag{4.1.4}$$

Esta distribuição $P(x,t)$, equação (4.1.2), é equivalente a função $\alpha(z,t)$ em (4.7). Logo, a solução na componente z de (4.1) dada pela relação (4.7) é

$$Z(z,t) = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}} \exp\left\{-\frac{(x-\Psi(t))^2}{\phi(t)} - \lambda^2 \int \sigma(t)dt\right\} \tag{4.1.5}$$

e a distribuição de probabilidade completa (4.9) obtida é definida por

$$P(z,s,t) = N\frac{J_0(\lambda s)}{\phi(t)^{1/2}} \exp\left\{-\frac{(x-\Psi(t))^2}{\phi(t)} - \lambda^2 \int \sigma(t)dt\right\}. \tag{4.1.6}$$

A figura 4.1.1 representa a solução (4.1.6) onde consideramos, por simplicidade, as constantes $Q = 1$, $k = 0.1$, $v_0 = 5$, $\lambda = 0.1$ e $s = 1$.

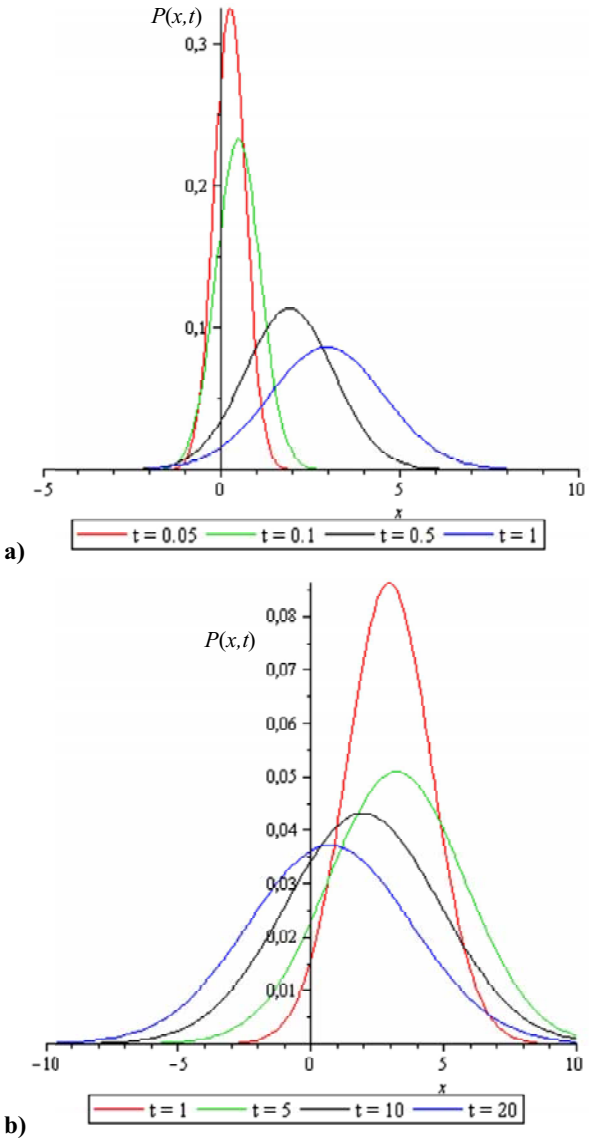


Figura 4.1.1: Distribuição de probabilidade (4.1.6) para $Q = 1$, $k = 0.1$, $v_0 = 5$, $\lambda = 0.1$ e $s = 1$ em diferentes valores de tempo t: a) Deslocamento de $P(x,t)$ para direita e b) Deslocamento de $P(x,t)$ para esquerda

Comparando a figura 4.1.1 com a distribuição de probabilidade da seção 3.2, fig. 3.2.2, vemos que ambas possuem um comportamento semelhante. Como já discutido, a distribuição de probabilidade inicialmente apresenta um pico próximo a $x = 0$ e com o passar do tempo esta distribuição se desloca para a direita. Contudo, a partir de determinado instante t a probabilidade inverte a direção de seu deslocamento até atingir o ponto central ($x = 0$), onde fica estacionária.

Como outro exemplo, vamos considerar o potencial metaestável da seção 3.3, a distribuição de probabilidade é dada como,

$$P(z,s,t) = N\frac{J_0(\lambda s)}{\phi(t)}\exp\left\{-\frac{\lambda x^2}{2Q\phi(t)^2}+\frac{k_2(t)x^3}{Q}-\lambda^2\int\sigma(t)dt\right\}. \tag{4.1.6}$$

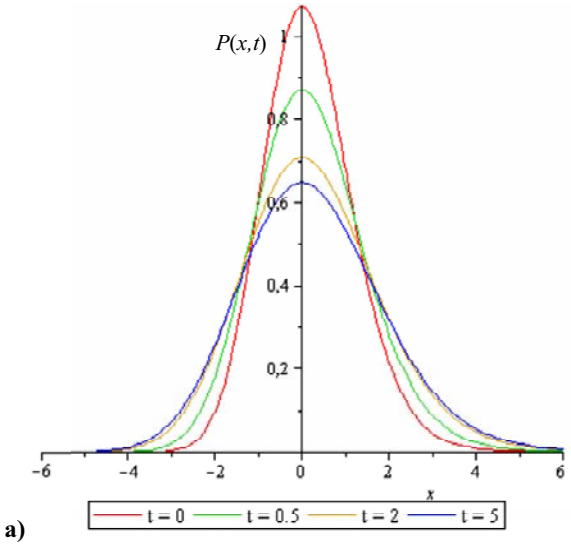
sendo $\sigma(t)$ constante e as funções $\phi(t)$ e $k_2(t)$ expressas como apresentado anteriormente,

$$\phi(t)^2 = \frac{\lambda}{2k_1}+\left(1-\frac{\lambda}{2k_1}\right)e^{-4k_1t} \tag{3.3.9}$$

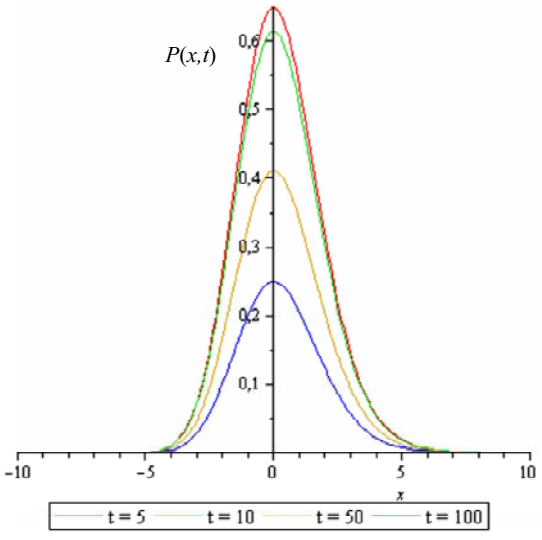
e

$$k_2(t) = \frac{k_{2,0}}{\phi(t)^3}. \tag{3.3.11}$$

A figura 4.1.2 representa a distribuição (4.1.6) considerando $Q = 1$, $k_1 = 0.2$, $\lambda = 1$ e $k_{2,0} = 0.05$.



a)



b)

Figura 4.1.2: Distribuição de Probabilidade (4.1.6) para diferentes valores de tempo.

Pela figura 4.1.2 vemos que $P(x,t)$ conservou o comportamento mostrado na seção 3.3. A probabilidade apresenta um pico na região de mínimo do potencial metaestável e com o decorrer do tempo este pico diminui. Entretanto, anteriormente foi verificado que a distribuição de probabilidade a partir de determinado instante t se mantinha constante. Este comportamento difere do encontrado aqui, pois conforme aumentamos o valor de t é observado que a probabilidade de encontrar as partículas na posição $x = 0$ se anula.

5. Conclusão

Neste trabalho apresentamos a equação de Fokker-Planck desde a sua obtenção até seus respectivos métodos de solução. As soluções são obtidas para diferentes modelos de força que apresentam uma dependência linear em x e um termo dependente do tempo, eq. (2.5.2). Em geral, sistemas cuja força que age entre as partículas do meio se altera com o tempo caracterizam um regime de difusão anômala. Na literatura, há poucos trabalhos que obtém uma solução completa da EFP. Nessas condições, dada a dificuldade matemática que se agrega ao problema dependendo do tipo de dependência temporal.

Para estes casos de dependência temporal sugerimos no capítulo 2, o uso de um *ansatz* que atende as condições da distribuição de probabilidade, ou seja, é normalizável e no limite de $x \to \pm\infty$ $P(x,t)$ tende a zero. Este método de solução tem a vantagem de transformar a equação diferencial parcial (EDP) de Fokker-Planck em um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) de primeira ordem que são mais simples de se resolver.

Através do *ansatz* apresentado, eq. (2.5.4), conseguimos implementar um procedimento que permite a obtenção de soluções analíticas completas para a EFP considerando diferentes formas de dependência temporal ($\mu(t)$). Embora este método seja restrito ao modelo de força (2.5.2), esta função é aplicada na descrição de vários processos como, por exemplo, as sinapses. Isto mostra a relevância e possibilidades de emprego que tem os resultados descritos.

No capítulo 3 apresentamos algumas características de canais iônicos e sua associação a circuitos elétricos. Esta associação conduz a um modelo teórico bastante difundido para descrição da dinâmica dos canais e estudo da sinapse. Seguindo este formalismo, consideramos a função (2.5.2) na EFP para diferentes formas de $\mu(t)$ e condições de contorno.

Em geral as distribuições de probabilidade apresentaram um comportamento semelhante, com exceção do caso metaestável. As distribuições de probabilidade apresentadas nas seções 3.1, 3.2 e 3.4 inicialmente se encontram próximas ao ponto x =

0 e conforme t aumenta $P(x,t)$ se desloca para a direita. Este deslocamento é acompanhado de uma diminuição da altura e alargamento da curva de probabilidade.

Modelos onde a força independe do tempo, isto é, a força que age entre as partículas só muda com a posição, exibem uma curva de probabilidade fixa em um único ponto. Como a função $f(x,t)$ da Fokker-Planck se altera com o tempo, há uma região mais provável para cada instante. Para tempos muito longos a contribuição do termo $\mu(t)$, nos modelos considerados torna-se constante.

Quando a dependência temporal não influencia mais a força, recuperamos os casos conhecidos da literatura, onde a força independe do tempo e consequentemente a probabilidade se distribui em torno de um valor fixo x. Este comportamento, como discutido na seção 3.2, pode ser associado à dinâmica de abertura de canais nas membranas.

Inicialmente, a membrana apresenta uma diferença de potencial devido ao acumulo de íons no meio interno e externo da célula. Conforme este acumulo de íons aumenta, o potencial da membrana representado na coordenada x tende a aumentar, como é caracterizado pelo deslocamento de $P(x,t)$ para a direita. Para determinado valor de tempo há uma inversão do deslocamento da distribuição de probabilidade, caracterizando uma diminuição do potencial de membrana.

Esta inversão do deslocamento do pico caracteriza a abertura de canais na membrana para regular a concentração iônica na célula. A abertura dos canais promove o fluxo de íons entre os meios e reduz o potencial equilibrando as cargas. Isto faz a distribuição de probabilidade se deslocar de volta para o ponto próximo $x = 0$.

Na seção 3.3 apresentamos um modelo alternativo para descrever o fluxo através de canais. Neste caso consideramos um potencial metaestável que apresenta uma dependência temporal. Conforme o tempo passa há um aumento na altura da barreira que promove a diminuição do escape de partículas. Associamos este comportamento a característica de abertura e fechamento do canal.

Há dois parâmetros livres na força (3.3.1), k_1 e $k_{2,0}$, que devem ser ajustados de acordo com as condições físicas do problema analisado. Os resultados obtidos da solução da EFP para o potencial sugerido (3.3.2) exibem um comportamento consistente com aquele esperado do fluxo de íons através do canal. O fluxo de cargas é mais intenso no inicio do processo e tende a desaparecer para grandes valores de tempo.

Os resultados teóricos são comparados com os experimentais obtidos de canais iônicos. Nós introduzimos uma constante multiplicativa para definir a corrente elétrica em termos da taxa de difusão, eq. (2.2.7). Os resultados obtidos da aproximação proposta estão em concordância com os dados experimentais (figura 3.3.5). Entretanto, para uma descrição mais detalhada deste fenômeno é necessário associar ao modelo informações como a valência dos íons e a presença de diferentes íons no meio.

Outro resultado interessante obtido nos estudos de $f(x,t)$ foi o uso de um formalismo mais geral para descrever a taxa de escape das partículas. Na literatura, esta grandeza é calculada segundo o formalismo de Kramer que considera o sistema estacionário. Dada a não linearidade da força, a taxa de Kramer não apresenta uma boa aproximação para os cálculos e limita a aplicabilidade dos modelos. Entretanto a equação (2.2.7) apresentada abre a possibilidade de um tratamento mais fiel da dinâmica do sistema. Isto ocorre, pois a taxa de escape passa a ter uma dependência temporal e permite a descrição do meio antes de ele atingir um estado de equilíbrio/estacionário.

O estudo da equação de Fokker-Planck em um sistema de coordenas cilíndricas abre a possibilidade de enriquecer os modelos proposto. Uma das características dos canais, que foi apresentada no capitulo 1 e posteriormente no capitulo 3 é a sua seletividade. Esta seletividade muitas vezes se dá através da espessura do canal. Ao considerarmos a componente radial da EFP esta especificidade pode ser abordada.

Com base nos resultados mostrados iremos dirigir a atenção em obter novos parâmetros que caracterizem o fluxo de íons entre o meio interno e externo da célula. Exemplos de parâmetros que podem fornecer informações interessantes são, por exemplo, entropia ou concentração de íons. Outro ponto é ser acrescentado aos modelos a especificidade dos canais.

Nesse contexto, o trabalho desenvolvido se mostra relevante em diversos aspectos. O *ansatz* proposto para solucionar a equação de Fokker-Planck oferece uma expressão analítica exata para $P(x,t)$ que satisfaz o modelo de difusão. Este método de solução enriquece a literatura e pode ser empregado para estudar outros processos de difusão descritos através de uma dependência temporal na força.

Outro ponto interessante é o formalismo proposto para calcular a taxa de escape $r(t)$, equação (2.2.7). Este cálculo da taxa considerando uma dependência temporal se adéqua melhor a caracterizar diversos fenômenos que possuem um fluxo de partículas mutável com o tempo.

Assim, em resumo o uso da equação de Fokker-Planck para estudar a difusão através de canais iônicos, considerando suas principais características: *gating* e seletividade, havendo resultados efetivos que permitem estimar o fluxo de íons através do canal (figura 3.3.5). Também foi possível observar a alteração do potencial de membrana como o tempo devido à abertura de canais na célula, como discutido nos gráficos presentes no capítulo 3.

Apêndice A – Equação de Fokker-Planck para modelos correlacionados

Como dito, a equação de Langevin (2.1.3) descreve o movimento Browniano relacionando a força de interação que age sistema ($f(x)$) e o ruído $\varsigma(t)$ que representa o choque entre as partículas. A Langevin e sua equação de Fokker-Planck associada (2.1.15), são capazes de descrever de maneira simples e satisfatória vários fenômenos biológicos. Entretanto, há casos em que a difusão é irregular. Flutuações externas podem influenciar diretamente as flutuações internas do meio e, consequentemente, afetar o processo de difusão [38].

Um ambiente heterogêneo composto de meios distintos também pode apresentar um processo de difusão irregular. Quando as partículas trocam de meio, a interação ($f(x)$) e o choque ($\varsigma(t)$) se alteram. Neste caso, considerando um ambiente composto de dois meios (1 e 2), a equação de Langevin (2.1.3) para adequar melhor à descrição do modelo de difusão pode ser reescrita como sugerido em várias referencias [52]:

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + g_1(x)\varsigma(t) + g_2(x)\eta(t) \tag{A.1}$$

Na expressão (A.1) $g_1(x)\varsigma(t)$ e $g_2(x)\eta(t)$ são funções associadas ao choque em cada meio das partículas. A funções $\varsigma(t)$ e $\eta(t)$ são ruídos correlacionados que possuem as seguintes propriedades:

$$\begin{aligned} \langle \varsigma(t)\varsigma(t') \rangle &= 2D\delta(t-t') \qquad \langle \eta(t)\eta(t') \rangle = 2\alpha\delta(t-t') \\ \langle \varsigma(t)\eta(t') \rangle &= \langle \eta(t)\varsigma(t') \rangle = 2\lambda \left(D\alpha \right)^{1/2} \delta(t-t') \end{aligned} \tag{A.2}$$

D e α são a intensidade de cada ruído, respectivamente, e λ denota o decaimento da correlação entre os ruídos $\varsigma(t)$ e $\eta(t)$.

Vamos considerar a equação de Langevin simplificada,

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + G(x)\tilde{\eta}(t), \tag{A.3}$$

tal que, $G(x)\tilde{\eta}(t) = g_1(x)\varsigma(t) + g_2(x)\eta(t)$ e

$$\langle \tilde{\eta}(t)\tilde{\eta}(t') \rangle = 2\delta(t-t').$$

Aplicando a média na relação $G(x)\tilde{\eta}(t)$, temos,

$$\left\langle G(x)\tilde{\eta}(t)G(x)\tilde{\eta}(t')\right\rangle = \left\langle \left[g_1(x)\varsigma(t)+g_2(x)\eta(t)\right]\left[g_1(x)\varsigma(t')+g_2(x)\eta(t')\right]\right\rangle \tag{A.4}$$

ou ainda,

$$G(x)^2\left\langle \tilde{\eta}(t)\tilde{\eta}(t')\right\rangle = g_1(x)^2\left\langle \varsigma(t)\varsigma(t')\right\rangle + g_2(x)^2\left\langle \eta(t)\eta(t')\right\rangle + 2g_1(x)g_2(x)\left\langle \varsigma(t)\eta(t')\right\rangle. \tag{A.5}$$

Utilizando as relações (A.2) em (A.5), podemos escrever a função $G(x)$ como,

$$G(x)^2 = Dg_1(x)^2 + \alpha g_2(x)^2 + 2\lambda\left(D\alpha\right)^{1/2} g_1(x)g_2(x) \tag{A.6}$$

A equação de Fokker-Planck correspondente a (A.3) é dada por [1, 52],

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x,t) = -\frac{\partial}{\partial x}\left(A(x)P(x,t)\right) + \frac{\Gamma}{2}\frac{\partial^2}{\partial x^2}\left[B(x)P(x,t)\right]. \tag{A.7}$$

Para obter a equação (A.7) podemos repetir o processo exposto no capitulo 2, seção 1 e as funções $A(x)$ e $B(x)$ são dadas como segue

$$A(x) = f(x) + G(x)\frac{d}{dx}G(x) \qquad B(x) = G(x)^2 \tag{A.8}$$

Se $g_1(x)$ é constante e $g_2(x)$ igual a zero, a função $A(x)$ da equação (A.7) é igual à força $f(x)$ e B(x) é igual a uma constante. Assim, a equação (A.7) recupera a equação de Fokker-Planck (2.1.15) apresentada anteriormente. Assumir $g_2(x)$ igual a zero é dizer que o ambiente possui apenas um meio em que as partículas se difundem.

Aqui assumimos que as funções g_1 e g_2 possuem uma dependência espacial, contudo elas podem possuir uma dependência temporal, caracterizando que o ambiente inicialmente é heterogêneo, mas com o tempo se torna homogêneo.

Na literatura, a aplicações da equação de Langevin (A.1) na descrição de canais iônicos, sendo $f(x)$ uma taxa de transição de estados dentro do canal, $g_1(x)\varsigma(t)$ e $g_2(x)\eta(t)$ são uma força flutuante entre os estados [53].

Apêndice B – Difusão entre dois planos

As membranas são estruturas impermeáveis a solutos carregados e permeáveis a compostos não polares. Sua espessura é em torno de 5 a 8nm. Fosfolipídios formam uma bicamada em que as regiões não polares das moléculas de lipídeos permanecem no interior da bicamada e os grupos carregados das cabeças interagem com a fase aquosa no outro lado. As proteínas são mergulhadas nesta casca da bicamada, mantida pelas interações hidrofóbicas entre os lipídeos da membrana e os domínios hidrofóbicos nas proteínas [11, 21].

Uma característica marcante de todas as membranas biológicas é sua flexibilidade. Elas são capazes de mudar o formato sem perder sua integridade ou resistência. Isto ocorre devido às interações não-covalentes entre os lipídios na bicamada e a mobilidade que estes lipídeos possuem, uma vez que não são covalentemente ligados um ao outro.

Quando a membrana possui grupos carregados em sua superfície e são imersas em um solvente polar (por exemplo, água) há a formação de uma dupla camada elétrica. A alta constante dielétrica favorece a dissociação de grupos funcionais superficiais, tal que a superfície adquire uma carga por área. Opostamente contra-íons carregados são dispersos no solvente, que também contém uma concentração de ânions e cátions. A dupla camada elétrica resulta da construção de uma densidade de carga de sinal oposto a aquele da superfície carregada e gera um potencial eletrostático [54].

O comprimento da dupla camada é proporcional medida da competição entre o movimento térmico dos micro-íons que tentam maximizar a entropia e as interações eletrostáticas que atraem os contra-íons próximos à superfície enquanto repelem os co-íons.

Com base nesta informação, diferentes métodos são propostos para descrever a interação das partículas no meio com a membrana celular. A mais comum é a aproximação de campo médio para o potencial. Esta aproximação é obtida através da equação de Poisson-Boltzmann (EPB) [54].

$$\nabla^2 w = -\frac{\rho_{den}}{\varepsilon_0 \varepsilon}, \tag{B.1}$$

sendo ε a permissividade do meio, ε_0 a permissividade do vácuo, ρ_{den} é a densidade de cargas do meio e w é o potencial de interação. A densidade de cargas é dada como,

$$\rho_{den} = \sum_i z_i e n_{i0} e^{-z_i w(\vec{r})/k_B T} \tag{B.2}$$

onde z_i é valência do íon, i indica o número de íons diferentes existentes na solução, n_{i0} é a densidade de cargas no bulk ou região em que não há mais influência do potencial da membrana, e é a carga do elétron, k_B a constante de Boltzmann e T a temperatura.

A equação de Poisson-Boltzmann e a EFP são pouco relacionadas na literatura, porque de acordo com a geometria do problema, geralmente, a solução da EPB não fornece uma expressão de força que torne solúvel a equação de Fokker-Planck. Modelos que consideram geometria plana podem fornecer expressões para o potencial eletrostático que permitam a descrição do sistema através do formalismo de Fokker-Planck.

Vamos considerar um sistema composto por duas superfícies de mesma carga e imersas em uma solução só de contra-íons. A densidade de cargas é dada como,

$$\rho_{den} = ezn_0 e^{-zew(\vec{r})/k_B T}. \tag{B.3}$$

Utilizando esta distribuição de cargas na equação de Poisson-Boltzmann, temos que

$$\frac{d^2 w}{dx^2} = -\frac{ezn_0 e^{-zew(x)/k_B T}}{\varepsilon_0 \varepsilon} \tag{B.4}$$

e o potencial eletrostático obtido pela solução de (B.4) é [54],

$$w(x) = \frac{k_B T}{ze} \ln\left(\frac{\cos^2(\kappa x)}{\sqrt{2}}\right). \tag{B.5}$$

A constante κ da relação (B.5) é igual a,

$$\kappa = \left(\frac{z^2 e^2 \rho_o}{2\varepsilon\varepsilon_0 k_B T}\right)^{1/2}. \tag{B.5}$$

sendo ρ_o a densidade de cargas no ponto entre as placas e a constante κ^{-1} é comumente chamado de comprimento de Debye [54]. Através da solução da EPB podemos obter a expressão da força que atua sobre os íons entre as placas. Esta força é dada pela relação $-dw(x)/dx$ e assim,

$$f(x) = \frac{2k_BT}{ze}\kappa \tan(\kappa x). \tag{B.6}$$

A figura (B.1) mostra uma representação do potencial (B.5). Como o objetivo é apenas ilustrar a solução da equação de Poisson-Boltzmann, consideramos as constantes iguais a 1, por simplicidade.

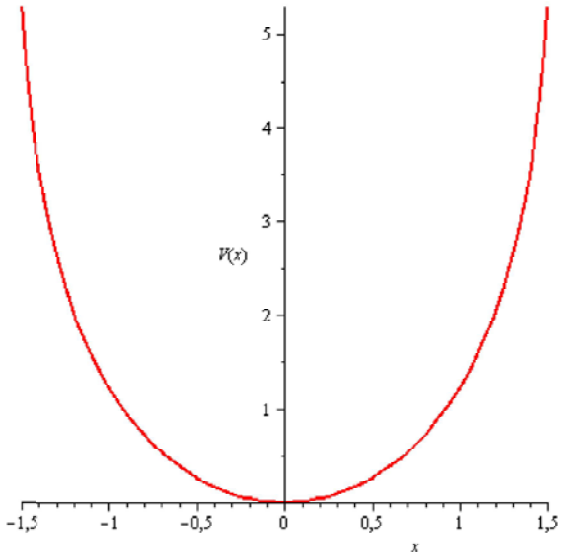


Figura B. 1: Figura ilustrativa do potencial entre duas placas quando consideramos que estas possuem uma carga negativa.

Substituindo a expressão (B.6) na equação de Fokker-Planck associada (2.4.5) obtemos

$$Q\frac{d^2\vartheta(x)}{dx^2} - \frac{1}{2}\left\{\frac{2k_BT}{ze}\kappa^2\left[1+\tan^2(\kappa x)\right] + \frac{1}{2Q}\left(\frac{2k_BT}{ze}\kappa\right)^2 \tan^2(\kappa x)\right\}\vartheta(x) = \lambda_l\vartheta(x) \tag{B.7}$$

ou escrevendo $z = \kappa x$,

$$\frac{d^2\vartheta}{dz^2} - \left\{\frac{k_BT}{zeQ} + \left[\frac{k_BT}{Qze} + \left(\frac{k_BT}{zeQ}\right)^2\right]\tan^2(z) + \frac{\lambda_l}{2Q\kappa^2}\right\}\vartheta = 0. \tag{B.8}$$

Dada a relação trigonométrica: $\tan^2(z) = \sec^2(z) - 1$, a equação (B.8) é reescrita como,

$$\frac{d^2\vartheta}{dz^2} - \left\{\left[\frac{k_BT}{Qze} + \left(\frac{k_BT}{Qze}\right)^2\right]\sec^2(z) - \left(\frac{k_BT}{Qze}\right)^2 + \frac{\lambda_l}{2Q\kappa^2}\right\}\vartheta = 0. \tag{B.9}$$

Para simplificar a notação da equação (B.9) vamos adotar a substituição que segue,

$$b = \frac{k_B T}{zeQ} \quad \text{e} \quad a = b^2 - \frac{\lambda_l}{2Q\kappa^2}. \tag{B.10}$$

Utilizando estas relações, a equação (B.9) é reduzida a

$$\frac{d^2\vartheta}{dz^2} - \left\{ -a + \frac{b(b+1)}{\cos^2(z)} \right\} \vartheta = 0, \tag{B.11}$$

A equação de Fokker-Planck obtida (B.11) é semelhante à equação de Schroedinger para o potencial de Pöschl-Teller,

$$V(x) = \frac{\hbar^2 c^2}{2m} \left\{ \frac{\alpha(\alpha-1)}{\sin^2(cx)} - \frac{\beta(\beta-1)}{\cos^2(cx)} \right\}, \tag{B.12}$$

tal que, as constantes α e β devem ser maiores que 1. Há vários trabalhos na literatura que apresentam a solução do potencial de Pöschl-Teller para a equação de Schroedinger [55]. Quando a constante α é igual a zero, a equação de Schroedinger [55] (B.13) é semelhante à equação (B.11),

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\frac{d^2\Psi}{dx^2} - \frac{\beta(\beta-1)}{\cosh^2(cx)}\Psi = E_n \Psi, \tag{B.13}$$

sendo $\Psi(x)$ e E_n, respectivamente, as autofunções e os autovalores da equação de Schrödinger, $\hbar$ é a constante de Planck e m a massa da partícula.

A função de onda que satisfaz a equação de Schroedinger (B.13) é

$$\Psi_l(x) = A\cos^{1/2}(cx) P^{1/2-\beta}_{n+\beta-1/2}\left(\sin(cx)\right), \tag{B.14}$$

onde A é uma constante de normalização e $P^{1/2-\beta}_{n+\beta-1/2}\left(\sin(cx)\right)$ são os polinômios de Legendre. Os autovalores E_n associados são dados por

$$E_n = \frac{\hbar^2 c^2}{2m}(\beta + n)^2. \tag{B.15}$$

Dada a semelhança das equações (B.13) e (B.11), podemos fazer a associação da solução da equação de Schroedinger com a equação de Fokker-Planck. Comparando ambas as equações (B.11 e B.13) temos que,

$$\vartheta_l(x) = A\cos^{1/2}(\kappa x) P^{1/2+b}_{l-b-1/2}\left(\sin(\kappa x)\right) \tag{B.16}$$

onde A é uma constante de normalização e $P^{1/2+b}_{n-b-1/2}\left(\sin(\kappa x)\right)$ são os polinômios de Legendre. Ainda, com base na referência [55] os autovalores λ_l da equação de Fokker-Planck são:

$$\lambda_l = -Q\kappa^2\left(\frac{2k_B T}{Qze} l + l^2\right). \tag{B.17}$$

Portanto, a solução completa da equação de Fokker-Planck como é escrita como,

$$P(x,t) = \sum_{l=0}^{N} a_l A_l \cos(\kappa x)^{1/2} P_{l-b-1/2}^{1/2+b}\left(\sin(\kappa x)\right) e^{-t\lambda_l} \tag{B.18}$$

onde as constantes a_l são determinadas de acordo com a relação (3.2.7),

$$a_l = \frac{\vartheta_l(0)}{\vartheta_0(0)}$$

A figura B.2 representa a distribuição de probabilidade (B.18) considerando 10 termos da série. Nós adotamos como condição inicial que a posição do pico de $P(x,t)$ para $t = 0$ é – 1.5 ($x_0 = -1.5$).

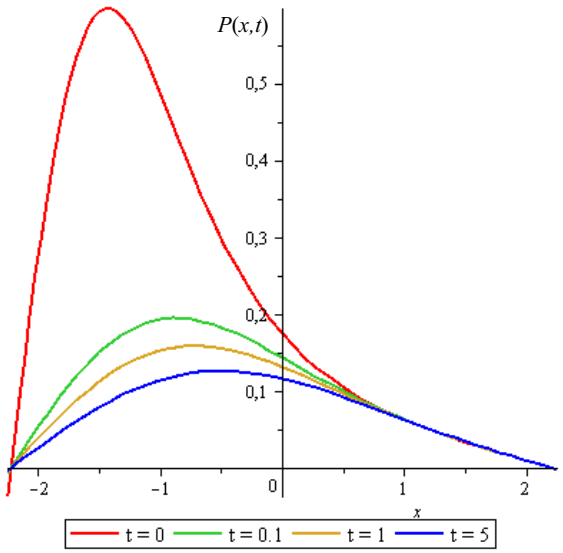


Figura B.2: Distribuição de probabilidade (B.18).

Observamos que a distribuição de probabilidade na figura B.2 apresenta inicialmente um pico próximo a posição de uma das placas ($x = -1.5$). Esta posição inicial de $P(x,t)$ é devido a condição inicial adotada ($x_0 = -1.5$). Quando o tempo aumenta a probabilidade se desloca a posição central ($x = 0$) que corresponde ao mínimo de potencial (figura B.1).

O uso da equação de Poisson-Boltzmann com a equação de Fokker-Planck pode oferecer uma descrição mais complete da difusão em diferentes fenômenos biológicos de transporte. Várias informações podem ser obtidas usando a distribuição de probabilidade, por exemplo, entropia e fluxo de partículas no meio.

Há poucos trabalhos na literatura que associam a EPB com a EFP. Isto acontece, porque de acordo com a geometria do problema, em geral, a solução da equação de Poisson-Boltzmann não oferece uma expressão para force que permita solução da equação de Fokker-Planck.

Apêndice C - Solução aproximada para potenciais parcialmente confinantes

Dada a importância e dificuldade de solucionar a equação de Fokker-Planck, diferentes métodos têm sido propostos, que incluem o tratamento numérico [56 - 57] ou o mapeamento em uma equação tipo Schrödinger [1, 29, 58]. Nesse último caso, a expressão de $P(x,t)$ é dada por uma série de funções da seguinte forma:

$$P(x,t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n \phi_0(x) \phi_n(x) e^{-t|\lambda_n|}, \tag{C.1}$$

sendo $\phi_n(x)$ as autofunções e λ_n os autovalores da equação tipo Schrödinger obtida a partir da equação de Fokker-Planck (2.1):

$$\lambda_n \phi_n = -\frac{\phi_n}{2}\left\{\frac{df(x)}{dx} + \frac{f(x)^2}{2Q}\right\} + Q\frac{d^2\phi_n}{dx^2}, \tag{C.2}$$

Uma limitação numérica da solução indicada na equação (C.1) está na necessidade de truncar a série, limitando a quantidade de termos a ser usados. Outro problema surge quando não é possível obter a solução da equação de Schrödinger correspondente (C.2). Para contornar este problema, sugerimos em um trabalho anterior [30] uma solução analítica aproximada composta por duas partes, uma envolvendo os níveis discretos do problema e outra utiliza uma distribuição gaussiana para todos os estados contínuos. Apesar do método de solução aproximada proposta em [30] ter mostrado concordância com resultados numéricos, observarmos que a aproximação adotada pode ser melhorada.

Vamos concentrar nossa atenção em problemas específicos envolvendo potenciais simétricos parcialmente confinantes, onde não se pode obter a solução completa da equação tipo Schrödinger (C.2). Há regiões onde o espectro é contínuo (livre) e uma região onde pode haver estados ligados (espectro discreto). Assumimos que para $x > d$ e $x < -d$ o potencial é constante e o espectro é contínuo. Em $-d < x < d$ existe um poço de potencial e o espectro se torna discreto. Os pontos $x = \pm d$ correspondem às intersecções entre a região livre e a região confinante do modelo (as

figuras C.1, C.6 e C.8 exemplificam o tipo de potencial estudado). A distribuição de probabilidade nesses casos é calculada para regiões distintas do potencial.

$$P(x,t) = \begin{cases} N_I \rho_I(x,t) & -d > x \\ N_{II} \rho_{II}(x,t) & -d \le x \le d \\ N_{III} \rho_{III}(x,t) & x > d \end{cases} \tag{C.3}$$

A função $\rho(x,t)$ em (C.3) representa a distribuição de probabilidade em cada região e N_I, N_{II} e N_{III} estão relacionados com a normalização em cada parte da distribuição de probabilidade. Para as regiões de espectro contínuo (*I* e *III*) as funções ρ são dadas por uma função gaussiana, conforme sugerido anteriormente [30],

$$\rho_I(x,t) = \rho_{III}(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4Q\pi t}} e^{-x^2/tQ} \tag{C.4}$$

e para a região *II* a função ρ é expressa pela série indicada em (C.1) com número de autovalores limitado (*j*),

$$\rho_{II}(x,t) = \sum_{i=0}^{j} a_i \phi_0(x) \phi_i(x) e^{-t|\lambda_i|}. \tag{C.5}$$

O número *j* corresponde ao número de autovalores discretos presentes no poço de potencial estudado.

Como as funções $\rho_I(x,t)$ e $\rho_{III}(x,t)$ são iguais, pela simetria do problema, podemos assumir que os parâmetros de normalização N_I e N_{III} também são iguais. Também admitimos que nos pontos de interface entre os potenciais ($\pm d$) a distribuição $\rho(x,t)$, equação (C.4), deve ser contínua, i.e., $\rho_{II}(d,t) = \rho_{III}(d,t)$ e $\rho_I(-d,t) = \rho_{II}(-d,t)$. Assim, a condição de continuidade da distribuição e a simetria do problema implicam que $N_I = N_{III}$ e,

$$N_{II}(t) = N_I \frac{e^{-d^2/Qt}}{\sqrt{4\pi Qt}} \left\{ \sum_{i=0}^{j} a_i \phi_0(d) \phi_i(d) e^{-t|\lambda_i|} \right\}^{-1} \tag{C.6}$$

A relação (C.6) indica que a normalização N_{II} depende de N_I e também possui, em geral, uma dependência temporal. Para simplificar a notação, vamos reescrever (C.6) como $N_{II}(t) = N_I\, g(t)$ sendo que:

$$g(t) = \frac{e^{-d^2/Qt}}{\sqrt{4\pi Qt}} \left\{ \sum_{i=0}^{j} a_i \phi_0(d) \phi_i(d) e^{-t|\lambda_i|} \right\}^{-1} \tag{C.7}$$

Portanto, a distribuição de probabilidade geral para um problema com as características discutidas (poço de potencial simétrico e parcialmente confinante) é obtido pela equação (C.3) com a condição (C.6):

$$P(x,t)=\begin{cases} N_I \dfrac{1}{\sqrt{4Q\pi t}} e^{-x^2/tQ} & \\ N_I g(t)\displaystyle\sum_{i=0}^{j} a_i\phi_0(x)\phi_i(x)e^{-t|\lambda_i|} & -d \le x \le d. \\ N_I \dfrac{1}{\sqrt{4Q\pi t}} e^{-x^2/tQ} & \end{cases} \qquad \begin{matrix} -d > x \\ \\ x > d \end{matrix} \tag{C.8}$$

Aplicando a condição de normalização em (C.8) temos,

$$N_I(t)=\frac{1}{\left\{\dfrac{2}{\sqrt{4\pi Qt}}\displaystyle\int_d^{\infty} e^{-x^2/tQ}dx + g(t)\int_{-d}^{d}\sum_{i=0}^{j} a_i\phi_0(x)\phi_i(x)e^{-t|\lambda_i|}dx\right\}}. \tag{C.9}$$

De acordo com esse resultado, o parâmetro de normalização N_I apresenta uma dependência temporal e a distribuição de probabilidade (C.8) deve ser normalizada para cada valor de tempo. Observando a solução aproximada proposta pela equação (C.8) vemos que quando d é próximo de zero, o sistema se aproxima de um caso livre e a distribuição de probabilidade, se aproxima de uma gaussiana. Quando d é muito grande ($d \to \infty$) o sistema se aproxima de poço infinito. Nesse caso, a solução do problema é dada pela série discreta usual de funções [1, 29].

A diferença da solução (C.8) e a apontada na referência [30] é que aqui a gaussiana é usada apenas nas regiões onde o potencial é constante, enquanto na referência [30] é sugerido que ela seja adicionada em todas as regiões do espaço. Os resultados numéricos mostram que essa nova abordagem é mais apropriada, conduzindo a resultados mais precisos.

Em geral, quando há um confinamento parcial, há uma dependência temporal já no parâmetro N_I do primeiro termo da série. Nessas condições, a distribuição de probabilidade para tempos grandes na região do poço de potencial (região *II*) pode ir à zero, o que indica a saída de partículas da região de mínimo.

O escape de partículas do poço de potencial pode ser quantificado através da quantidade $Y(t,Q)$ definida por:

$$Y(t,Q)=N_I(t)g(t)\int_{-d}^{d}\sum_{i=0}^{j} a_i\phi_0(x)\phi_i(x)e^{-t|\lambda_i|}dx. \tag{C.10}$$

A função $Y(t,Q)$ fornece o número de partículas dentro da região de confinamento para cada tempo t e diferentes valores do coeficiente de difusão (Q). As funções $N_I(t)$ e $g(t)$ são dadas pelas expressões (C.9) e (C.7), respectivamente.

A equação (C.10) também permite avaliar a influência da temperatura no processo de escape das partículas do poço. Admitindo que a temperatura é proporcional ao coeficiente de difusão [1], o cálculo da população para diferentes valores de Q permite analisar a evolução do sistema em termos de temperatura. Esta informação permite em princípio estudar as propriedades termodinâmicas do sistema, como transições de fase.

Para verificar a acurácia do método proposto, introduzimos a função $\varepsilon(x,t)$ baseada na equação de Fokker-Planck (2.1),

$$\varepsilon(x,t) = \frac{\partial P(x,t)}{\partial t} - \left\{ -\frac{\partial}{\partial x}\left[f(x)P(x,t) \right] + Q\frac{\partial^2 P(x,t)}{\partial x^2} \right\} \tag{C.11}$$

Essa função fornece um parâmetro quantitativo para verificar o quanto à solução encontrada se aproxima da solução real do problema. Caso a solução seja exata $\varepsilon(x,t) = 0$ e quanto mais distante de zero estiver essa função $\varepsilon(x,t)$, mais distante da solução real vai estar da função $P(x,t)$ sugerida.

Substituindo a solução apresentada em (C.8) na expressão (C.11), observamos que para $x < -d$ e $x > d$ temos que

$$\varepsilon_I(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4Q\pi t}} e^{-x^2/tQ} \frac{dN_I(t)}{dt}, \tag{C.12}$$

enquanto para $-d < x < d$ temos,

$$\varepsilon_{II}(x,t) = \sum_{i=0}^{j} a_i \phi_0(x)\phi_i(x) e^{-t|\lambda_i|} \frac{d}{dt}\left[N_I(t)g(t) \right]. \tag{C.13}$$

Devido a construção de $\varepsilon(x,t)$ envolver derivadas da distribuição de probabilidade $P(x,t)$, é oportuno destacar que próximo dos pontos onde a derivada é descontinua o uso desse critério fica prejudicado e deve ser usado com muita cautela. Entretanto, o uso da função $\varepsilon(x,t)$ para avaliar a solução evita comparações com soluções obtidas por outros métodos e que podem trazer em si um erro agregado.

C.1. OSCILADOR HARMÔNICO FINITO

Nesta seção aplicamos a solução aproximada da EFP para um modelo de oscilador harmônico truncado, cujo potencial é dado por

$$V(x)=\begin{cases} v_o & -d > x \quad \text{e} \quad x > d \\ kx^2/2 & -d \le x \le d \end{cases} \tag{C.14}$$

onde $v_o = kd^2/2$ é um valor constante. A figura C.1 apresenta o gráfico do potencial harmônico infinito (linha tracejada) e o potencial harmônico truncado (linha continua). Para o potencial estudado (linha continua na figura C.1) vemos que há duas regiões distintas: uma confinante descrita através de um potencial harmônico e outra descrita por um potencial constante.

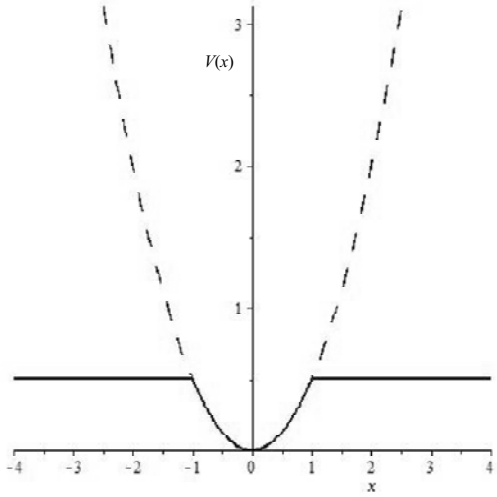


Figura C. 1: Gráfico comparativo entre o potencial harmônico truncado (linha contínua) e o potencial harmônico usual (linha tracejada) para $k = 1$.

O potencial harmônico é um dos casos em que a equação de Fokker-Planck possui solução analítica completa [1] dada por:

$$P(x,t)=\sum_{n=0}^{\infty}\left(\frac{1}{2^n n!}\sqrt{\frac{\alpha}{\pi}}\right)e^{-\alpha x^2}H_n\left(\sqrt{\alpha}x\right)H_n(0)e^{-t|\lambda_n|}. \tag{C.15}$$

onde H_n são os polinômios de Hermite, $\alpha = k/2Q$ e k é a constante de força. Os autovalores λ_n são iguais a nk, tal que, $n = 0,1,2...,\infty$.

No caso do potencial truncado a força é dada por,

$$f(x)=\begin{cases} -kx & -d \le x \le d \\ 0 & -d > x \ \text{ e } \ x > d \end{cases}$$

sendo d o ponto de interface entre o potencial harmônico e o potencial constante. Esta função $f(x)$ é substituída na EFP (2.1) e, utilizando o formalismo apresentado na seção anterior, a solução proposta neste exemplo é

$$P(x,t)=\begin{cases} N_I \dfrac{1}{\sqrt{4Q\pi t}} e^{-x^2/tQ} & -d > x \quad \text{e} \quad x > d \\ N_I g(t) \displaystyle\sum_{n=0}^{j} \left(\frac{1}{2^n n!} \sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \right) e^{-\alpha x^2} H_n\left(\sqrt{\alpha}x\right) H_n(0) e^{-t|\lambda_n|} & -d \le x \le d \end{cases} \tag{C.16}$$

sendo j o número máximo de estados discretos dentro da região de confinamento. A função $g(t)$ nesse caso é encontrada substituindo as funções discretas da equação (C.16) na equação (C.7) e vale

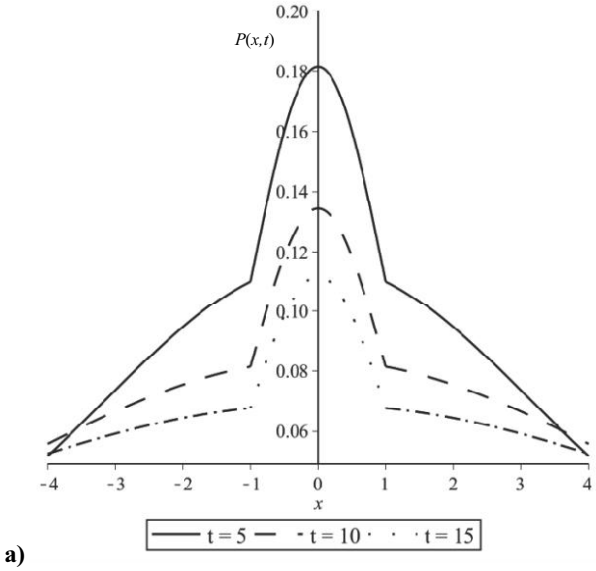
$$g(t)=\frac{e^{-d^2/Qt}}{\sqrt{4\pi Qt}} \left\{ \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{1}{2^n n!} \sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \right) e^{-\alpha x^2} H_n\left(\sqrt{\alpha}x\right) H_n(0) e^{-t|\lambda_n|} \right\}^{-1} \tag{C.17}$$

e $N_I(t)$ obtido pela normalização, equação (C.9):

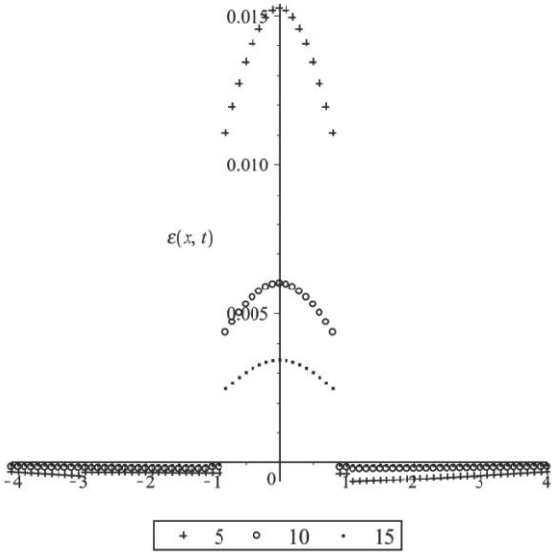
$$N_I(t)=\frac{1}{\left\{ \dfrac{2}{\sqrt{4\pi Qt}} \displaystyle\int_d^{\infty} e^{-x^2/tQ} dx + g(t) \int_{-d}^{d} \sum_{i=0}^{j} \left(\frac{1}{2^i i!} \sqrt{\frac{\alpha}{\pi}} \right) e^{-\alpha x^2} H_i\left(\sqrt{\alpha}x\right) H_i(0) e^{-t|\lambda_i|} dx \right\}}. \tag{C.18}$$

Estamos admitindo que dentro do poço o truncamento do potencial altera pouco as soluções originais do oscilador harmônico. Assim para a região entre - $d \le x \le d$ as autofunções (equação (C.15)) e autovalores ($\lambda_n = nk$) são os mesmo do potencial harmônico. A única diferença é que limitamos o número n de termos da série através da altura do poço de confinamento.

A figura C.2 apresenta a distribuição de probabilidade aproximada (C.16) para o potencial harmônico truncado (figura C.2a) e o erro associado desta solução dados pelas equações (C.12) e (C.13) (figura C.2b) para diferentes valores de tempo. Na construção da figura C.2, assumimos que as constantes d, k e Q possuem valor igual a 1 e $v_o = 0{,}5$. Nestas condições, há apenas um nível discreto dentro do poço.



a)



b)

Figura C. 2: a) Distribuição de probabilidade (C.16) *versus* posição x para diferentes tempos para profundidade do poço $v_o = 0{,}5$, b) Erro estimado $\varepsilon(x,t)$ para cada solução.

Observando a figura C.2a vemos que a distribuição de probabilidade é maior na região de mínimo mesmo para períodos grandes de tempo. Por ser um método aproximado de solução vemos pela figura C.2b que a distribuição (C.16) não satisfaz completamente a equação de Fokker-Planck, ou seja, $\varepsilon(x,t) \neq 0$.

Nas proximidades dos pontos de interface ($\pm d$) o desvio da solução apresenta uma descontinuidade. Esta descontinuidade é um comportamento esperado dado que o potencial estudado é composto pela junção de funções diferentes, sendo que o seu perfil (figura C.1) não é suave em todo contorno. Desconsiderando os pontos próximos da

interface em $x = d$ vemos que o desvio da solução é maior para tempos pequenos. Para tempos grandes o desvio da solução diminui.

Através da distribuição $P(x,t)$, equação (C.16), calculamos a variação do número de partículas na região de mínimo do potencial, equação (C.10). A figura C.3 mostra a curva da variação de partículas na região do poço de potencial para diferentes valores do coeficiente de difusão.

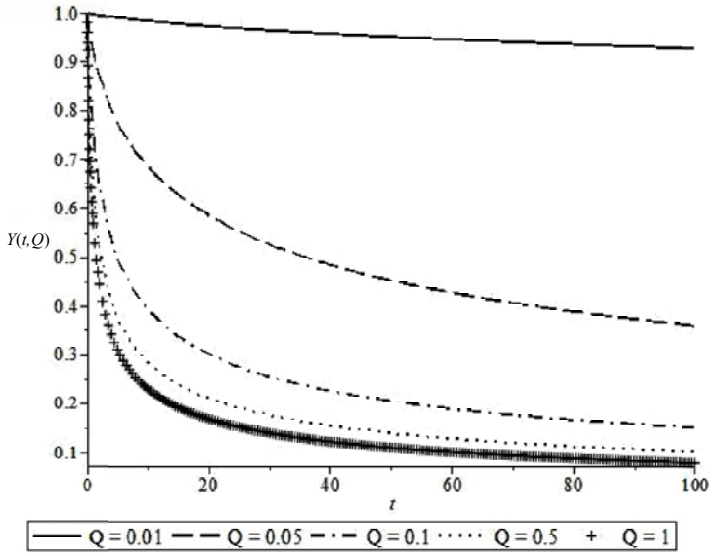


Figura C. 3: Gráfico da população próximo ao mínimo de potencial, equação (C.10), *versus* tempo t para profundidade do poço $v_o = 0.5$.

Uma vez que se assume que o coeficiente de difusão é proporcional a temperatura [1], valores menores de Q representam baixas temperaturas no sistema. Assim, pela figura 3, observamos que o decaimento da população na região do poço de potencial depende do valor do coeficiente Q e, consequentemente, da temperatura.

Notamos que inicialmente a quantidade de partículas na região de confinamento é máxima e com o aumento do tempo este número de partículas diminui. Esta queda na quantidade é mais acentuada para valores maiores de Q. Este comportamento é esperado e condiz com o comportamento de um sistema sujeito a um potencial não confinante.

A figura 4 representa o comportamento do sistema para um valor de tempo muito grande, numericamente foi usado $t = 10^4$. Nesta figura observamos que para valores de Q muito pequenos (tipicamente Q menor ou igual a 0.1) a população fica confinada a região de mínimo do potencial. Por outro lado, para valores de Q maiores o

número de partículas dentro da região do poço de potencial decai chegando zero para Q muito grande.

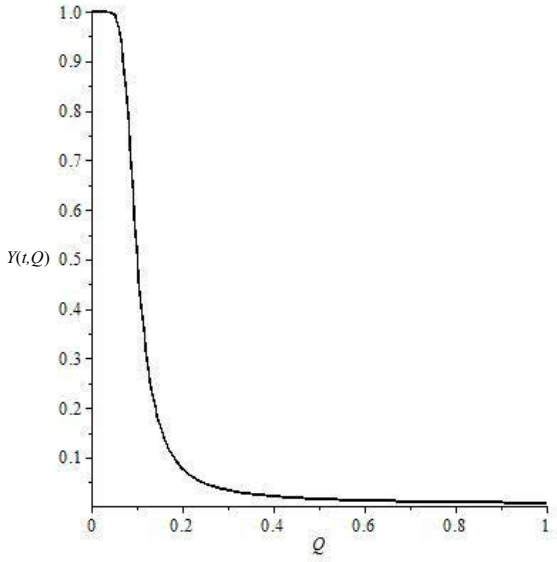
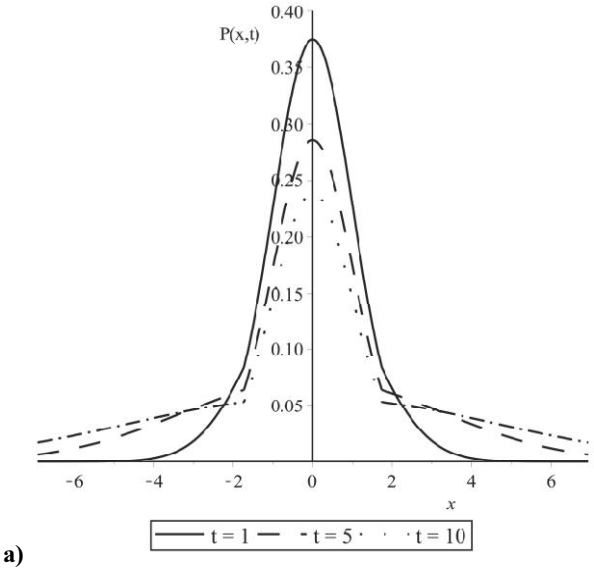
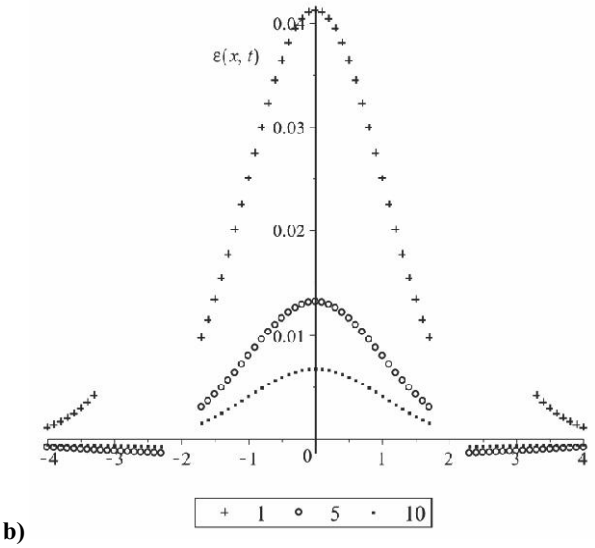


Figura C. 4: Gráfico da transição de fase população: $Y(t,Q)$, equação (C.10), versus Q para tempo longo ($t = 10^4$).

Outro cenário pode ser obtido ao aumentarmos à profundidade do poço de potencial para $v_o = kd^2/2 = 1{,}5$ com $k = 1$ e $d = 1{,}73$. A solução (C.16), nessas condições, admite dois termos da série ($\lambda_o = 0$ e $\lambda_1 = k$) e a distribuição de probabilidade esta representada na figura C.5, juntamente com o erro $\varepsilon(x,t)$ associado (equação (C.12) e (C.13)).



a)



b)

Figura C. 5: a) $P(x,t)$, equação (C.16), *versus* posição x para diferentes tempos para profundidade do poço $v_o = 1{,}5$. b) Erro estimado $\varepsilon(x,t)$ para cada valor de tempo.

Comparando as figuras C.2a e C.5a, vemos que a curva da distribuição de probabilidade está mais suave e o pico é mais pronunciado quando aumentamos a profundidade do poço (figura C.5a). Como discutido anteriormente, o cálculo do erro $\varepsilon(x,t)$ apresenta uma descontinuidade no ponto de junção dos potenciais ($x = \pm d$).

Observamos que conforme o tempo aumenta há um decréscimo do erro calculado indicando que a solução proposta é melhor para tempos grandes. Na figura 6 apresentamos a evolução do numero de partículas em função do coeficiente de difusão Q para um tempo longo, $t = 10^4$. Para um valor de Q próximo a 0,3 vemos que há uma

transição de fase do sistema. Este valor para a transição é maior que o observado na figura C.4 e é resultado do aumento da profundidade do poço que dificulta o escape das partículas.

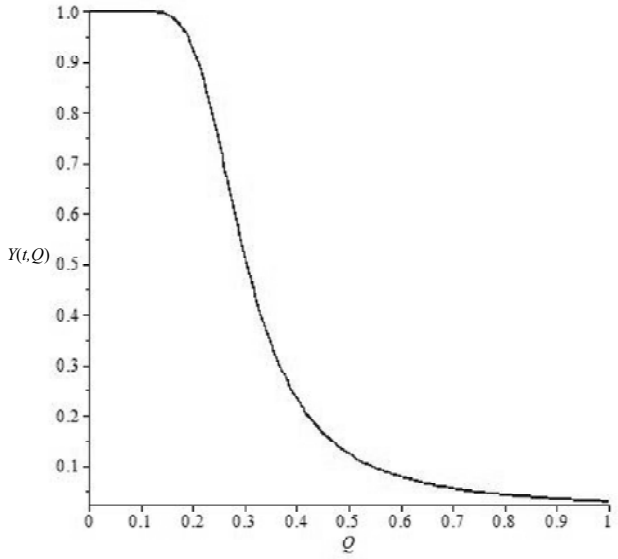


Figura C. 6: Gráfico da transição de fase população: $Y(t,Q)$, equação (C.10), *versus* Q para tempo $t = 10^4$.

C.2. POTENCIAL POLINOMIAL NÃO HARMÔNICO

Como segundo exemplo de aplicação, assumimos que a região de confinamento é dada por um potencial polinomial:

$$V(x) = \begin{cases} v_o & -d > x \quad \text{e} \quad x > d \\ ax^4/4 + bx^2/2 & -d \le x \le d \end{cases} . \tag{C.19}$$

sendo a e b duas constantes ajustadas para permitir um mínimo no potencial. Para a região correspondente a $x > d$ e $x < -d$ o potencial $V(x)$ possui valor constante v_o igual a

$$v_o = \frac{a}{4}d^4 + \frac{b}{2}d^2$$

para que não haja descontinuidade no potencial.

A figura C.7 representa o modelo completo de potencial parcialmente confinante, onde a direita e esquerda do poço o potencial possui valor constante (v_o) igual a 1. O valor do ponto de interseção (d) para esta profundidade do poço é $d = 1{,}40$ e o valor das constantes a e b são, respectivamente, 0,63 e 0,38.

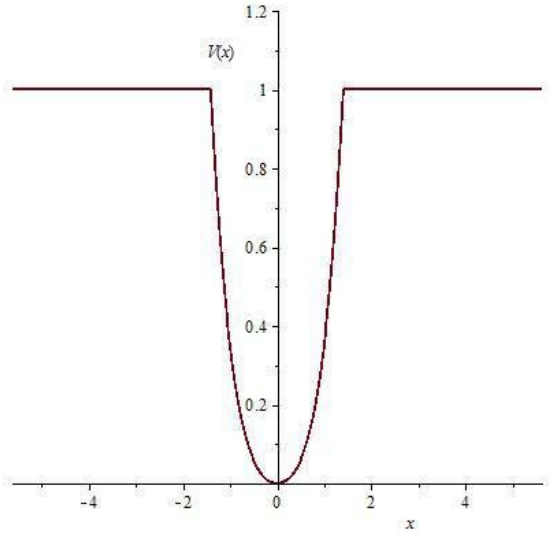


Figura C. 7: Gráfico do potencial polinomial (C.19) *versus* x para $a = 0{,}63$, $b = 0{,}38$, profundidade $v_o = 1$ e $d = 1{,}40$.

A função $f(x)$ utilizada na equação de Fokker-Planck para este exemplo é dada pela derivada do potencial, equação (C.19), $f(x) = -\partial V(x)/\partial x$,

$$f(x) = \begin{cases} 0 & -d > x \quad \text{e} \quad x > d \\ -ax^3 - bx^2 & -d \le x \le d \end{cases} . \tag{C.20}$$

Em geral, para potenciais polinomiais não harmônicos a equação de Fokker-Planck não apresenta solução exata, analítica completa. Entretanto, a equação de Schrödinger associada (C.2) pode permitir determinar parte da solução. Nesses casos, a abordagem introduzida nesse trabalho pode ser usada, aproximando a solução do potencial original com aquela do potencial truncado (C.19) através da função (C.8), assim,

$$P(x,t) = \begin{cases} N_I \dfrac{1}{\sqrt{4Q\pi t}} e^{-x^2/tQ} & -d > x \quad \text{e} \quad x > d \\ N_I g(t) \displaystyle\sum_{i=0}^{j} a_i \phi_0(x) \phi_i(x) e^{-t|\lambda_i|} & -d \le x \le d \end{cases} \tag{C.21}$$

Na equação (C.21) as funções $\phi_i(x)$ da solução em série satisfazem a equação tipo Schrödinger (C.2). Considerando que o potencial da região de confinamento é descrito pela equação (C.19), não é possível obter uma solução analítica exata para $P(x,t)$ e estas autofunções $\phi_i(x)$ são obtidas por meio de métodos aproximativos [29, 59].

Vamos considerar na região de confinamento apenas o primeiro termo da série que é igual à solução estacionária quando o poço de potencial é infinito,

$$P(x,t) = N_I g(t) \phi_0(x)^2 e^{-t\lambda_0}. \tag{C.22}$$

O autovalor (λ_o) é igual a 0 e as funções $\phi_o(x)$ são dadas por,

$$\phi_0(x)^2 = e^{-V(x)/Q}. \tag{C.23}$$

Logo, a distribuição de probabilidade do modelo é representada como,

$$P(x,t) = \begin{cases} N_I(t) \dfrac{1}{\sqrt{4Q\pi t}} e^{-x^2/tQ} & -d > x \quad \text{e} \quad x > d \\ \\ N_I(t) g(t) e^{-\frac{a}{4Q}x^4 - \frac{b}{2Q}x^2} & -d \le x \le d \end{cases} \tag{C.24}$$

sendo a função $g(t)$ dada por

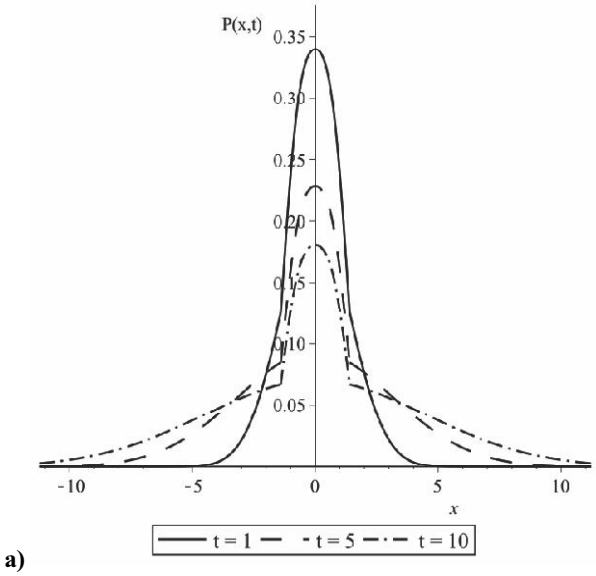
$$g(t) = \frac{e^{-d^2/Qt}}{\sqrt{4\pi Qt}} e^{v_o/Q} \tag{C.25}$$

e a normalização $N_I(t)$ é definido como

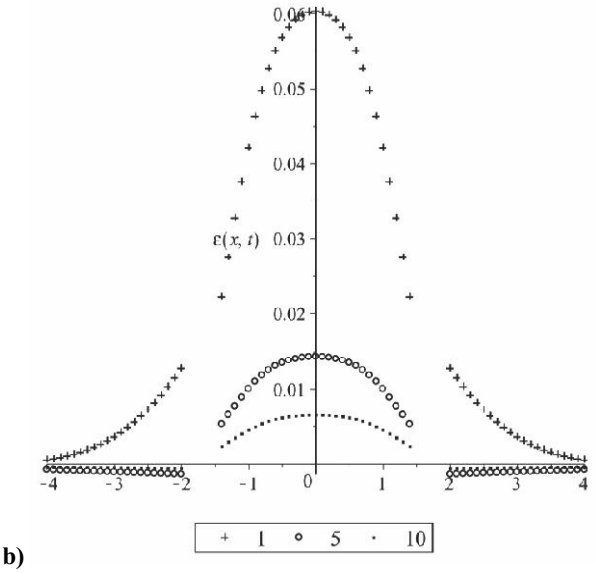
$$N_I(t) = \frac{1}{\left\{ \dfrac{2}{\sqrt{4\pi Qt}} \displaystyle\int_d^\infty e^{-x^2/tQ} dx + g(t) \int_{-d}^{d} e^{-\frac{a}{4Q}x^4 - \frac{b}{2Q}x^2} dx \right\}}. \tag{C.26}$$

A figura C.8 representa a distribuição de probabilidade (C.24) e o erro associado (ε), equação (C.12) e (C.13), para diferentes valores de tempo. Consideramos o potencial (C.19) com as constantes a e b iguais a 0,63 e 0,38, respectivamente.

Como a distribuição de probabilidade (C.24) é expressa apenas por um termo da série da equação (C.21) a altura v_o do poço é igual a 1. Para esta profundidade do poço ($v_o = 1$) possuímos apenas um único autovalor λ_o. O ponto de interface entre as regiões é $d = 1{,}40$ e o valor do coeficiente de difusão Q é 1.



a)



b)

Figura C. 8: a) Distribuição de probabilidade (C.24) *versus* posição x; b) erro ε da solução aproximada, considerando para a = 0.63u, b = 0.38u e profundidade v_o = 1.

Observamos através das figuras C.8a e C.8b que a distribuição de probabilidade $P(x,t)$ apresenta um pico na região do poço de potencial mesmo para grandes valores de tempo. Inicialmente, a um pico de probabilidade bem distinto (t = 1) e com o passar do tempo este pico diminui e há um aumento da largura da curva de $P(x,t)$ em sua base. O aumento da largura da probabilidade caracteriza a saída das partículas da região do poço para região livre.

Como feito para o caso harmônico, substituímos a solução na equação de Fokker-Planck para avaliar o desvio que apresenta (figura C.8b). Percebe-se que a

solução aproximada satisfaz melhor a equação de Fokker-Planck para tempos maiores que para pequenos valores de *t*. O maior valor de desvio se encontra para a região dentro do poço de potencial e é menor nas regiões laterais. Este comportamento é esperado, pois é reflete da condição de continuidade da probabilidade, equação (C.8), que impõe o desvio a solução.

A figura C.9 relaciona o escape das partículas da região de confinamento com a variação do coeficiente de difusão. Neste gráfico fixamos um valor de tempo $t = 10^4$ na equação (C.10), referente à população de partículas na região entre $\pm d$, e variamos o coeficiente de difusão.

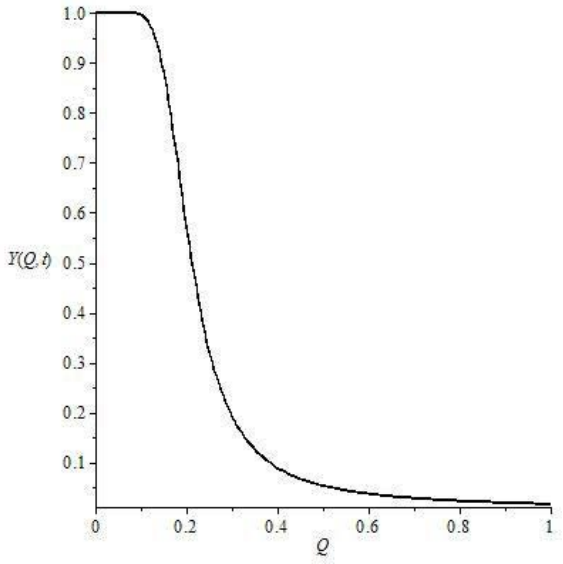


Figura C. 9: Gráfico da transição de fase *versus* Q para tempo t igual a 10^4.

Podemos observar através da figura C.9 que há um decaimento da quantidade de partículas a partir de Q igual a 0,1, aproximadamente. Como discutido, o coeficiente de difusão é proporcional a temperatura, assim o aumento de Q pode ser associado a um aumento da agitação térmica das partículas que favorece seu escape.

Apêndice D – Prova da Igualdade (2.5.25)

Nesta seção estaremos detalhando a obtenção da igualdade (2.5.25) dada abaixo por (D.1):

$$\begin{aligned} n\beta e^{-kt} + ne^{-kt}\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[4\bar{\sigma}(t)-k\beta\right]e^{-st}dt\right\}ds = \\ = -4e^{-kt}ax_0 + \frac{4e^{-kt}x_0}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty \mu(t)e^{-st}dt\right\}ds. \end{aligned} \tag{D.1}$$

Como discutido na seção 2.5, esta igualdade é importante, pois impõe algumas condições para que o *ansatz* (2.5.8) satisfaça a equação de Fokker-Planck e a condição de contorno absorvedora. Para obtermos a expressão (D.1) ou (2.5.25) vamos aplicar a condição de contorno $P(a,t) = 0$ no *ansatz* (2.5.8),

$$P(a,t) = \frac{A}{\phi(t)^{1/2}}\exp\left\{-\frac{(a-x_0-\Psi_1(t))^2}{\phi(t)}\right\} - \frac{A}{\phi(t)^{1/2}}\exp\left\{-\frac{(a+x_0-\Psi_2(t))^2}{\phi(t)} - n\right\} = 0 \tag{D.2}$$

sendo a um ponto qualquer no espaço, n é uma constante a ser definida, A é a constante de normalização e x_0 é um ponto próximo a posição onde $P(x,t)$ é nulo ($P(a,t) = 0$).

A relação (D.2) é satisfeita se o argumento das exponenciais for o mesmo, logo,

$$a^2 + \left[-x_0 - \Psi_1\right]^2 - 2a\left[x_0 + \Psi_1\right] = a^2 + \left[x_0 - \Psi_2\right]^2 + 2a\left[x_0 - \Psi_2\right] + n\phi(t) \tag{D.3}$$

ou ainda, rearranjando os termos, temos:

$$n\phi(t) = \Psi_1(t)^2 - \Psi_2(t)^2 + 2x_0(\Psi_1(t) + \Psi_2(t)) - 2a(\Psi_1(t) - \Psi_2(t)) - 4ax_0 \tag{D.4}$$

As funções $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ são definidas como solução do sistema de equações diferenciais (2.5.10*i* e 2.5.10*ii*),

$$\begin{cases} \dfrac{d\Psi_1(t)}{dt} - (-kx_0 - k\Psi_1(t)) - \mu(t) = 0 \quad i) \\ \dfrac{d\Psi_2(t)}{dt} - (kx_0 - k\Psi_2(t)) - \mu(t) = 0 \quad ii) \end{cases} \tag{D.5}$$

Aplicando a transformada de Laplace em cada equação de (D.5), podemos representar as funções $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ como,

$$\Psi_1(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \left[-x_0 k + \mu(t) \right] e^{-st} dt \right\} ds \tag{D.6}$$

e

$$\Psi_2(t) = \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \left[x_0 k + \mu(t) \right] e^{-st} dt \right\} ds. \tag{D.7}$$

Utilizaremos as representações (D.6) e (D.7) para representar a igualdade (D.4) apenas em função das expressões $\mu(t)$ e $\sigma(t)$. Vamos reescrever separadamente cada elemento da igualdade para tornar mais claro os cálculos. O primeiro termo é $\Psi_1(t)^2$,

$$\Psi_1(t)^2 = \left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \left[-x_0 k + \mu(t) \right] e^{-st} dt \right\} ds \right)^2. \tag{D.8}$$

Dada a subtração no integrando de (D.8), podemos separar a integral de $\Psi_1(t)$ em duas como segue,

$$\left(-\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} x_0 k e^{-st} dt \right\} ds + \frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \mu(t) e^{-st} dt \right\} ds \right)^2, \tag{D.9}$$

e abrindo o quadrado perfeito em (D.9), chegamos que $\Psi_1(t)^2$ pode ser representado por

$$\begin{aligned} &\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} x_0 k e^{-st} dt \right\} ds \right)^2 + \left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \mu(t) e^{-st} dt \right\} ds \right)^2 - \\ &-2\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} x_0 k e^{-st} dt \right\} ds \right)\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \mu(t) e^{-st} dt \right\} ds \right). \end{aligned} \tag{D.10}$$

A expressão para $\Psi_2(t)^2$ é semelhante a obtida para $\Psi_1(t)^2$, equação (D.10), tal que,

$$\begin{aligned} &\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} x_0 k e^{-st} dt \right\} ds \right)^2 + \left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \mu(t) e^{-st} dt \right\} ds \right)^2 + \\ &+2\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} x_0 k e^{-st} dt \right\} ds \right)\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \mu(t) e^{-st} dt \right\} ds \right). \end{aligned} \tag{D.11}$$

Utilizando as expressões (D.10) e (D.11) a diferença entre $\Psi_1(t)^2 - \Psi_2(t)^2$ é então representada por,

$$-4\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} x_0 k e^{-st} dt \right\} ds \right)\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{e^{st}}{(s+k)} \left\{ \int_0^{\infty} \mu(t) e^{-st} dt \right\} ds \right). \tag{D.12}$$

O segundo termo $\Psi_1(t) + \Psi_2(t)$ é escrito como segue,

$$\Psi_1(t)+\Psi_2(t)=\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[-x_0k+\mu(t)\right]e^{-st}dt\right\}ds+ \\ +\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[x_0k+\mu(t)\right]e^{-st}dt\right\}ds. \tag{D.13}$$

Os elementos e limites de integração de $\Psi_1(t)$ e $\Psi_2(t)$ em (D.13) são iguais, logo, podemos reescrever esta expressão em uma única integral da soma dos integrandos,

$$\Psi_1(t)+\Psi_2(t)=\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[-x_0k+\mu(t)+x_0k+\mu(t)\right]e^{-st}dt\right\}ds, \tag{D.14}$$

ou ainda,

$$\Psi_1(t)+\Psi_2(t)=\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty 2\mu(t)e^{-st}dt\right\}ds. \tag{D.15}$$

Finalmente, para a diferença $\Psi_1(t) - \Psi_2(t)$ em (D.4), temos que

$$\Psi_1(t)-\Psi_2(t)=-\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty 2x_0ke^{-st}dt\right\}ds. \tag{D.16}$$

Utilizando as expressões (D.12), (D.15) e (D.16) reescrevemos (D.4) como,

$$n\phi(t)=-4\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty x_0ke^{-st}dt\right\}ds\right) \\ \left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty \mu(t)e^{-st}dt\right\}ds\right)+2x_0\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty 2\mu(t)e^{-st}dt\right\}ds+ \\ +2a\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty 2x_0ke^{-st}dt\right\}ds-4ax_0. \tag{D.17}$$

Vamos simplificar a expressão (D.17) calculando as integrais referentes à x_0 (primeiro e terceiro termos):

$$\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty x_0ke^{-st}dt\right\}ds=\frac{x_0k}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)s}ds \tag{D.18}$$

A integral em relação à s em (D.18) pode ser calculada através de diferentes métodos. Adotamos neste trabalho o uso do método de resíduos, como já discutido na seção (2.5). Utilizando o formalismo de resíduos, a integral (D.18) tem como solução,

$$\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty x_0 k e^{-st}dt\right\}ds=\frac{x_0 k}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)s}ds=x_0\left(1-e^{-kt}\right) \tag{D.19}$$

e substituindo (D.19) em (D.17) obtemos

$$\begin{aligned} n\phi(t) &= -4x_0\left(1-e^{-kt}\right)\left(\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty \mu(t)e^{-st}dt\right\}ds\right) \\ &+2x_0\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty 2\mu(t)e^{-st}dt\right\}ds+4ax_0\left(1-e^{-kt}\right)-4ax_0. \end{aligned} \tag{D.20}$$

Finalmente, cancelando os termos iguais em (D.20), a expressão final para o lado direito de (D.4) é dada por

$$n\phi(t)=-4e^{-kt}ax_0+\frac{4e^{-kt}x_0}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty \mu(t)e^{-st}dt\right\}ds. \tag{D.21}$$

Agora, voltamos à atenção para o lado esquerdo da expressão (D.21). A função $\phi(t)$ é obtida solucionando a equação diferencial (2.5.10*iii*),

$$\frac{d\phi(t)}{dt}+2k\phi(t)-4\sigma(t)=0. \tag{D.22}$$

Vamos adotar que $\phi(t)$ seja uma função expressão como,

$$\phi(t)=e^{-kt}\left(\alpha(t)+\beta\right), \tag{D.23}$$

com β uma constante e $\alpha(t)$ uma função temporal. Substituindo (D.23) em (D.22),

$$\frac{d\alpha(t)}{dt}+k\alpha(t)+k\beta-4\bar{\sigma}(t)=0 \quad \Rightarrow \quad \bar{\sigma}(t)=e^{kt}\sigma(t). \tag{D.24}$$

Aplicando o método de transformada de Laplace em (D.24), a função $\alpha(t)$ é expressa por

$$\alpha(t)=\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[4\bar{\sigma}(t)-k\beta\right]e^{-st}dt\right\}ds \tag{D.25}$$

e substituindo as relações (D.24) e (D.25), que definem a função $\phi(t)$, em (D.4) obtemos a expressão inicial (D.1):

$$\begin{aligned} &n\beta e^{-kt}+ne^{-kt}\frac{1}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\left[4\bar{\sigma}(t)-k\beta\right]e^{-st}dt\right\}ds= \\ &=-4e^{-kt}ax_0+\frac{4e^{-kt}x_0}{2\pi i}\int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty}\frac{e^{st}}{(s+k)}\left\{\int_0^\infty\mu(t)e^{-st}dt\right\}ds \end{aligned} \tag{D.26}$$

Referências

1. RISKEN H.: *The Fokker-Planck Equation: Method of Solution and Applications*, 2 ed., Berlim, Springer, 1989.
2. SJÖBERG P., LÖTSTEDT P., ELF J.: Fokker-Planck approximation of the master equation in molecular biology, *Comput. Visual. Sci.*, **12**, 37 – 50 (2009).
3. PETERS M. H.: Fokker-Planck equation and the grand molecular friction tensor for coupled rotational and translational motions of structured Brownian particles near structured surfaces, *Jour. Chem. Phys*., **110**, 528 – 538 (1999).
4. SCHIEBER J. D.: Generalized Brownian configuration fields for Fokker–Planck equations including center-of-mass diffusion, *J. Non-Newtonian Fluid Mech.*, **135**, 179 – 181 (2006).
5. SILVA J. M., LIMA J. A. S.: Quatro abordagens para o movimento browniano, *Revis. Bras. Ens. Fís.* **29**, 25 – 35 (2007).
6. COFFEY W. T., KALMYKOV Y. P.: *The Langevin equation: with applications to stochastic problems in physics, chemistry,* Londres, World Scientific Publishing Company, 2012.
7. TOMÉ T., OLIVEIRA M. J.: *Dinâmica Estocástica e Irreversibilidade*, 1 ed.,São Paulo, Edusp, 2001.
8. LEE K., SUNG W.: Ion transport and channel transition in biomembranes, *Phys. A*, **315,** 79 – 97 (2002).
9. PIASECKI J., ALLEN R. J., HANSEN J. P.: Kinetic models of ion transport through a nanopore, *Phys. Rev. E,* **70,** 021105-1 – 021105-15 (2004).
10. GUYTON A. C., HALL J. E.: *Tratado de Fisiologia Médica*, 9 ed., Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1997.
11. ASHCROFT F. M.: *Ion Channels and Disease*, Salt Lake City, Academic Press, 1999.
12. ZAYDMAN M. A., SILVA J. R., CUI J.: Ion Channel Associated Diseases: Overview of Molecular Mechanisms, *Chem. Rev*. **112**, 6319 − 6333 (2012).
13. MALASICS A., BODA D., VALISKÓ M., HENDERSON D., GILLESPIE D.: Simulations of calcium channel block by trivalent cations: Gd^{3+} competes with

permeant ions for the selectivity filter, *Biochim. Biophys. Acta. Biophys*. **1798**, 2013 – 2021 (2010).

14. SIGG D., BEZANILLA F.: A Physical Model of Potassium Channel Activation: From Energy Landscape to Gating Kinetics, *Biophys. Jour.* **84**, 3703–3716 (2003).
15. LAIO A., TORRE V.: Physical Origin of Selectivity in Ionic Channels of Biological Membranes, *Biophys. Jour.* **76**, 129 – 148 (1999).
16. HILLE B., *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2 ed., Sunderland, Sinauer Associates, 1992.
17. KANDEL E. R., SCHWARTZ J. H., JESSELL T. M.: *Principles of Neural Science*. 4 ed., Nova York, McGraw-Hill, 2000.
18. DAYAN P., ABBOTT L. F.: *Theoretical Neuroscience: Computational and mathematical modeling of neural systems*, The MIT Press, 2005**.**
19. ATKINS P., PAULA J.: *Físico-Quimica*, 9 ed., Rio de Janeiro, LTC, 2012.
20. YANG J., ET. AL.: Characterization of porous membranes by zeta-potential under an ac electric field: analytical treatment of time-dependent electroosmostic flow, *Jour. Memb. Sci.* **225,** 155 – 164 (2003).
21. SU T., PUROHIT P. K.: Entropically driven motion of polymers in nonuniform nanochannels, *Phys. Rev. E* **83**, 061906-1 – 061906-11 (2011)
22. IGARASHI R. N., ET. AL.: A Model for Selective Ion Adsorption Including van der Waals Interaction, *Jour. Phys. Chem. B* **112**,1693 – 1698 (2008).
23. SUENDO V., ET. AL.: Ionic Environmental Effect on the Time-Dependent Characteristics of Membrane Potential in a Bipolar Membrane, *Jour. Colloid. Interf. Sci.* **240**,162 – 171 (2001).
24. REICHL L. E.: *A Modern Course in Statistical Physics*, 2ed., Nova York, Wiley-Interscience, 1988. 822p.
25. LENZI E. K., ANTENEODO C., BORLAND L.: Escape time in anomalous diffusive media, *Phys. Rev. E*, **63**, 511091-1 – 511091-5 (2001).
26. KIM C., ET. AL.: Rate description of Fokker–Planck processes with time-periodic parameters, *Chem. Phys.* **370,** 277 – 289 (2010).
27. BURADA P. S., ET. AL.: Entropic particle transport in periodic channels, *BioSys.* **93,** 16 – 22 (2008).

28. AMES W. F.: *Numerical methods for partial differential equations*, San Diego, Academic Press INC., 1992.
29. POLOTTO F., ARAUJO M. T., DRIGO FILHO E.: Solutions of the Fokker-Planck equation for a Morse isospectral potential, *Jour. Phys. A: Math. Theor*. **43,** 015207-1 – 015207-9 (2010).
30. ARAUJO M. T., DRIGO FILHO E.: A general solution of the Fokker-Planck equation, *Jour. Stat. Phys.* **146,** 610 – 619 (2012).
31. MOLINI A., TALKNER P., KATUL G. G., PORPORATO A.: First passage time statistics of Brownian motion with purely time dependent drift and diffusion, *Physica A* **390,** 1841– 1852 (2011).
32. DAS S., VIKALO H., HASSIBI A.: Stochastic modeling of reaction kinetics in biosensors using the Fokker-Planck equation, 2009 IEEE International Workshop on Genomic Signal Processing and Statistics, GENSIPS 2009 , art. no. 5174363.
33. LINDNER B.: Moments of the first passage time under external driving, *Jour. Stat. Phys*. **117,** 703 – 737 (2004).
34. GAMMAITONI L., ET. AL.: Stochastic resonance, *Rev. Mod. Phys*. **70,** 223 – 287 (1998).
35. LV L., QIU W., REN F.: Fractional Fokker-Planck Equation with Space and Time Dependent Drift and Diffusion, *Jour. Stat. Phys.* **149,** 619 – 628 (2012).
36. BURKITT A. N.: A review of the integrate-and-fire neuron model: II. Inhomogeneous synaptic input and network properties, *Biol. Cybern.* **95**, 97 – 112 (2006).
37. MAGDZIARZ M.: Langevin Picture of Subdiffusion with Infinitely Divisible Waiting Times*, J. Stat. Phys.*, **135**, 763 – 772 (2009).
38. LUO X., ZHU S.: Stochastic resonance driven by two different kinds of colored noise in a bistable system**,** *Phys. Rev. E* **67,** 021104-1 – 021104-13 (2003).
39. WU D, Zhu S.: Effects of cross-correlated noises on the transport of active Brownian particles**,** *Phys. Rev. E* **90,** 012131-1 – 012131-6 (2014)
40. BRUNEL N.: Dynamics of Sparsely Connected Networks of Excitatory and Inhibitory Spiking Neurons, *Jour. Comp. Neuros.* **8**, 183 – 208 (2000).
41. BULSARA A. R., ET. AL.: Cooperative behavior in periodically driven noisy integrate-fire models of neuronal dynamics, *Phys. Rev. E* **53,** 3958 – 3969 (l996).

42. DUDKO O. K, BEREZHKOVSKII A. M., WEISS G. H.: Diffusion in the presence of periodically spaced permeable membranes*, Jour. Chem. Phys.* **121,** 11283 – 11288 (2004).
43. HU Z., CHENG L., BERNE B. J.: First passage time distribution in stochastic processes with moving and static absorbing boundaries with application to biological rupture experiments, *Jour. Chem. Phys.***133**, 034105-1 – 034105-8 (2010).
44. ERMENTROUT B., TERMAN D.: *Foundations of Mathematical Neurocience***,** Springer, 2010.
45. CHUNG S., ET. AL.: Study of Ionic Currents across a Model Membrane Channel Using Brownian Dynamics, *Biophys. Jour.* **75**, 793 – 809 (1998).
46. BUTKOV E.: *Física Matemática*, 9 ed., Rio de Janeiro, LTC, 1988.
47. DOU C. S., LI D., WANG C. J.: Stochastic tumor growth system with two different kinds of time delay, *Cent. Eur. Jour. Phys.*, **9**, 616 – 620 (2010).
48. NAGUMO J., ARIMOTO S., YOSHIZAWA S.: An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE* **5,** 2061 – 2070 (1962).
49. BENNETT M. R., FARNELL L., GIBSON W. G., MACLEOD G. T., DICKENS P.: Quantal potential fields around individual active zones of amphibian motor-nerve terminals, *Biophys. Jour.*, **78,** 1106 – 1118 (2006).
50. CERVERA J., SCHIEDT B., RAMÍREZ P.: A Poisson/Nernst-Planck model for ionic transport through synthetic conical nanopores, *Europhys. Lett*., **71**, 35 – 41 (2005).
51. LIANG M., ET. AL.: The Nernst-Planck Equation in Cylindrical Space and Time Coordinates for the Chloride-Ion Transport Phenomenon in Concrete Materials Using Theoretical Study, *Tamkang Jour. Scie. Enginee.* **13**, 257 – 266 (2010).
52. DA-JIN W., LI C., SHENG-ZHI K.: Bistable kinetic model driven by correlated noises: Steady-state analysis, *Phys. Rev. E* **50,** 2496 – 2502 (1994).
53. HAKEN H.: Noise and Correlated Transport in Ion Channels, *Fluct. Noise Lett.* **4**, L171–L178 (2004).
54. ISRAELACHVILI J. N.: *Intermolecular and Surface Forces*, 2 ed., Londres, Academic Press, 1991.
55. NIETO M. M.: Exact wave-function normalization constant for B_0 tanh z - U_0 $\cosh^{-2}$z and Posch-Teller potential. *Phys. Rev. A*. **17,** 1273 – 1283 (1978).

56. XING J., WANG H., OSTER G.: From Continuum Fokker-Planck Models to Discrete Kinetic Model. *Biophys. Jour.* **89**, 1551 – 1563 (2005).
57. LATORRE J. C., KRAMER P. R., PAVLIOTIS G. A.: Numerical methods for computing effective transport properties of flashing Brownian motors. *Jour. Comput. Phys.* **257**, 57 – 82 (2014).
58. CALDAS D., CHAHINE J., DRIGO FILHO E.: The Fokker-Planck equation for a bistable potential. *Jour. Phys. A* **412**, 92 – 100 (2014).
59. BORGES G. R. P., DRIGO FILHO E., RICOTTA R. M.: Variational supersymmetric approach to evaluate Fokker–Planck probability. *Phys. A* **389**, 3892 – 3899 (2010).