

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Variabilidade em processos difusivos com aplicações em microrreologia e migração celular

Tiago Nascimento de Azevedo
Doctor Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2024**

TIAGO NASCIMENTO DE AZEVEDO

Variabilidade em processos difusivos com aplicações em microrreologia e migração celular

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientador: Leandro Gutierrez Rizzi

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

A994v
2024
Azevedo, Tiago Nascimento de, 1996-
Variabilidade em processos difusivos com aplicações em
microrreologia e migração celular / Tiago Nascimento de
Azevedo. – Viçosa, MG, 2024.
1 tese eletrônica (79 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.

Orientador: Leandro Gutierrez Rizzi.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Física, 2024.

Referências bibliográficas: f. 65-73.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2025.055>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Viscoelasticidade. 2. Movimento browniano. 3. Processo
estocástico. 4. Células - Motilidade. I. Rizzi, Leandro Gutierrez,
1984-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Física. Programa de Pós-Graduação em Física. III. Título.

CDD 22. ed. 532.0533

TIAGO NASCIMENTO DE AZEVEDO

Variabilidade em processos difusivos com aplicações em microrreologia e migração celular

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 13 de dezembro de 2024.

Assentimento:

Tiago Nascimento de Azevedo
Autor

Leandro Gutierrez Rizzi
Orientador

Essa tese foi assinada digitalmente pelo autor em 06/02/2025 às 16:50:42 e pelo orientador em 09/02/2025 às 05:38:58. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **VDBG.UZ12.33MF** e clique no botão 'Validar documento'.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, expresso minha mais sincera gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. Leandro Gutierrez Rizzi, cuja dedicação incansável me acompanha desde os primeiros dias da Iniciação Científica, em 2017. Sua orientação atenta sempre despertou em mim um profundo sentimento de gratidão e admiração, servindo não apenas como um guia acadêmico, mas também como um modelo de profissionalismo e ética, ao lado de meus pais. Agradeço imensamente por todo o apoio e ensinamentos, que levarei comigo para sempre.

Aos meus pais, Onésio e Francilene, minha eterna gratidão pelo apoio incondicional em todos os aspectos da minha vida. Sou imensamente privilegiado por tê-los ao meu lado, sempre me apoiando em cada etapa. Às minhas irmãs, Gleici e Léia, minha sincera gratidão pela amizade, incentivo e companheirismo constantes, que me deram forças e inspiração ao longo deste percurso. Ter vocês na minha vida é um presente.

Agradeço também a todos os meus amigos e colegas que fiz nesses 10 longos anos de dedicação à Física. Em especial, agradeço aos meus amigos Lair, Pedro Dardengo, João Vitor Nunes, Robson Guedes, Wenderson, Guilherme Bittencourt, Juliane, Thainá, Emílio, Iago, Hugo, Jota C., Pedro Silva, Lâna e Gabriel Villela. A todos, meu muito obrigado. À todos os professores que contribuíram grandemente para a minha formação da graduação e doutorado. Agradeço especialmente ao Prof. Dr. Álvaro Teixeira (Física 4 e Lab. Avançada), Prof. Dr. Sílvio (Termodinâmica Estatística), Prof. Dr. Marcelo Lobato (Física Biológica), Prof. Dr. Antônio (Métodos da Física Teórica), Prof. Dr. José Arnaldo (Eletromagnetismo), Prof. Dr. Jakson Miranda (Mecânica Analítica), Prof. Dr. Afrânio (Mecânica Quântica) e Prof. Dr. Winder A. Moura-Melo (Eletromagnetismo).

À todos os servidores do departamento de Física que me atenderam e me ajudaram sempre que precisei. Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –(CAPES) – Código de financiamento 001, agência de fomento a qual agradeço pela concessão da bolsa de estudos. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

AZEVEDO, Tiago Nascimento de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2024. **Variabilidade em processos difusivos com aplicações em microrreologia e migração celular.** Orientador: Leandro Gutierrez Rizzi.

A variabilidade em processos difusivos desempenha um papel fundamental em diversas áreas, afetando o comportamento e a dinâmica de sistemas complexos. Materiais viscoelásticos, por exemplo, demonstram um comportamento intermediário entre sólidos e líquidos e podem ser encontrados em diversos sistemas físicos e biológicos. Nesta tese, introduzimos uma generalização do modelo constitutivo de Kelvin-Voigt (KV) para incluir e caracterizar heterogeneidades em materiais viscoelásticos. Considerando uma abordagem microrreológica, apresentamos expressões analíticas para o deslocamento quadrático médio (MSD) e para o coeficiente de difusão dependente do tempo de partículas de prova imersas em um material viscoelástico descrito por este modelo. Além de validar nossa abordagem teórica por meio de simulações de dinâmica Browniana, mostramos como o modelo pode ser usado para descrever dados experimentais obtidos para géis de poli(acrilamida) e laponite. Em seguida, generalizamos nossa abordagem ao considerar efeitos não-Markovianos na dinâmica das partículas. Apresentamos e validamos por meio de simulações estocásticas, expressões analíticas para o MSD e para o coeficiente de difusão, e avaliamos numericamente as distribuições de van Hove das partículas de prova. Em seguida, investigamos os efeitos de variabilidade na motilidade celular, que é um dos fenômenos mais fundamentais subjacentes aos processos biológicos que mantêm os organismos vivos. Aqui, consideramos um modelo simples para descrever a motilidade das células, que inclui não apenas forças internas correlacionadas no tempo, mas também a variabilidade biológica inerente aos processos bioquímicos intracelulares. Derivamos expressões exatas para o MSD e o coeficiente de difusão efetivo dependente do tempo, que são comparados a resultados numéricos obtidos a partir de simulações estocásticas não-markovianas. Além disso, mostramos que a heterogeneidade dos tempos de persistência leva a distribuições não-Gaussianas que foram obtidas analiticamente e validadas por simulações numéricas.

Palavras-chave: viscoelasticidade; motilidade celular; simulações estocásticas; dinâmica browniana

ABSTRACT

AZEVEDO, Tiago Nascimento de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, December, 2024. **Variability in diffusive processes with applications in microrheology and cell migration..** Adviser: Leandro Gutierrez Rizzi.

Variability in diffusive processes plays a fundamental role across various fields, affecting the behavior and dynamics of complex systems. Viscoelastic materials, for example, exhibit an intermediate behavior between solids and liquids and can be found in numerous physical and biological systems. In this thesis, we introduce a generalization of the Kelvin-Voigt (KV) constitutive model to include and characterize heterogeneities in viscoelastic materials. Using a microrheological approach, we present analytical expressions for the mean squared displacement (MSD) and time-dependent diffusion coefficient of probe particles immersed in a viscoelastic material described by this model. In addition to validating our theoretical approach through Brownian dynamics simulations, we demonstrate how the model can be applied to describe experimental data obtained for polyacrylamide and laponite gels. Next, we generalize our approach by considering non-Markovian effects in the particle dynamics. We present and validate, through stochastic simulations, analytical expressions for the MSD and diffusion coefficient, and numerically evaluate the van Hove distributions of the probe particles. We then investigate the effects of variability in cell motility, which is one of the most fundamental phenomena underlying the biological processes that sustain living organisms. Here, we consider a simple model to describe cell motility, which includes not only temporally correlated internal forces but also the inherent biological variability of intracellular biochemical processes. We derive exact expressions for the time-dependent MSD and effective diffusion coefficient, which are compared to numerical results obtained from non-Markovian stochastic simulations. Additionally, we show that the heterogeneity of persistence times leads to non-Gaussian distributions that were obtained analytically and validated through numerical simulations.

Keywords: viscoelastic materials; cell motility; stochastic simulations; brownian dynamics

Lista de Figuras

2.1	<p>Comparação do coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ obtido de dados de simulações estocásticas (denotados por círculos vermelhos preenchidos) e de resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt usual (KV) e o modelo de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH) introduzido aqui.</p>	20
2.2	<p>Ilustração da microrreologia heterogênea descrita pelo modelo KVMH, onde uma única partícula de prova de tamanho micrométrico imersa em um semissólido experimenta uma resposta viscoelástica que é caracterizada por uma constante de mola $\varepsilon(\vec{R})$ e um coeficiente de arraste $\nu(\vec{R})$, que são localmente definidos perto de uma região mesoscópica denotada por \vec{R}. . .</p>	27
2.3	<p>Resultados numéricos e teóricos obtidos para os modelos KVMH e KV. (a): Histograma (barras cinzas) e distribuição analítica (linha azul contínua), Eq. 2.33, de constantes elásticas locais $\rho(\varepsilon)$ com $p = 0,7$ e $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm. Painel interno: Histograma e distribuição analítica de tempos característicos $H(\lambda)$, Eq. 2.35. (b) e (c) incluem comparações entre os resultados obtidos das simulações e as curvas esperadas considerando os modelos Kelvin-Voigt (KV), Eq. 2.15 (MSD) e Eq. 2.16 (coeficiente de difusão $D(\tau)$) com $T = 298$ K, $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm e $\zeta = 0,28 \cdot 10^{-6}$ pN.s/nm (linha preta tracejada), e Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH), Eq. 2.30 (MSD) e Eq. 2.31 (coeficiente de difusão $D(\tau)$ com $T = 298$ K, $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm, $\zeta = 0,28 \cdot 10^{-6}$ pN.s/nm e $p = 0,7$ (linha preta contínua). Nas simulações foram considerados $\Delta\tau = 10^{-4}$ s e $N_t = 10^5$ trajetórias; (b): Coeficiente de difusão dependente do tempo, $D(\tau) = (1/2d_e)d\langle\Delta r^2(\tau)\rangle/d\tau$; (c): Deslocamento quadrático médio $\langle\Delta r^2(\tau)\rangle$. Interno: Razão $\delta(\tau) = \langle\Delta r^2(\tau)\rangle/\tau$.</p>	33

- 2.4 (a)-(f): Distribuições de van Hove $f(x, \tau)$ em diferentes tempos τ para o modelo KVMH, definido por constantes elásticas locais ε distribuídas de acordo com 2.33, onde $p = 0,7$ e $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm. Símbolos preenchidos correspondem a histogramas avaliados à partir dos dados numéricos obtidos por simulações de dinâmica Browniana em uma dimensão ($d_e = 1$) como descrito na seção 2.4, com $T = 298$ K, $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm, $\zeta = 0,28 \cdot 10^{-6}$ pN.s/nm, $p = 0,7$, $\Delta\tau = 10^{-4}$ s e $N_t = 10^5$ trajetórias. Linhas pretas contínuas denotam a distribuição analítica esperada para tempos curtos, dada pela Eq. 2.40, enquanto linhas pretas tracejadas correspondem a distribuições Gaussianas, Eq. 2.41. (g): Excesso de curtose, Eq. 2.50. 35
- 2.5 Comparação entre dados experimentais de gel de poliacrilamida (denotados pelos círculos vermelhos preenchidos) obtidos da Ref. [72] e resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt usual (KV), onde $T = 298$ K, $\kappa = 2,75$ pN/ μ m e $\tau_c = 0,14$ s, e o modelo de Kelvin-Voigt com microheterogeneidades (KVMH) onde $T = 298$ K, $\kappa = 2,75$ pN/ μ m, $\tau_c = 0,14$ s e $p = 1,67$. (a) MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ após 12h, onde realizamos uma interpolação suavizada [73], Eq. 2.51 com $\phi = 0,003$, no logaritmo natural dos dados a fim de obter o coeficiente de difusão $D(\tau)$. A linha pontilhada vertical indica o valor de $\tau = 0,1$ s. (b) Distribuições de van Hove $f(x)$ em $\tau = 0,1$ s. Círculos pretos preenchidos denotam a distribuição obtida das simulações e a linha pontilhada corresponde à distribuições Gaussianas, Eq. 2.41. Os resultados de simulação correspondem a $N_t = 10^5$ trajetórias produzidas através da Eq. 2.45 com $\Delta t = 10^{-3}$ s e parâmetros κ , τ_c e p obtidos do ajuste. (c) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$. (d) Módulo de armazenamento $G'(\omega)$ (círculos preenchidos) e módulo de perda $G''(\omega)$ (círculos vazios). O módulo de cisalhamento complexo foi obtido de $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ via Eq. 2.8 e usando o método numérico descrito em [60] (Eq. 2.10). 36

2.6	<p>Comparação entre dados experimentais de gel de poliacrilamida (denotados pelos círculos vermelhos preenchidos) e resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt usual (KV), onde $T = 298\text{ K}$, $\kappa = 1,52 \cdot 10^{-2}\text{ pN/nm}$, $\tau_c = 636,47\ \mu\text{s}$ e o modelo de Kelvin-Voigt model com micro-heterogeneidades (KVMH), onde $T = 298\text{ K}$, $\kappa = 1,52 \cdot 10^{-2}\text{ pN/nm}$, $\tau_c = 636,47\ \mu\text{s}$, $p = 5,98$. (a) Função de correlação de intensidade normalizada $g^{(2)}(\tau) - 1$. (b) MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ após 24h, onde realizamos uma interpolação suavizada [73], Eq. 2.51 com $\phi = 0,4$, no logaritmo natural dos dados a fim de obter o coeficiente de difusão $D(\tau)$. (c) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$. (d) Módulo de armazenamento $G'(\omega)$ (círculos preenchidos) e Módulo de perda $G''(\omega)$ (círculos vazios). O módulo de cisalhamento complexo foi obtido de $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ via Eq. 2.8 e usando o método numérico descrito em [60] (Eq. 2.10).</p>	39
2.7	<p>(a) e (b) mostram o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ de partículas de poliestireno micrométricas ($a = 0,5\ \mu\text{m}$) durante a gelificação de um gel de Laponite ($T = 298\text{ K}$) para diferentes tempos de agregação τ_w e os parâmetros p, κ e τ_c obtidos através de ajustes com o modelo KVMH (linhas pretas contínuas, eq. 2.31) em função de τ_w, respectivamente. A seta indica o aumento do tempo τ_w.</p>	40
3.1	<p>Comparação do MSD $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle$ obtido de dados de simulações estocásticas (denotados por círculos vermelhos preenchidos) e de resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt não-Markoviano (NM-KV) e o modelo de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades não-Markoviano (NM-KVMH) introduzido aqui.</p>	42
3.2	<p>Distribuição de parâmetros associados ao modelo NM-KVMH, considerando $N_t = 10^5$ trajetórias e parâmetros da Tabela 3.1. (a): Distribuição de parâmetros $\gamma_{j,n}$, $H(\gamma_{j,n})$; (b): Distribuição de parâmetros $\Lambda_{j,n}$, $H(\Lambda_{j,n})$ e (c): Distribuição de coeficientes de difusão D_n para tempos $\tau \ll \gamma_{j,n}$, $H(D_n)$.</p>	47

- 3.3 Resultados numéricos e teóricos obtidos para os modelos NM-KV e NM-KVMH. (a): Deslocamento quadrático médio $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle$. Interno: Razão $\delta(\tau) = \langle \Delta x^2(\tau) \rangle / \tau$. (b): Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$. Resultados obtidos de simulação (círculos vermelhos) e as curvas obtidas do modelo NM-KV, Eq. 3.11 e 3.12 com $T = 298$ K, $\kappa^* = 1,130$ pN/ μ m, $\tau^* = 1,550$ s e $n^* = 0,5$ (linha preta tracejada), e do modelo NM-KVMH, isto é, Eqs. 3.16 e 3.17, com o mesmo T , $\kappa = 2,261$ pN/ μ m e parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} da Tabela 3.1, com $p = 0,7$ (linha preta contínua). Resultados numéricos foram obtidos com $N_t = 10^5$ trajetórias e $\Delta\tau = 2.10^{-5}$ s. 48
- 3.4 Módulo de armazenamento $G'(\omega)$ (círculos preenchidos) e módulo de perda $G''(\omega)$ (círculos vazios) obtidos do $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle$ via Eq. 2.8 e utilizando o método numérico descrito em [60] (Eq. 2.10). Linhas pretas tracejadas denotam o resultado teórico obtido do modelo NM-KV, Eq. 3.11 com $T = 298$ K, $\kappa^* = 1,130$ pN/ μ m, $\tau^* = 1,550$ s e $n^* = 0,5$, enquanto linhas pretas contínuas denotam o resultado teórico obtido do modelo NM-KVMH, Eq. 3.16 com o mesmo T , $\kappa = 2,261$ pN/ μ m, $a = 3$ μ m e parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} da Tabela 3.1, com $p = 0,7$ 49
- 3.5 (a)-(h): Distribuições de van Hove $f(x, \tau)$ para diferentes tempos τ obtidos para o modelo NM-KVMH. Círculos preenchidos correspondem a histogramas avaliados de $N_t = 10^5$ trajetórias obtidas de simulações de dinâmica Browniana em uma dimensão ($d_e = 1$) como descrito na Seção 3.4, com $T = 298$ K, $\kappa = 2,261$ pN/ μ m, $\Delta\tau = 2.10^{-5}$ s e parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} da Tabela 3.1. Linhas pretas tracejadas correspondem a distribuições Gaussianas, Eq. 2.41; (i): Excesso de curtose S_k , dado pela Eq. 2.50. 50
- 5.1 Painel principal: Dados experimentais de MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ (círculos vermelhos) extraídos da Ref. [86] e resultados teóricos obtidos pelo modelo PRW (linha tracejada), Eq. 5.7, e modelo PRW com variabilidade (linha contínua), Eq. 5.17. As linhas tracejadas curtas evidenciam o comportamento balístico em tempos curtos e o regime de difusão normal em tempos longos. Painel interno: Razão $\delta(\tau) = \langle \Delta r^2(\tau) \rangle / \tau$. Em ambos os modelos tomamos $v_0 = 4,57$ μ m/min e $\tau_p = 7$ min. 55

- 5.2 (a)-(c) Deslocamento quadrático médio (MSD) obtido numericamente através de simulações estocásticas não-markovianas (símbolos preenchidos) e analiticamente como esperado do modelo PRW, Eq. 5.7 (linhas pretas contínuas), para diferentes tempos de autocorrelação τ_p : (a) $\tau_p = 9,49$ min ($\Lambda = 0,9$), (b) $\tau_p = 32,8$ min ($\Lambda = 0,97$) e (c) $\tau_p = 99,5$ min ($\Lambda = 0,99$); (d) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ para os três diferentes casos, onde o resultado analítico é dado pela Eq. 5.6. Nas simulações foram tomados $v_0 = 3,7 \mu\text{m}/\text{min}$, $\Delta t = 1$ min e $N = 10^6$ trajetórias. As linhas tracejadas curtas evidenciam o comportamento balístico a tempos curtos e o regime de difusão normal a tempos longos. Painéis internos: Algumas trajetórias bidimensionais obtidas das simulações. 58
- 5.3 Resultados numéricos e teóricos para o modelo PRW-V, onde os tempos de persistência λ seguem a distribuição em 5.14, com $b = 2$, $\bar{\lambda} = \tau_p = 9,49$ min, $v_0 = 3,7 \mu\text{m}/\text{min}$, $\Delta t = 1$ min e $N = 10^6$ trajetórias. (a) Histograma obtido numericamente (barras cinzas) e distribuição analítica $\rho(\lambda)$ esperada da Eq. 5.14 (linha azul contínua). Painel interno: Comparação entre as funções de autocorrelação $A(\tau)$ obtidas dos modelos PRW e PRW-V; (b) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$; (c) Deslocamento quadrático médio $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$. Painel interno: Razão $\delta(\tau) = \langle \Delta r^2(\tau) \rangle / \tau$ 60
- 5.4 Distribuições de posições e de velocidades para o modelo PRW-V, onde os tempos de persistência λ seguem a distribuição em 5.14, com $b = 2$, $\bar{\lambda} = \tau_p = 9,49$ min, $v_0 = 3,7 \mu\text{m}/\text{min}$, $\Delta t = 1$ min e $N = 10^6$ trajetórias. (a)-(h): Histogramas obtidos numericamente através de simulações de dinâmica browniana (símbolos preenchidos), distribuições $p(z)$ em 5.20 (linhas pretas contínuas) e distribuições Gaussianas como esperadas do modelo PRW usual nas Eqs.5.8 e 5.18 (linhas pretas tracejadas); (i)-(j): Histogramas obtidos pelas mesmas simulações (símbolos preenchidos) e distribuições $w(r)$ e $w(v_\tau)$ dadas por 5.23 (linhas pretas contínuas). . . . 61

Lista de Tabelas

- 3.1 Parâmetros de referência utilizados nas simulações estocásticas, onde assumimos que o módulo de cisalhamento complexo, Eq. 3.18, é caracterizado por $N_m = 7$ modos. Os parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} caracterizam o MSD, Eq. 3.14, enquanto os parâmetros c_j^{ref} e Λ_j^{ref} caracterizam a função memória da GLE superamortecida, Eq. 3.21. Esses parâmetros fornecem $\mu_0^{\text{ref}} = (1/2k_B T)(\sum_j q_j^{\text{ref}}/\gamma_j^{\text{ref}}) = 8,3852 \text{ s.kg}^{-1}$, com $T = 298 \text{ K}$ 47

Conteúdo

I	Introdução	14
1	Variabilidade em processos difusivos	15
1.1	Motivações gerais e objetivos	15
1.2	Organização da tese	17
II	Microrreologia de géis	18
2	Microrreologia com micro-heterogeneidades	19
2.1	Motivação	19
2.2	Metodologia	21
2.2.1	Microrreologia	21
2.2.2	Microrreologia de materiais semissólidos de Kelvin-Voigt (KV) . . .	24
2.3	Modelo Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH)	26
2.3.1	MSD e a distribuição de micro-heterogeneidades	26
2.3.2	Distribuições relacionadas: constantes elásticas ε e tempos caracte- rísticos λ	30
2.3.3	Distribuições de van Hove dependentes do tempo	30
2.4	Simulações estocásticas	31
2.5	Aplicação a dados experimentais	34
3	Microrreologia com micro-heterogeneidades - Processos não-Markovianos	41
3.1	Motivação	41
3.2	Modelo de Kelvin-Voigt não-Markoviano (NMKV)	42
3.3	Modelo de Kelvin-Voigt não-Markoviano com micro-heterogeneidades (NM- KVMH)	44
3.4	Simulações estocásticas	45
4	Considerações finais sobre a Parte II	51

III	Motilidade celular	53
5	Motilidade celular com variabilidade	54
5.1	Motivação	54
5.2	Metodologia	55
5.2.1	Modelo de caminhada aleatória persistente (PRW)	56
5.2.2	Simulações estocásticas	57
5.3	Modelo PRW com variabilidade (PRW-V)	59
6	Considerações finais sobre a Parte III	63
	Bibliografia	73
	Apêndice A	74
A.I	Obtenção da função memória superamortecida a partir da GLE	74
A.II	Obtenção da função memória superamortecida a partir do MSD	76

Parte I
Introdução

Capítulo 1

Variabilidade em processos difusivos

1.1 Motivações gerais e objetivos

A difusão é um processo fundamental no qual partículas se espalham através de um meio e é influenciado por uma série de fatores como heterogeneidade do meio e interações entre as partículas [1, 2]. Esses fatores podem afetar tanto a interpretação dos dados experimentais quanto a modelagem teórica dos sistemas estudados [3, 4]. A presente tese investiga a variabilidade em processos difusivos, com ênfase nas suas implicações na microrreologia e na migração celular, abordando como essa variabilidade influencia as propriedades mecânicas de materiais viscoelásticos e a dinâmica estocástica do movimento celular.

Materiais viscoelásticos são materiais que não podem ser caracterizados como sólidos tampouco como fluidos simples [5, 6]. Quando submetidos a uma tensão de cisalhamento, sólidos armazenam energia mecânica e são elásticos, enquanto fluidos dissipam energia mecânica e são viscosos. Por outro lado, quando materiais viscoelásticos são tensionados, suas microestruturas armazenam e dissipam energia de uma maneira intermediária que depende da frequência da tensão aplicada [6, 7, 8, 9]. O estudo dos materiais viscoelásticos contribui para o desenvolvimento de uma categoria especial de materiais: os materiais inteligentes. Esses materiais têm a capacidade de modificar suas propriedades em resposta a diferentes estímulos externos, como variações de temperatura, campos elétricos, campos magnéticos, pH e luz [10]. É importante ressaltar que nem todo material inteligente é necessariamente viscoelástico (como no caso dos atuadores piezoelétricos), assim como nem todo material viscoelástico pode ser classificado como inteligente (por exemplo, os homopolímeros em estado fundido). Os fluidos eletorreológicos e magnetorreológicos são exemplos de materiais viscoelásticos e inteligentes.

Apesar do amplo espectro de comportamentos entre os materiais viscoelásticos, destacam-se algumas características em comum: as escalas de comprimento das estruturas envolvidas (partículas coloidais, cadeias de polímeros, etc) geralmente são da ordem de

nm e μm . Essa característica nos permite utilizar modelos simplificados que não levam em conta cada detalhe na escala atômica. Além disso, suas estruturas são pequenas o suficiente para o movimento Browniano ser relevante - as energias moleculares de ligação típicas são da ordem da energia térmica $k_B T$ (com k_B sendo a constante de Boltzmann e T a temperatura).

Deste modo, tendo em vista as escalas de comprimento e energia envolvidas, a técnica de microrreologia desenvolvida por Mason e Weitz [11] é particularmente adequada para o estudo de materiais viscoelásticos. Partindo do pressuposto de um regime viscoelástico linear (ou, do inglês, *linear viscoelastic*, LVE), Mason e Weitz utilizaram uma relação de Stokes-Einstein generalizada (ou, do inglês, *generalized Stokes-Einstein relation*, GSER) para conectar o deslocamento quadrático médio (ou, do inglês, *mean-squared displacement*, MSD) de partículas Brownianas no meio ao comportamento viscoelástico do sistema [6]. Neste regime LVE, é viável derivar a compliância de um material diretamente a partir do MSD das partículas de prova [6, 12], bem como calcular o módulo de cisalhamento complexo a partir da compliância.

Muitos materiais possuem uma estrutura heterogênea e sua correta caracterização é alvo de estudos teóricos [13, 3] e experimentais, como por exemplo, agarose [4], actina [14, 15], colágeno [16, 17], dispersões de hectorite [18], redes de fibrilas [19] e outros [20, 21]. Além disso, pesquisas extensivas mostraram que as heterogeneidades podem desempenhar um papel importante em propriedades reológicas e óticas de materiais complexos [22], além de influenciar a cinética de sua formação [13, 23, 24]. Apesar do avanço experimental na caracterização desses materiais, inexistem modelos teóricos simples que incorporam suas estruturas heterogêneas. Nesta tese, um dos objetivos foi desenvolver uma abordagem teórico-computacional em microrreologia para estudar o impacto das heterogeneidades na dinâmica estocástica da partícula de prova e no módulo de cisalhamento do material.

No contexto do comportamento celular, os processos físicos e químicos ativos que afetam esse comportamento desempenham um papel importante na homeostase de quase todos os organismos vivos [25]. A motilidade celular, em particular, influencia numerosos processos biológicos fundamentais, como organogênese (ou seja, agregação e migração celular), cicatrização de feridas e desenvolvimento de tumores [26, 27, 28]. Dessa forma, a modelagem matemática da motilidade celular tem grande relevância na biologia e medicina, ao possibilitar uma descrição precisa desse fenômeno [29].

Tipicamente, o movimento estocástico é caracterizado através de modelos de caminhadas aleatórias persistentes (ou, do inglês, *persistent random walks*, PRWs) [30, 31, 32]. Enquanto modelos do tipo PRW preveem distribuições de deslocamento e velocidades com formas Gaussianas, algumas linhagens celulares apresentam distribuições com caudas não-Gaussianas [33, 34], às quais evidências experimentais recentes sugerem que estejam relacionadas com a heterogeneidade célula a célula inerente dos processos celulares [31, 35]. Aqui, um outro objetivo foi considerar uma abordagem teórico-computacional,

onde desenvolvemos um modelo simples que generaliza o modelo PRW ao incorporar a variabilidade célula a célula, considerando que os tempos de persistência λ dos processos internos são distintos entre cada célula.

1.2 Organização da tese

No Capítulo 2, é feita uma revisão teórica da técnica de microrreologia aplicada a materiais viscoelásticos em geral. Em seguida, são revisados aspectos específicos da microrreologia de materiais semissólidos, que podem ser modelados pelo modelo de Kelvin-Voigt (KV) convencional. Posteriormente, é apresentada uma generalização do modelo KV, denominada de modelo de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH), que leva em conta as micro-heterogeneidades presentes nesses materiais semissólidos. Essa generalização é validada por meio de simulações estocásticas Markovianas. Por fim, o modelo KVMH é aplicado na análise de dados experimentais de microrreologia, mostrando-se mais adequado para descrever situações em que micro-heterogeneidades estão presentes na amostra, em comparação com o modelo KV convencional.

No Capítulo 3, o modelo KVMH desenvolvido anteriormente é generalizado para levar em conta que a dinâmica estocástica da partícula de prova pode ser influenciada por processos não-Markovianos. Essa generalização, denominada de modelo não-Markoviano de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (NM-KVMH), é validada por meio de simulações estocásticas não-Markovianas. Em seguida, é demonstrado como esses processos não-Markovianos podem influenciar a microrreologia de materiais viscoelásticos.

Por fim, no Capítulo 5, são estudados os efeitos de heterogeneidades na dinâmica estocástica do movimento celular. Inicialmente, é apresentado o modelo de caminhada aleatória persistente (ou, do inglês, *persistent random walk*, PRW), que é frequentemente utilizado para descrever dados experimentais de movimento celular. Em seguida, é descrita a metodologia de simulações estocásticas utilizada e é feita uma comparação entre os resultados computacionais e as previsões do modelo PRW convencional. Posteriormente, é apresentada uma generalização do modelo PRW, denominada modelo de caminhada aleatória persistente com variabilidade (ou, do inglês, *persistent random walk with variability*, PRW-V). Essa generalização leva em conta a presença de heterogeneidades inerentes dos processos intracelulares e é validada por meio das simulações estocásticas.

Parte II

Microrreologia de géis

Capítulo 2

Microrreologia com micro-heterogeneidades

Publicação relacionada:

Microrheological model for Kelvin-Voigt materials with micro-heterogeneities [36]

T. N. Azevedo, K. M. Oliveira, H. P. Maia, A. V. N. C. Teixeira, L. G. Rizzi

Soft Matter (2025) DOI: 10.1039/D4SM01474J

2.1 Motivação

Dentre os vários modelos mecânicos de materiais viscoelásticos, o modelo de Kelvin-Voigt (KV) é um dos modelos mais simples que descreve materiais viscoelásticos que exibem resposta semisólida [37, 38], como redes de fibrina [39], hidrogéis de gelatina [40], Polyurea [41] e géis de Laponite [42]. Partículas de prova imersas em um semissólido do tipo KV exibem um MSD característico o qual fornece um coeficiente de difusão dependente do tempo com um decaimento exponencial, dado por

$$D(\tau) = \frac{k_B T}{\kappa \tau_c} \exp\left(-\frac{2\tau}{\tau_c}\right), \quad (2.1)$$

onde k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta do meio, κ está relacionado à rigidez do material e τ_c é um tempo característico. Mesmo alguns modelos amplamente utilizados na literatura para ajustar dados experimentais [43, 44, 45], como o modelo desenvolvido por Krall e colaboradores [46, 47], exibem esse tipo de decaimento exponencial da Eq. 2.1 para o comportamento do coeficiente de difusão. Contudo, experimentos de microrreologia de géis [48, 49] e transição sol-gel [50], por exemplo, evidenciam que partículas de prova imersas em um gel, ou a própria rede de polímeros que forma um gel ou solução, exibem um coeficiente de difusão que decai em lei de potência em tempos longos, isto é, $D(\tau) \propto \tau^{-\alpha}$, com α sendo um expoente que fornece uma medida

do decaimento. A Fig. 2.1 mostra um caso onde a dinâmica estocástica de partículas de prova imersas em um semissólido pode ser caracterizada por um coeficiente de difusão com $\alpha = 1,7$.

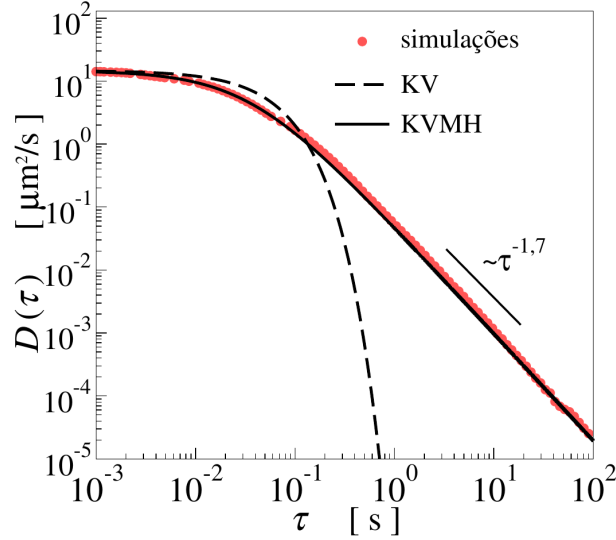


Figura 2.1: Comparação do coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ obtido de dados de simulações estocásticas (denotados por círculos vermelhos preenchidos) e de resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt usual (KV) e o modelo de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH) introduzido aqui.

Além do coeficiente de difusão com decaimento em lei de potência, as distribuições de deslocamento Δx das partículas de provas (distribuições de van Hove) imersas em géis, em geral, apresentam formas não-Gaussianas, evidenciadas por medidas de excesso de curtose não-nulas nessas distribuições [18, 19, 51]. Além disso, diversos estudos associam essas medidas à presença de micro-heterogeneidades no material [3, 52, 53, 18, 20, 21, 23]. Essas características não-Gaussianas das distribuições de deslocamento diferem das previsões dos modelos convencionais, que usualmente assumem a homogeneidade do material e apresentam distribuições de deslocamento com forma Gaussiana. Portanto, tanto o comportamento do coeficiente de difusão quanto a forma das distribuições de deslocamento observadas experimentalmente em sistemas como géis não são adequadamente capturados pelos modelos teóricos usuais. Isso motiva o desenvolvimento de modelos mais gerais que possam descrever de forma mais precisa a dinâmica estocástica complexa observada nesses materiais viscoelásticos heterogêneos.

Neste trabalho, consideramos uma abordagem microrreológica para propor uma generalização do modelo KV que incorpora as micro-heterogeneidades presentes no material viscoelástico semissólido. Em particular, assumindo-se que as micro-heterogeneidades podem ser descritas por constantes de mola $\varepsilon = \varepsilon(\vec{R})$ e coeficientes de arraste $\nu = \nu(\vec{R})$ dependentes da posição, conseguimos descrever o comportamento em lei de potência a tempos longos do coeficiente de difusão $D(\tau)$, e relacionar seu expoente à distribuição de constantes de mola e coeficientes de arraste. Adicionalmente, realizamos simulações

estocásticas utilizando dinâmica Browniana para validar as expressões obtidas para $D(\tau)$ e o deslocamento quadrático médio $\langle \Delta x^2 \rangle(\tau)$. Em seguida, mostramos como nosso modelo pode ser utilizado para descrever dados experimentais obtidos através de microrreologia de espalhamento dinâmico de luz (DLS) para dois diferentes géis.

Este capítulo está organizado da seguinte forma: A seção 2.2.1 introduz a técnica da microrreologia. Na seção 2.2.2 revisamos alguns aspectos da microrreologia de materiais viscoelásticos que exibem comportamento do tipo Kelvin-Voigt (KV), enquanto na seção 2.3 apresentamos a descrição teórica do modelo introduzido aqui, o modelo de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH), que generaliza o modelo KV usual. As subseções 2.4 e 2.3.1 apresentam nossos resultados teóricos do modelo KVMH e a validação destes resultados por simulações estocásticas Markovianas utilizando dinâmica Browniana. Na seção 2.5 aplicamos nosso modelo à análise de dados experimentais de microrreologia e comparamos os dois modelos para enfatizar como o modelo KVMH pode ser mais adequado para descrever dados experimentais quando micro-heterogeneidades estão presentes na amostra.

2.2 Metodologia

2.2.1 Microrreologia

A microrreologia é uma técnica utilizada para se obter a resposta mecânica de um meio viscoelástico através da sondagem do movimento Browniano de partículas de prova imersas no mesmo. O movimento Browniano foi observado e documentado pela primeira vez pelo botânico escocês Robert Brown [54] que, através de um microscópio, notou que partículas de grãos de pólen moviam-se incessantemente sob a superfície da água. O mecanismo responsável por este movimento não foi elucidado por Brown, mas somente em 1905 com os trabalhos de Einstein [55], que explicou os resultados de Brown através de uma análise estatística das colisões das partículas de pólen com as moléculas circundantes do solvente. Mais tarde, Jean Perrin (1908) confirmou experimentalmente as previsões de Einstein, o que, além de dar o Prêmio Nobel a Perrin, contribuiu para estabelecer a natureza atômica da matéria na comunidade científica [56].

Einstein mostrou que, para o caso da difusão de uma partícula esférica de raio a em um fluido Newtoniano, seu deslocamento quadrático médio $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ (MSD) apresenta uma relação linear com o tempo [56]:

$$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = 2d_e D \tau, \quad (2.2)$$

onde D é o coeficiente de difusão e d_e é a dimensão euclidiana do espaço no qual a esfera difunde. Outra relação obtida por Einstein, conhecida como relação de Stokes-Einstein

(SER), envolve o coeficiente de difusão D e a viscosidade η do material [56]:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a}, \quad (2.3)$$

onde k_B e T são a constante de Boltzmann e a temperatura absoluta do meio, respectivamente. A microrreologia surgiu quando Mason & Weitz (1995) [11] mostraram, teoricamente e experimentalmente, haver uma conexão semelhante entre MSD e as propriedades reológicas de um material viscoelástico. Mason & Weitz generalizaram a relação 2.3 para o caso de materiais não-Newtonianos, formulando uma relação de Stokes-Einstein generalizada (GSER) [6] dada por

$$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = \frac{d_e k_B T}{3\pi a} J(\tau), \quad (2.4)$$

onde $J(\tau)$ é a compliância, uma medida do aumento de deformação do material sob tensão constante, representando sua capacidade de suportar deformação elástica. É importante ressaltar que, neste trabalho, consideraremos apenas materiais desordenados e isotrópicos, de modo que a compliância $J(\tau)$ seja uma função escalar do tempo. Além disso, vale notar que a GSER acima é derivada sob a suposição de que os raios das partículas de prova são maiores do que a maior microestrutura do material, e também que a inércia das partículas de prova pode ser negligenciada [57]. Nessas condições, os resultados obtidos pela técnica de microrreologia devem reproduzir os resultados obtidos da reologia de *bulk*.

Para caracterizar a resposta mecânica de um material submetido a uma tensão de cisalhamento, definimos uma grandeza G denominada módulo de relaxação que, para sólidos, é uma constante de proporcionalidade entre a tensão de cisalhamento aplicada σ e a deformação de cisalhamento observada γ :

$$G = \frac{\sigma}{\gamma}. \quad (2.5)$$

Para líquidos, uma tensão constante aplicada produz uma deformação dependente do tempo. Em líquidos Newtonianos, a taxa de deformação $\dot{\gamma}$ é uma constante e diretamente proporcional à σ :

$$\eta = \sigma / \dot{\gamma}, \quad (2.6)$$

onde η é a viscosidade do líquido [6].

Materiais viscoelásticos combinam essas duas características, Eq. 2.8 e Eq. 2.6, sendo que a predominância de uma ou outra depende das escalas de tempo envolvidas, e o tempo característico que separa esses dois comportamentos é específico para cada material. A abordagem experimental mais comum para caracterizar isto se dá através do uso de um reômetro [58], um dispositivo que aplica um torque oscilatório no material, e, por conseguinte, uma tensão de cisalhamento. A deformação oscilatória de frequência ω

se relaciona com a tensão aplicada através de:

$$\sigma = \text{Re}[G^*(\omega)\gamma e^{i\omega\tau}], \quad (2.7)$$

onde agora consideramos o módulo de cisalhamento complexo $G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega)$. $G'(\omega)$ (módulo de armazenamento) representa a fração de energia elástica armazenada e recuperada durante o ciclo de deformação e está relacionado à capacidade do material de resistir elasticamente à deformação. $G''(\omega)$ (módulo de perda) reflete a fração de energia dissipada como calor devido ao comportamento viscoso do material durante a deformação e está associado à resistência viscosa ao movimento.

A metodologia menos invasiva da microrreologia nos permite extrair essa mesma propriedade reológica G^* através da transformada de Fourier $\hat{J}(\omega)$ de $J(\tau)$ (que por sua vez é obtido do MSD através de 2.4) [59]:

$$G^*(\omega) = \frac{1}{i\omega\hat{J}(\omega)}. \quad (2.8)$$

A viscosidade complexa $\eta^*(\omega)$ pode ser obtida do seguinte modo [6]:

$$\eta^*(\omega) = \frac{G^*(\omega)}{i\omega} \quad (2.9)$$

Neste trabalho, nos casos onde não foi possível obter resultados analíticos, a transformada de Fourier $\hat{J}(\omega)$ foi determinada numericamente usando a seguinte expressão [60]:

$$-\omega^2\hat{J}(\omega) = i\omega J(0) + (1 - e^{-i\omega\tau_1}) \frac{(J_1 - J(0))}{\tau_1} + \dot{J}_\infty e^{-i\omega\tau_N} + \sum_{k=2}^N \left(\frac{J_k - J_{k-1}}{\tau_k - \tau_{k-1}} \right) (e^{-i\omega\tau_{k-1}} - e^{-i\omega\tau_k}), \quad (2.10)$$

e os parâmetros foram obtidos através das extrapolações $J(0) = J(\tau)$ no limite $\tau \rightarrow 0$ e $\dot{J}_\infty = dJ(\tau)/d\tau$ no limite $\tau \rightarrow \infty$.

Assim, no fundo, obter as propriedades mecânicas do material (módulo de cisalhamento, viscosidade, etc.) se reduz ao problema de obter o MSD. A microrreologia dispõe de várias técnicas para obter o MSD, como a espectroscopia de onda difusa (ou, do inglês, *diffusing wave spectroscopy*, DWS), espalhamento dinâmico de luz (ou, do inglês, *dynamic light scattering*, DLS) e a microscopia de rastreamento de partículas (ou, do inglês, *particle tracking microscopy*, PTM) [6]. A dinâmica da partícula pode ainda se dar de dois modos distintos: a partícula pode estar sujeita à energia térmica ou (somado à energia térmica) a um campo externo (elétrico, magnético, etc.). Denominamos essas técnicas, respectivamente, de microrreologia passiva e ativa. Técnicas passivas são tipicamente mais úteis para medir valores baixos de módulos predominantemente viscosos, enquanto as técnicas ativas podem estender o intervalo mensurável para amostras contendo quantidades significativas de elasticidade [61].

A microrreologia oferece uma série de vantagens sobre a reologia tradicional. A baixa inércia das partículas permite a medição da resposta em alta frequência do material com métodos como DWS e pinças ópticas [61]. Devido aos altos torques e forças necessárias, a medição em altas frequências com os reômetros se torna um processo mais difícil. Ainda, como as flutuações envolvidas são espontâneas, não há o risco de danificar estruturas frágeis. Outra vantagem está na redução da quantidade necessária da amostra para sua caracterização, diminuindo os custos nos experimentos, principalmente aqueles que utilizam amostras biológicas. Além disso, a viscoelasticidade pode ser, agora, caracterizada ponto a ponto no interior da amostra, permitindo um estudo mais minucioso das estruturas tipicamente heterogêneas dos fluidos complexos. Vale notar que existem técnicas de microrreologia que apresentam, porém, algumas desvantagens. Uma delas é que os materiais estudados devem ser translúcidos (para possibilitar a utilização da técnica de DLS) ou leitosos (para possibilitar a utilização da técnica de DWS).

2.2.2 Microrreologia de materiais semissólidos de Kelvin-Voigt (KV)

O modelo de Kelvin-Voigt é um dos modelos mais simples utilizados para descrever o comportamento de materiais viscoelásticos, que exibem tanto propriedades elásticas quanto viscosas. Neste modelo, um material viscoelástico é representado por dois componentes em paralelo: uma mola (para representar a elasticidade) e um amortecedor (para representar a viscosidade). A resposta ao cisalhamento dinâmico, quando sujeita a uma deformação oscilatória senoidal de frequência ω , é dada por [38]

$$G'(\omega) = G_0, \quad G''(\omega) = \eta\omega, \quad (2.11)$$

onde G_0 é o módulo de elasticidade e η é a viscosidade do material. O fato de $G'(\omega)$ ser constante implica que a energia elástica armazenada pelo material não depende da frequência da deformação - a mola no modelo responde instantaneamente a qualquer deformação aplicada, armazenando a mesma quantidade de energia elástica em todas as frequências. Por outro lado, $G''(\omega)$ cresce linearmente com a frequência ($\propto \omega$) devido à natureza do amortecedor viscoso. À medida que a frequência da deformação aumenta, o comportamento viscoso do material se intensifica, levando a uma maior dissipação de energia em cada ciclo de deformação.

Desta forma, o modelo de Kelvin-Voigt é apropriado para descrever materiais viscoelásticos simples que mostram um comportamento predominantemente elástico com um aumento gradual do efeito viscoso em altas frequências. No entanto, esse modelo não descreve adequadamente a dinâmica de materiais que apresentam uma dependência não linear dos módulos de cisalhamento em relação à frequência.

Por simplicidade, consideremos o movimento estocástico unidimensional ($d_e = 1$) de uma partícula Browniana presa em um potencial harmônico, $U(x) = \kappa x^2/2$, de modo que possa ser descrito por uma equação de Langevin superamortecida [59],

$$\zeta \frac{dx(\tau)}{d\tau} = -\nabla U(x) + f_a(\tau) \quad , \quad (2.12)$$

onde ζ é o coeficiente de arraste viscoso e, assim como a constante de mola κ , caracteriza o material viscoelástico; $f_a(\tau)$ é uma força aleatória que o material exerce sobre a partícula e que deve depender de suas propriedades. Aqui, a constante κ denota a intensidade de uma “constante de mola” que imita as propriedades de um material viscoelástico e caracteriza sua resposta semelhante a um sólido. Como mostrado na Ref. [59], a solução da equação acima produz um MSD que corresponde ao de uma partícula de prova imersa em um material Kelvin-Voigt (KV), dada por:

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \langle (x(\tau) - \langle x(0) \rangle)^2 \rangle = \frac{C}{2\tilde{\gamma}} [1 - \exp(-2\tilde{\gamma}\tau)] \quad . \quad (2.13)$$

onde $\tilde{\gamma} = \kappa/\zeta$. O teorema de flutuação-dissipação relaciona a constante C à função de autocorrelação das forças aleatórias [62], $\tilde{f}_a = f_a/\zeta$, que é dada por $\langle \tilde{f}_a(\tau) \tilde{f}_a(\tau') \rangle = C\delta(\tau - \tau')$. Considerando que $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \langle x^2(\tau) \rangle$ com $x(0) = 0$ e assumindo que o teorema da equipartição se aplica, temos que $\kappa \langle \Delta x^2(\infty) \rangle = \kappa \langle x^2(\infty) \rangle = k_B T$, o que leva à $C = 2k_B T/\zeta$. Esse valor é consistente com a função de autocorrelação das forças aleatórias dada por:

$$\langle f_a(\tau) f_a(\tau') \rangle = \zeta^2 C \delta(\tau - \tau') = 2k_B T \zeta \delta(\tau - \tau') \quad . \quad (2.14)$$

Portanto, da Eq. 2.13, encontramos que o MSD do modelo KV usual é dado por:

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \frac{k_B T}{\kappa} \left[1 - \exp\left(-2\frac{\tau}{\tau_c}\right) \right] \quad , \quad (2.15)$$

onde $\tau_c = (\tilde{\gamma})^{-1}$ é um tempo característico. Assim, a Eq. 2.15 apresenta um comportamento linear (isto é, difusivo normal) $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \approx 2(k_B T/\zeta)\tau$ para $\tau \ll \tau_c$, e um valor constante, $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \approx k_B T/\kappa$, para $\tau \gg \tau_c$. Além disso, podemos avaliar o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ como

$$D(\tau) = \frac{1}{2d_e} \frac{d\langle \Delta r^2(\tau) \rangle}{d\tau} = \frac{k_B T}{\kappa \tau_c} \exp\left(-\frac{2\tau}{\tau_c}\right) \quad , \quad (2.16)$$

onde o lado direito da identidade acima não depende de d_e , uma vez que $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = d_e \langle \Delta x^2(\tau) \rangle$ para sistemas isotrópicos. Esta expressão 2.16, aliás, corresponde à expressão 2.1 exibida na introdução deste capítulo.

Agora, considerando a GSER dada pela Eq. 2.4, podemos utilizar a Eq. 2.15 para obter a compliância $J(\tau)$, que pode ser facilmente identificada como a compliância de um material KV [38]. Como mostrado na Ref. [59], podemos utilizar a compliância $J(\tau)$ correspondente para avaliar os módulos de armazenamento, $G'(\omega)$, e de perda, $G''(\omega)$, do material por meio da Eq. 2.8, isto é,

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega) = \frac{\kappa}{3\pi a} + i\frac{\zeta}{6\pi a}\omega . \quad (2.17)$$

Comparando esta última expressão com a Eq. 2.11, identificamos $G_0 = \kappa/3\pi a$ e $\eta_0 = \zeta/6\pi a$. Vale mencionar que, como não se espera que os módulos medidos exibam qualquer dependência do raio a da partícula de prova, então tanto $\kappa = \kappa(a)$ quanto $\zeta = \zeta(a)$ devem exibir uma dependência linear de a . Assim, com base na microrreologia de um material KV, deve-se ter que as constantes de mola e de arraste estão, respectivamente, relacionadas ao módulo de platô e à viscosidade do material KV, isto é, $\kappa = 3\pi a G_0$ e $\zeta = 6\pi a \eta_0$.

2.3 Modelo Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH)

A fim de considerar micro-heterogeneidades, assumimos que a amostra tem um coeficiente de arraste dependente da região: $\nu = \nu(\vec{R})$, em que \vec{R} é a posição de uma região mesoscópica dentro da amostra, como ilustrado na Fig. 2.2. Embora as propriedades elásticas em diferentes regiões do sistema sejam heterogêneas através da amostra, assumimos que, localmente, o coeficiente de arraste é o mesmo dentro de uma determinada região mesoscópica, de modo que a partícula de prova não experimentará mudanças drásticas nas propriedades viscoelásticas do meio enquanto estiver naquela região. Além disso, como a partícula é capturada por um potencial harmônico, que é definido pela constante de mola local $\varepsilon = \varepsilon(\vec{R})$, não se espera que a partícula de prova deixe essa região mesoscópica durante a escala de tempo típica $\tau \gg \tau_e$ dos experimentos. O análogo mecânico do KVMH é similar a uma associação em série de vários elementos de Kelvin-Voigt (i.e., mola e amortecedor ligados em paralelo), tal como ilustrado na Fig. 1-10 da Ref. [38], com as viscosidades e as constantes de mola seguindo uma dada distribuição específica.

A seguir, discutimos os aspectos teóricos e computacionais envolvidos na descrição do KVMH.

2.3.1 MSD e a distribuição de micro-heterogeneidades

Seguindo a abordagem introduzida na Ref. [13], assumimos que o MSD (isto é, a média sobre trajetórias de partículas de prova que experimentam diferentes propriedades

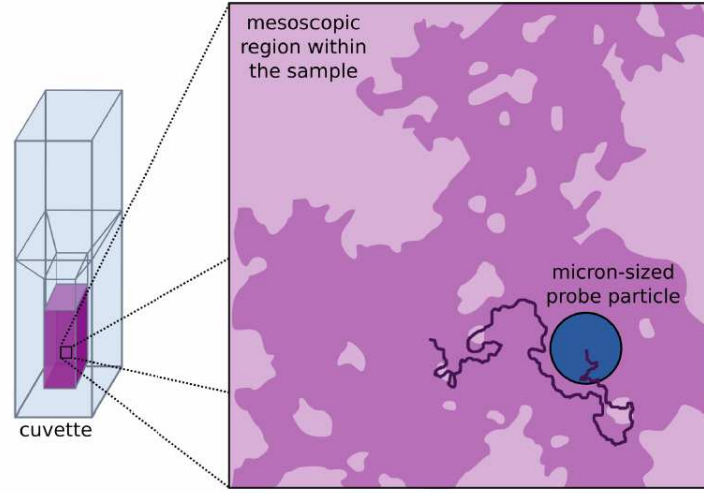


Figura 2.2: Ilustração da microrreologia heterogênea descrita pelo modelo KVMH, onde uma única partícula de prova de tamanho micrométrico imersa em um semissólido experimentalmente responde viscoelásticamente, caracterizada por uma constante de mola $\varepsilon(\vec{R})$ e um coeficiente de arraste $\nu(\vec{R})$, que são localmente definidos perto de uma região mesoscópica denotada por \vec{R} .

viscoelásticas devido às micro-heterogeneidades) pode ser avaliado como

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \int_0^\infty \langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi \rho(\xi) d\xi, \quad (2.18)$$

onde as propriedades microrreológicas localmente definidas de regiões mesoscópicas dentro do sistema são incorporadas no modelo através de uma distribuição gama [63], dada por

$$\rho(\xi) = \frac{\xi^{-(1-p)} e^{-\xi}}{\Gamma(p)}, \quad (2.19)$$

com $\Gamma(p)$ sendo a função gama usual e p é um expoente que caracteriza a distribuição da variável $\xi = \xi(\vec{R})$ dependente da região, de forma que o valor médio de ξ é dado por

$$\bar{\xi} = \int_0^\infty \xi \rho(\xi) d\xi = p. \quad (2.20)$$

Em particular, se considerarmos que $\tilde{\gamma}_\xi = \kappa/\nu_\xi$ com o coeficiente de arraste local dado por

$$\nu_\xi \equiv \frac{p}{\xi} \zeta, \quad (2.21)$$

a Eq. 2.13 se torna

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi = \frac{C_\xi \nu_\xi}{2 \kappa} \left[1 - \exp\left(-2 \frac{\kappa}{\nu_\xi} \tau\right) \right], \quad (2.22)$$

onde a constante C_ξ pode ser estimada assumindo que o teorema da equipartição é localmente válido também, ou seja,

$$C_\xi = 2 \left(\frac{k_B T}{\zeta} \right) \left(\frac{\xi}{p} \right) , \quad (2.23)$$

com ξ distribuído de acordo com a Eq. 2.19. Para tempos curtos, a Eq. 2.22 leva à $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi \approx C_\xi \tau$, de tal forma que a Eq. 2.18 junto com a Eq. 2.19 produz

$$\begin{aligned} \langle \Delta x^2(\tau) \rangle &\approx \int_0^\infty \left[2 \frac{k_B T}{\zeta} \left(\frac{1}{p} \xi \right) \tau \right] \rho(\xi) d\xi \\ &\approx 2 \frac{k_B T}{\zeta} \tau \left(\frac{1}{p} \right) \int_0^\infty \xi \rho(\xi) d\xi \end{aligned} \quad (2.24)$$

$$\approx 2 \frac{k_B T}{\zeta} \tau \frac{\bar{\xi}}{p} = 2 \frac{k_B T}{\zeta} \tau . \quad (2.25)$$

Por outro lado, a tempos longos, a Eq. 2.22 fornece

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi \approx \frac{C_\xi \nu_\xi}{2\kappa} = \frac{1}{2\kappa} \left[2 \frac{k_B T}{\zeta} \left(\frac{1}{p} \xi \right) \right] \frac{p\zeta}{\xi} = \frac{k_B T}{\kappa} , \quad (2.26)$$

de modo que, devido ao fato da distribuição $\rho(\xi)$ ser normalizada, a Eq. 2.18 também leva a um resultado independente de ξ para o MSD total, isto é,

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \approx \int_0^\infty \left[\frac{k_B T}{\kappa} \right] \rho(\xi) d\xi = \frac{k_B T}{\kappa} \int_0^\infty \rho(\xi) d\xi = \frac{k_B T}{\kappa} . \quad (2.27)$$

Evidentemente, considerando $\rho(\xi)$ dado pela Eq. 2.19, podemos avaliar a expressão para o MSD de forma mais geral a partir da Eq. 2.22, isto é,

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \int_0^\infty \langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi \rho(\xi) d\xi \quad (2.28)$$

$$= \frac{k_B T}{\kappa} \int_0^\infty \left[1 - \exp \left(-2 \frac{1}{p} \frac{\kappa}{\zeta} \xi \tau \right) \right] \rho(\xi) d\xi. \quad (2.29)$$

Realizando a integração, obtemos

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \frac{k_B T}{\kappa} \left[1 - \left(\frac{2\tau}{p\tau_c} + 1 \right)^{-p} \right]. \quad (2.30)$$

Adicionalmente, o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$, que pode ser avaliado através da derivada do MSD (ver, por ex., Eq. 2.16), é dado por

$$D(\tau) = \frac{k_B T}{\kappa \tau_c} \left(\frac{2\tau}{p\tau_c} + 1 \right)^{-(1+p)}. \quad (2.31)$$

Vale enfatizar que, a tempos longos, o resultado acima indica que o coeficiente de difusão dependente do tempo apresenta um comportamento em lei de potência, isto é, $D(\tau) \propto \tau^{-(1+p)}$. Essencialmente, esta é a principal característica do KVMH que o distingue do modelo KV usual. Certamente, a distinção entre um decaimento exponencial, Eq. 2.16, e um decaimento em lei de potência, Eq. 2.31, pode ser claramente observada em experimentos microrreológicos [48], por isso deve ser utilizada para indicar a presença de micro-heterogeneidades, já que o expoente p é a quantidade que define a distribuição $\rho(\xi)$ (Eq. 2.19). Mesmo assim, deve-se notar que, para valores altos de p , não apenas o termo negativo no MSD dado pela Eq. 2.30 vai para uma função exponencial, ou seja, $e^{-z} = \lim_{p \rightarrow \infty} (1 + z/p)^{-p}$, recuperando assim o MSD obtido para o modelo KV usual (Eq. 2.15), mas também a distribuição $\rho(\xi)$ (Eq. 2.19) estará mais localizada em torno de um pico proeminente, o que significa que apenas um valor particular de ξ^* contribuirá para a média de ξ , diminuindo o efeito das micro-heterogeneidades.

Adicionalmente, vale notar que o MSD dado pela Eq. 2.30 pode ser pensado como um caso particular da expressão encontrada em [13], dada por

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \frac{k_B T}{\kappa^*} \left\{ 1 - \left[\left(\frac{\tau}{\tau^*} \right)^{n^*} + 1 \right]^{-\alpha} \right\} \quad (2.32)$$

onde τ^* é um tempo característico, κ^* é a constante elástica efetiva do material, α é um parâmetro relacionado à distribuição gama assim como na Eq. 2.19 e n^* é um expoente relacionado ao comportamento subdifusivo não-Markoviano que pode eventualmente ser observado em tempos curtos. Sem dúvidas, este não é o caso de materiais KV, uma vez que as partículas de prova neles exibirão um comportamento difusivo normal com $n^* = 1$. Conforme discutido na Ref. [13], onde uma abordagem de Langevin superamortecida generalizada é utilizada, o caso $n^* = 1$ corresponde ao caso onde o comportamento difusivo normal das partículas de prova é Markoviano, enquanto expoentes na faixa de $0,5 < n^* < 1$ denotam um comportamento subdifusivo não-Markoviano.

Por fim, é importante notar que, conforme também apontado na Ref. [13], o uso de uma distribuição gama $\rho(\xi)$ (Eq. 2.19) foi estabelecido devido à ligação entre as constantes elásticas efetivas e o tamanho dos aglomerados de partículas com um determinado tamanho [46, 64, 65]. Além da relação com os tamanhos dos aglomerados, as distribuições gama não são apenas derivadas de equações cinéticas [65] que podem ser relacionadas às distribuições de tempos de relaxação $H(\lambda)$ observadas experimentalmente na espectroscopia mecânica [66], mas também observadas nas redes desordenadas geradas por simulações numéricas [67, 68].

2.3.2 Distribuições relacionadas: constantes elásticas ε e tempos característicos λ

Como ficará claro na Seção 2.4, a distribuição $\rho(\xi)$ dada pela Eq. 2.19 pode ser interpretada tanto em termos de constantes elásticas locais ε quanto, alternativamente, em termos de tempos característicos locais λ , ambos descritos também por distribuições gama generalizadas [63]. Em particular, se considerarmos que $\varepsilon = (\kappa/p)\xi$, a distribuição de constantes de mola locais $\rho(\varepsilon)$ será dada por $\rho(\varepsilon) = \rho(\xi)|_{\xi=p\varepsilon/\kappa}(\partial\xi/\partial\varepsilon)$, isto é,

$$\rho(\varepsilon) = \left(\frac{p}{\kappa}\right)^p \frac{\varepsilon^{p-1}}{\Gamma(p)} \exp\left(-\frac{p\varepsilon}{\kappa}\right) , \quad (2.33)$$

de modo que o valor médio das constantes efetivas da mola é dado por

$$\bar{\varepsilon} = \left(\frac{\kappa}{p}\right) \bar{\xi} = \kappa . \quad (2.34)$$

Ainda, considerando que o tempo local característico é dado por $\lambda = p\tau_c/\xi$, podemos obter a distribuição de tempos característicos $H(\lambda)$ da distribuição $\rho(\xi)$ através de $H(\lambda) = \rho(\xi)|_{\xi=p\tau_c/\lambda}(\partial\xi/\partial\lambda)$, que fornece

$$H(\lambda) = \frac{1}{\Gamma(p)} \frac{1}{p\tau_c} \left(\frac{p\tau_c}{\lambda}\right)^{1+p} \exp\left(-\frac{p\tau_c}{\lambda}\right) . \quad (2.35)$$

Neste caso, o valor médio dos tempos característicos λ é dado por

$$\bar{\lambda} = \int \lambda H(\lambda) d\lambda = \frac{\tau_c}{p^{-1} - 1} . \quad (2.36)$$

Note que, apesar de $\bar{\lambda}$ ser diferente do tempo característico τ_c , o valor médio do recíproco dos tempos característicos, $\bar{\lambda}^{-1}$, será dado em termos de τ_c como

$$\bar{\lambda}^{-1} = \int \frac{1}{\lambda} H(\lambda) d\lambda = \frac{1}{\tau_c} . \quad (2.37)$$

2.3.3 Distribuições de van Hove dependentes do tempo

Para caracterizar o movimento das partículas de prova, também pode-se estar interessado nas distribuições de van Hove, que podem ser facilmente determinadas a partir de experimentos e fornecem a probabilidade de um deslocamento x após um intervalo de tempo τ . Analiticamente, pode-se avaliar as distribuições de van Hove $f(x, \tau)$ como

$$f(x, \tau) = \int f_\xi(x, \tau) \rho(\xi) d\xi , \quad (2.38)$$

onde [59]

$$f_\xi(x, \tau) = \left(\frac{1}{2\pi \langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi} \right)^{1/2} \exp \left(-\frac{x^2}{2 \langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi} \right), \quad (2.39)$$

corresponde à distribuição de posição observada a partir do movimento aleatório de uma partícula de prova em uma determinada região mesoscópica da amostra. A distribuição normal é tipicamente esperada para $f_\xi(x, \tau)$ porque estamos assumindo que, localmente, os movimentos aleatórios de uma partícula de prova ainda podem ser descritos por um processo Gaussiano. Infelizmente, é difícil avaliar a expressão analítica completa para qualquer intervalo de tempo τ arbitrário, Eq. 2.38, considerando a Eq. 2.39 com o MSD dado pela Eq. 2.30. Contudo, se considerarmos a aproximação para o MSD em tempos curtos ($\tau \ll \tau_c$), isto é, $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi \approx (2k_B T \xi / \zeta p) \tau$, com ξ sendo a variável aleatória que segue a distribuição $\rho(\xi)$ dada pela Eq. 2.19, a Eq. 2.38 fornece [69]

$$f(x, \tau) = \frac{2C_\tau (C_\tau |x|)^{p-1/2}}{\sqrt{\pi} \Gamma(p)} K_{p-1/2}(2C_\tau |x|), \quad (2.40)$$

onde $C_\tau = (\zeta p / 4k_B T \tau)^{1/2}$ e $K_\psi(x)$ é a função de Bessel modificada de segunda espécie de ordem ψ . Por outro lado, em tempos longos, no estado estacionário ($\tau \gg \tau_c$), o MSD será independente de ξ (ver Eq. 2.26), de modo que a distribuição de van Hove avaliada pela Eq. 2.38 também deve ser dada por uma distribuição normal, ou seja,

$$f(x) = \sqrt{\frac{\kappa}{2\pi k_B T}} \exp \left(-\frac{\kappa x^2}{2k_B T} \right). \quad (2.41)$$

2.4 Simulações estocásticas

Conforme discutido na Ref. [59], a trajetória da partícula pode ser obtida através de simulações de dinâmica Browniana superamortecida considerando o método de Euler que fornece a seguinte equação discretizada

$$x_{i+1}^{(n)} = x_i^{(n)} - \frac{\kappa}{\zeta} x_i^{(n)} \Delta\tau + \sqrt{2 \frac{k_B T}{\zeta}} \Delta\tau N(0, 1), \quad (2.42)$$

onde κ é a constante elástica efetiva do material, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta do meio, $\zeta = \kappa \tau_c$ é o coeficiente de fricção médio do solvente e $N(0, 1)$ é uma variável gaussiana com média zero e variância igual a um. Como discutido no início desta seção, consideramos um coeficiente de fricção dependente da posição $\nu = \nu(\vec{R})$ para levar em conta as micro-heterogeneidades do sistema. Assim, a Eq. 2.42 fica

$$x_{i+1}^{(n)} = x_i^{(n)} - \frac{\kappa}{\nu_n} x_i^{(n)} \Delta\tau + \sqrt{2 \frac{k_B T}{\nu_n}} \Delta\tau N(0, 1). \quad (2.43)$$

Portanto, a n -ésima partícula exibirá uma única trajetória que sondará a n -ésima região mesoscópica dentro da amostra (veja, por exemplo, a Fig. 2.2). Aqui, assim como na relação estabelecida pela Eq. 2.21, consideramos que

$$\nu_n = p \frac{\zeta}{\xi_n} , \quad (2.44)$$

com ξ_n sendo a n -ésima variável aleatória amostrada de acordo com uma função de distribuição gama dada pela Eq. 2.19. Portanto, com a escolha de ν_n dada pela expressão 2.44, a equação de Langevin discretizada, Eq. 2.43, se torna

$$x_{i+1}^{(n)} = x_i^{(n)} - \left(\frac{1}{p} \frac{\kappa}{\zeta} \xi_n \right) x_i^{(n)} \Delta\tau + \sqrt{2 \frac{k_B T}{\kappa} \left(\frac{1}{p} \frac{\kappa}{\zeta} \xi_n \right)} \Delta\tau N(0, 1) , \quad (2.45)$$

que pode ser utilizada para simular a n -ésima região mesoscópica distinta dentro da amostra que apresenta propriedades viscoelásticas ligeiramente diferentes. Ainda, podemos interpretar a expressão 2.45 como uma expressão para um meio que apresenta diferentes constantes de mola locais ε_n que são dadas por

$$\varepsilon_n = \left(\frac{\kappa}{p} \right) \xi_n , \quad (2.46)$$

assim como definido na Seção 2.3.2. Além disso, vale notar que, com base na Eq. 2.45, têm-se que a função de correlação das forças que agem na n -ésima partícula de prova pode ser escrita como [62]

$$\langle \tilde{f}_a(\tau) \tilde{f}_a(\tau') \rangle_n = 2 \frac{k_B T}{\kappa} \frac{\varepsilon_n}{\zeta} \delta(\tau - \tau') , \quad (2.47)$$

o que significa que o teorema da flutuação-dissipação é localmente válido, onde “local” aqui significa que a trajetória da partícula de prova está espacialmente localizada dentro de uma região mesoscópica que é caracterizada por um único valor de ε_n .

A Fig. 2.3 apresenta resultados obtidos a partir de simulações numéricas que não apenas validam o algoritmo que acabamos de descrever, mas também demonstram os resultados teóricos obtidos a partir do modelo KVMH, ilustrando suas principais diferenças em relação ao modelo KV usual. Na Fig. 2.3(a) incluímos a distribuição de constantes de mola locais $\rho(\varepsilon)$, Eq. 2.33, e a correspondente distribuição de tempos característicos $H(\lambda)$, Eq. 2.35, que foram utilizadas para se realizar as simulações. A Fig. 2.3(b) mostra os MSDs obtidos para os modelos KV e KVMH, dados pelas Eqs. 2.15 e 2.30, respectivamente. Assim, os dois modelos apresentam os mesmos comportamentos assintóticos para tempos curtos e longos, onde observamos um comportamento linear, $\langle \Delta x^2 \rangle \approx 2(k_B T / \zeta) \tau$, e um platô $\langle \Delta x^2 \rangle \approx k_B T / \kappa$, respectivamente. Além disso, como indicam os resultados numéricos apresentados no painel inserido em (b), a razão $\delta(\tau) = \langle \Delta x^2 \rangle / \tau$ segue o comportamento esperado de acordo com os resultados analíticos denotados pelas linhas pretas.

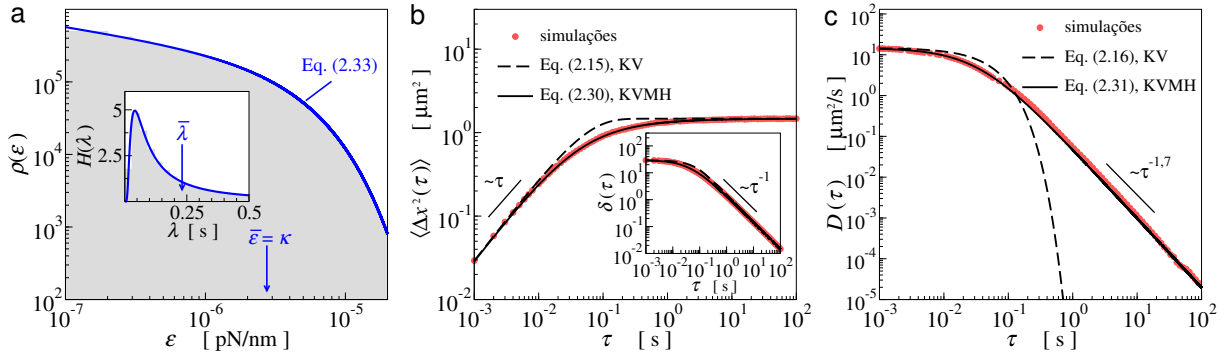


Figura 2.3: Resultados numéricos e teóricos obtidos para os modelos KVMH e KV. (a): Histograma (barras cinzas) e distribuição analítica (linha azul contínua), Eq. 2.33, de constantes elásticas locais $\rho(\varepsilon)$ com $p = 0,7$ e $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm. Painel interno: Histograma e distribuição analítica de tempos característicos $H(\lambda)$, Eq. 2.35. (b) e (c) incluem comparações entre os resultados obtidos das simulações e as curvas esperadas considerando os modelos Kelvin-Voigt (KV), Eq. 2.15 (MSD) e Eq. 2.16 (coeficiente de difusão $D(\tau)$) com $T = 298$ K, $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm e $\zeta = 0,28 \cdot 10^{-6}$ pN.s/nm (linha preta tracejada), e Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH), Eq. 2.30 (MSD) e Eq. 2.31 (coeficiente de difusão $D(\tau)$) com $T = 298$ K, $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm, $\zeta = 0,28 \cdot 10^{-6}$ pN.s/nm e $p = 0,7$ (linha preta contínua). Nas simulações foram considerados $\Delta\tau = 10^{-4}$ s e $N_t = 10^5$ trajetórias; (b): Coeficiente de difusão dependente do tempo, $D(\tau) = (1/2d_e)d\langle \Delta r^2(\tau) \rangle/d\tau$; (c): Deslocamento quadrático médio $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$. Interno: Razão $\delta(\tau) = \langle \Delta r^2(\tau) \rangle/\tau$.

Por exemplo, para o KVMH, $\delta(\tau)$ é dado pela Eq. 2.25 dividida por τ , então é constante em tempos curtos e, em tempos posteriores, exibe um decaimento algébrico proporcional a τ^{-1} , com $\delta(\tau)$ dado por uma constante, ou seja, Eq. 2.27, dividida por τ . Apesar de a diferença entre os resultados dos modelos KV e KVMH aqui ser notável, o comportamento do coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau) = (2d_e)^{-1}d\langle \Delta r^2(\tau) \rangle/d\tau$ mostrado na Fig. 2.3(c) evidencia melhor essa diferença, onde observa-se um decaimento exponencial para o modelo KV, Eq. 2.16, e um decaimento em lei de potência para o modelo KVMH, Eq. 2.31, com $D(\tau) \propto \tau^{-1,7}$ para $p = 0,7$. Observamos que, na prática, a derivada usada para calcular o coeficiente de difusão foi determinada numericamente a partir do MSD através da expressão $D(\tau) = \langle \Delta x^2 \rangle p(\tau)/2\tau$, onde $p(\tau) = d\ln\langle \Delta x^2 \rangle/d\ln\tau$ é o expoente efetivo do MSD. Vale mencionar que o comportamento em lei de potência observado de $D(\tau)$ em tempos longos, e que corresponde à Fig. 2.1, está qualitativamente de acordo com dados experimentais [48].

Na Fig. 2.4(a)-(f) mostramos as distribuições de van Hove $f(x, \tau)$ obtidas numericamente em diferentes tempos τ , juntamente com as distribuições analíticas esperadas para tempos curtos dadas pela Eq. 2.40 e distribuições Gaussianas previstas pelo modelo KV definido, dadas pela Eq. 2.41 (linhas tracejadas). A função incorporada `scipy.special.kv` da biblioteca Scipy em Python foi usada para gerar a função de Bessel K [70]. Para gerar a função de Bessel $K_\psi(x)$ para ordens ψ pequenas e $x > 0$, o algoritmo

utiliza a seguinte representação integral [69]

$$K_\psi(x) = \sec\left(\frac{\psi\pi}{2}\right) \int_0^\infty \cos(x \operatorname{senht}') \cosh(\psi t') dt', \quad (2.48)$$

onde $-1 < \operatorname{Re} \psi < 1$. A recorrência direta gera ordens superiores. Para $x < 0$, K_ψ é obtida pela seguinte relação [71]

$$K_\psi(z e^{m\pi i}) = e^{-m\psi\pi i} K_\psi(z) - \pi i \operatorname{sen}(m\psi\pi) \operatorname{cosec}(\psi\pi) I_\psi(z), \quad (2.49)$$

onde z é um número complexo, $i^2 = -1$, m é um inteiro e I_ψ é a função de Bessel modificada de primeira ordem ψ . A computação de K para ordens grandes é realizada usando suas expansões assintóticas uniformes [71].

A Fig. 2.4 indica que as distribuições obtidas em tempos curtos são similares a Eq. 2.40, mas se aproximam de Gaussianas em tempos longos. A fim de mensurar o desvio das distribuições numericamente obtidas de distribuições Gaussianas, obtemos o excesso de curtose, definido como

$$S_k(\tau) = \sum_{j=1}^{N_t} \frac{[x_j(\tau) - \bar{x}(\tau)]^4}{(N_t - 1)\sigma_x(\tau)^4} - 3, \quad (2.50)$$

onde N_t é o número de trajetórias, \bar{x} é a média e σ é o desvio padrão da distribuição. Para uma distribuição Gaussiana, $S_k = 0$. Na Fig. 2.4(g) mostramos o excesso de curtose obtido para as distribuições. Aqui, observa-se que o excesso de curtose obtido para as distribuições em diferentes tempos é maior para tempos curtos. Adicionalmente, o excesso de curtose se aproxima de zero em tempos posteriores, uma vez que ele é zero para distribuições Gaussianas. Um excesso de curtose diferente de zero em tempos curtos é justamente o observado em experimentos de microrreologia com géis que possuem uma estrutura heterogênea [18]. Nestes experimentos, um excesso de curtose nulo é observado para tempos de agregação curtos em qualquer tempo τ (caracterizando a fase sol da amostra) seguido por um aumento no excesso de curtose conforme a amostra se gelifica e torna-se mais heterogênea (caracterizando a fase gel). Neste caso, o aumento no excesso de curtose é claramente causado pela presença de estruturas heterogêneas no material, que é também observado com a emergência de distribuições não-Gaussianas [3, 4].

2.5 Aplicação a dados experimentais

Nesta seção, apresentamos uma comparação entre as expressões obtidas para o modelo KVMH e alguns dados experimentais para validar nossa abordagem. Em particular, apresentamos resultados para géis de poliacrilamida e laponite.

Como mencionado na Seção 2.2.2, as Eqs. 2.4 e 2.8 permitem obter o módulo de

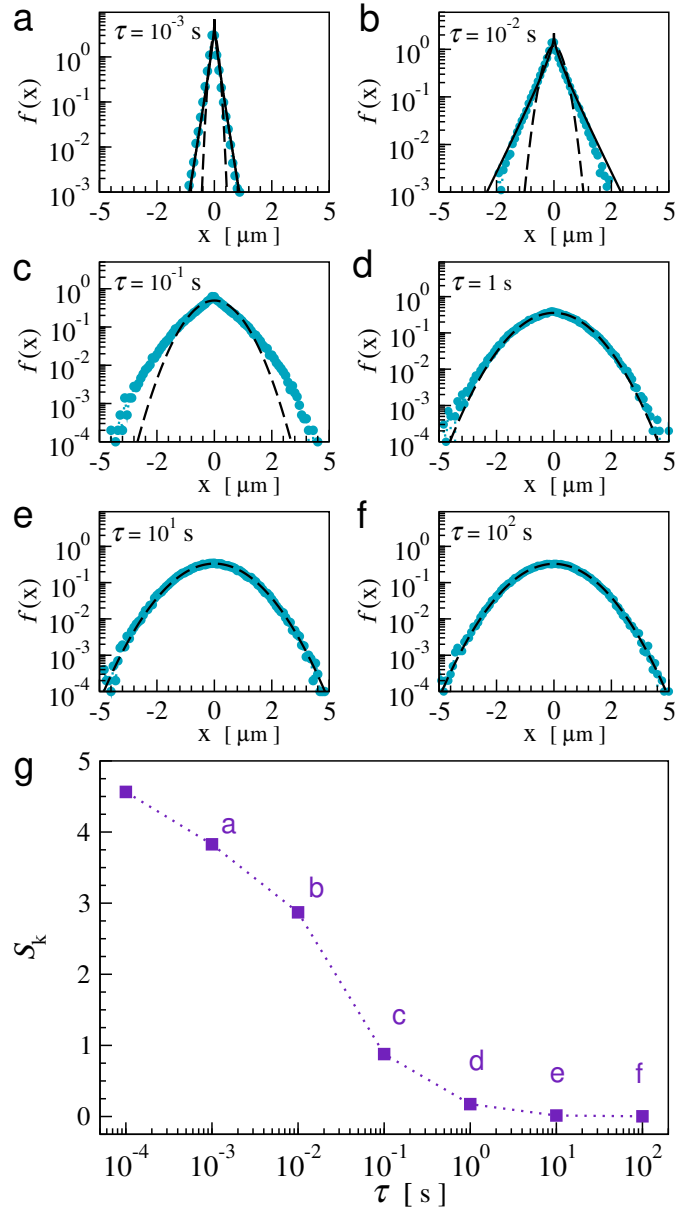


Figura 2.4: (a)-(f): Distribuições de van Hove $f(x, \tau)$ em diferentes tempos τ para o modelo KVMH, definido por constantes elásticas locais ε distribuídas de acordo com 2.33, onde $p = 0,7$ e $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm. Símbolos preenchidos correspondem a histogramas avaliados à partir dos dados numéricos obtidos por simulações de dinâmica Browniana em uma dimensão ($d_e = 1$) como descrito na seção 2.4, com $T = 298$ K, $\kappa = 2,8 \cdot 10^{-6}$ pN/nm, $\zeta = 0,28 \cdot 10^{-6}$ pN.s/nm, $p = 0,7$, $\Delta\tau = 10^{-4}$ s e $N_t = 10^5$ trajetórias. Linhas pretas contínuas denotam a distribuição analítica esperada para tempos curtos, dada pela Eq. 2.40, enquanto linhas pretas tracejadas correspondem a distribuições Gaussianas, Eq. 2.41. (g): Excesso de curtose, Eq. 2.50.

cisalhamento complexo $G^*(\omega)$ do material a partir do MSD. Infelizmente, neste trabalho não fomos capazes de derivar expressões analíticas exatas para o módulo complexo $G^*(\omega)$ do modelo KVMH, então computamos numericamente a transformada de Fourier-Laplace $\hat{J}(\omega)$ através da Eq. 2.10.

Gel de poliacrilamida

Incluimos na Fig. 2.5 resultados obtidos a partir dos dados experimentais retirados de [72], onde experimentos de microrreologia foram realizados com géis de poliacrilamida quimicamente reticulados. Os experimentos foram realizados usando a técnica de rastreamento de partículas com esferas de poliestireno de aldeído amidina positivamente carregadas, com raio $a = 0,05 \mu\text{m}$ à temperatura ambiente ($T = 298 \text{ K}$).

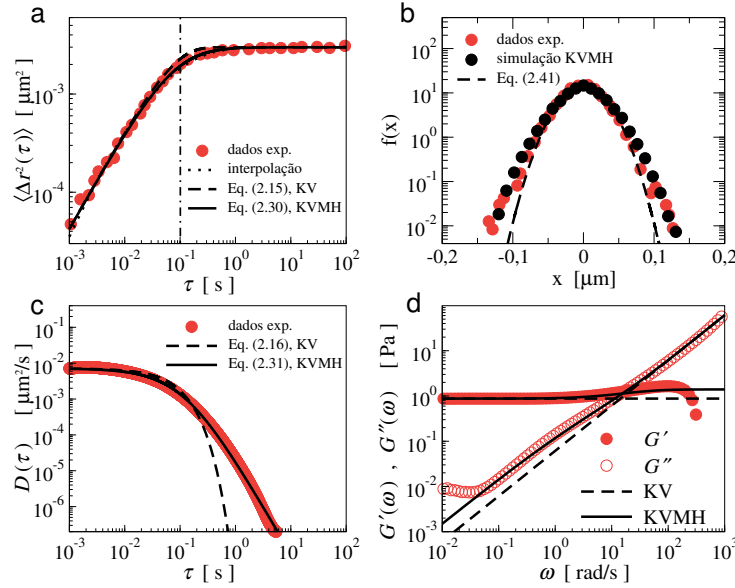


Figura 2.5: Comparação entre dados experimentais de gel de poliacrilamida (denotados pelos círculos vermelhos preenchidos) obtidos da Ref. [72] e resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt usual (KV), onde $T = 298 \text{ K}$, $\kappa = 2,75 \text{ pN}/\mu\text{m}$ e $\tau_c = 0,14 \text{ s}$, e o modelo de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades (KVMH) onde $T = 298 \text{ K}$, $\kappa = 2,75 \text{ pN}/\mu\text{m}$, $\tau_c = 0,14 \text{ s}$ e $p = 1,67$. (a) MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ após 12h, onde realizamos uma interpolação suavizada [73], Eq. 2.51 com $\phi = 0,003$, no logaritmo natural dos dados a fim de obter o coeficiente de difusão $D(\tau)$. A linha pontilhada vertical indica o valor de $\tau = 0.1 \text{ s}$. (b) Distribuições de van Hove $f(x)$ em $\tau = 0,1 \text{ s}$. Círculos pretos preenchidos denotam a distribuição obtida das simulações e a linha pontilhada corresponde à distribuições Gaussianas, Eq. 2.41. Os resultados de simulação correspondem a $N_t = 10^5$ trajetórias produzidas através da Eq. 2.45 com $\Delta t = 10^{-3} \text{ s}$ e parâmetros κ , τ_c e p obtidos do ajuste. (c) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$. (d) Módulo de armazenamento $G'(\omega)$ (círculos preenchidos) e módulo de perda $G''(\omega)$ (círculos vazios). O módulo de cisalhamento complexo foi obtido de $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ via Eq. 2.8 e usando o método numérico descrito em [60] (Eq. 2.10).

De maneira similar ao observado no MSD obtido por simulações numéricas na Fig. 2.3(c), na Fig. 2.5(a) o MSD apresenta um comportamento aproximadamente linear a tempos curtos (evidenciando uma difusão aproximadamente livre nessa escala de tempo) e um platô a tempos longos (evidenciando o aprisionamento das partículas de prova nas microestruturas do gel). Na Fig. 2.5, mostramos as distribuições de van Hove $f(x)$ em $\tau = 0,1 \text{ s}$ obtidas experimentalmente e através de simulações como descrito na seção

2.4, com os parâmetros obtidos do ajuste com o modelo KVMH. É notável aqui a boa concordância entre os resultados experimentais e simulacionais e, como esperado para um material heterogêneo, a não-Gaussianidade das distribuições. A Fig. 2.5(c) mostra o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$.

Devido à natureza ruidosa dos dados do MSD, o coeficiente de difusão $D(\tau)$ foi obtido a partir de uma interpolação suavizada (veja ref. [73] para uma descrição do algoritmo). A idéia é que, dada uma sequência de N_k medições $\{v_1, v_2, \dots, v_{N_k}\}$, devemos minimizar

$$\phi \sum_{j=1}^{N_k} [v_j(\tau) - h_j(\tau)]^2 + \sum_{j=1}^{N_k-2} [h_{j+2}(\tau) - 2h_{j+1}(\tau) + h_j(\tau)], \quad (2.51)$$

onde $h_j(\tau)$ é a sequência que estamos procurando para interpolar os dados e ϕ é um parâmetro real positivo de suavização. Quanto maior ϕ , mais a interpolação converge para a sequência medida. Quanto menor ϕ , mais suavizada é a interpolação.

Assim como observado nos resultados obtidos por simulações numéricas na Fig. 2.3(b), a diferença entre a predição entre os modelos KV e KVMH é ainda mais evidente aqui, onde o decaimento exponencial do KV não ajusta satisfatoriamente o decaimento em lei de potência dos dados experimentais. Também é interessante notar da Fig. 2.5(d) como o modelo KVMH descreve melhor o comportamento do módulo de cisalhamento complexo G^* , especificamente no regime de baixas frequências de G'' e no regime de altas frequências de G' .

Subsequentemente, examinamos um gel de poliacrilamida em experimentos utilizando a técnica de Espalhamento Dinâmico de Luz (ou, do inglês, *dynamic light scattering*, DLS). A técnica de DLS com detecção em múltiplos ângulos da Brookhaven Co. foi usada para a caracterização de todas as amostras. As medições de DLS foram realizadas usando um laser com comprimento de onda igual a $\lambda' = 632,8$ nm. Através das medições de DLS, obtém-se a função de correlação de intensidade normalizada $g^{(2)}(\tau) = \langle I(0)I(\tau) \rangle / \langle I^2 \rangle$ da intensidade de espalhamento $I(\tau)$. Para garantir que a média real do conjunto foi obtida, um grande orifício antes do detector de fótons foi utilizado, e a média final foi resultado de diferentes posições nas amostras. Usando isso, pode-se obter o MSD através de [48]

$$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = -\frac{6}{q^2} \ln \left(\frac{g^{(2)}(\tau) - 1 - \sigma + \beta}{\beta} \right)^{1/2}, \quad (2.52)$$

onde $q = (4\mu\pi/\lambda')\sin(\theta/2)$ é o módulo do vetor de espalhamento que é obtido do comprimento de onda λ' , do índice de refração $\mu = 1.331$ e do ângulo de espalhamento θ . Os parâmetros β e σ correspondem a extrapolação da função de autocorrelação para $\tau \rightarrow 0$ para espalhamento homodino (neste caso, partículas padrão de poliestireno em solução aquosa) e espalhamento heterodino (partículas de poliestireno em géis), respectivamente [74].

O gel de poli(acrilamida) foi sintetizado através dos seguintes componentes químicos: acrilamida (A8887), bis-acrilamida (M7279), tetrametiletilenodiamina (TEMED) (T7024), persulfato de amônio (APS) (A3678), todos adquiridos pela SIGMA-ALDRICH. A síntese foi feita à temperatura ambiente ($T \approx 298$ K) usando uma razão de acrilamida e bis-acrilamida de 30:1, com concentração total de 4,14% m/m. Após, foi adicionado 5 μ L de solução com partículas de poliestireno (de raio $a = 0,5$ μ m). Para iniciar a reação, 5 mL de solução APS com 0,404% m/m e 10 μ L de TEMED foi adicionada. A amostra foi mantida a 0°C para reagir durante toda a noite. As medições foram feitas à temperatura ambiente, com 3 horas de duração, 6 acumulações (média de 6 medições) em diferentes posições da amostra e para um ângulo de espalhamento igual a 40°. Esse experimento foi realizado pelo então aluno de Iniciação Científica Kairon Márcio de Oliveira (UFV) e pelo Prof. Alvaro Vianna Novaes de Carvalho Teixeira (UFV).

Na Fig. 2.6, mostramos os dados obtidos através dos experimentos de DLS com o gel de poli(acrilamida), juntamente com uma comparação entre os modelos KV e KVMH. A função de correlação de intensidade normalizada $g^{(2)}(\tau) - 1$ é exibida na Fig. 2.6(a). Ambos os modelos KV e KVMH descrevem bem o comportamento de $g^{(2)}(\tau) - 1$ a tempos curtos ($\tau \sim 10$ μ s) e longos ($\tau \sim 10^4$ μ s), caracterizados por valores aproximadamente constantes. Apenas o modelo KVMH, porém, ajusta bem a função no domínio de tempos intermediários. A Fig. 2.6(b) exibe o MSD das partículas de prova de poliestireno, obtido através da Eq. 2.52, enquanto as Figs. 2.6(c) e 2.6(d) mostram o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ e os módulos de cisalhamento $G'(\omega)$ e $G''(\omega)$, respectivamente. Similarmente aos resultados observados com o gel de poli(acrilamida) vistos na Fig. 2.5, o modelo KVMH mostra-se mais adequado para descrever os dados experimentais, apesar da disparidade do ajuste dos dois modelos ser pequena.

A baixa disparidade entre os modelos KV e KVMH na Fig. 2.6 pode ser explicada pelo alto valor de $p = 5,98$ (parâmetro da distribuição de constantes elásticas $\rho(\varepsilon)$, Eq. 2.33). Para $p \gg 1$, $\rho(\varepsilon)$ aproxima-se de uma distribuição normal com média κ e variância κ^2/p . Então, conforme p aumenta e a variância diminui, $\rho(\varepsilon)$ torna-se estreita e com um pico centrado na média κ . Este é precisamente o caso do semissólido Kelvin-Voigt (KV), onde o material é caracterizado por apenas uma constante de mola κ . Assim, o resultado de $p = 5,98$ indica que o gel de poli(acrilamida) sintetizado é razoavelmente homogêneo.

Gel de laponite

O modelo KVMH também pode ser empregado para estudar o processo de gelificação. Foi sintetizado uma amostra de 10 mL de hidrogel de Laponite em uma concentração de 3% m/m, juntamente com uma solução com partículas de poliestireno (com raio $a = 0,5$ μ m). A amostra foi agitada e sonificada durante alguns minutos para misturar a Laponite em solução. As medições foram feitas à temperatura ambiente ($T \sim 298$ K) e com um ângulo de espalhamento de 90°. Esse experimento foi realizado pelos então

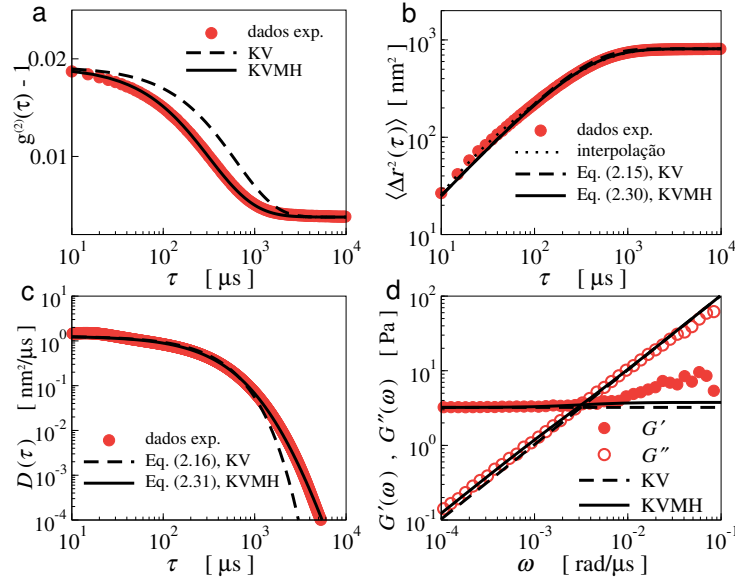


Figura 2.6: Comparação entre dados experimentais de gel de poliacrilamida (denotados pelos círculos vermelhos preenchidos) e resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt usual (KV), onde $T = 298$ K, $\kappa = 1,52 \cdot 10^{-2}$ pN/nm, $\tau_c = 636,47$ μ s e o modelo de Kelvin-Voigt model com micro-heterogeneidades (KVMH), onde $T = 298$ K, $\kappa = 1,52 \cdot 10^{-2}$ pN/nm, $\tau_c = 636,47$ μ s, $p = 5,98$. (a) Função de correlação de intensidade normalizada $g^{(2)}(\tau) - 1$. (b) MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ após 24h, onde realizamos uma interpolação suavizada [73], Eq. 2.51 com $\phi = 0,4$, no logaritmo natural dos dados a fim de obter o coeficiente de difusão $D(\tau)$. (c) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$. (d) Módulo de armazenamento $G'(\omega)$ (círculos preenchidos) e Módulo de perda $G''(\omega)$ (círculos vazios). O módulo de cisalhamento complexo foi obtido de $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ via Eq. 2.8 e usando o método numérico descrito em [60] (Eq. 2.10).

alunos de Iniciação Científica Tiago Nascimento de Azevedo (UFV, responsável pela preparação das amostras, curadoria de dados e análise formal) e Hugo Pereira Maia (UFV, responsável pela preparação das amostras, curadoria de dados e análise formal) e pelo Prof. Alvaro Vianna Novaes de Carvalho Teixeira (UFV, responsável pela preparação das amostras, curadoria de dados, análise formal, metodologia, supervisão e validação).

Na Fig. 2.7(a) exibimos o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ para diferentes tempos de agregação τ_ω . A diminuição de $D(\tau)$ com o aumento de τ_ω evidencia o aprisionamento crescente das partículas na microestruturas do gel conforme o gel é formado. O aumento na rigidez do material pode ser visto pelo aumento de κ na Fig. 2.7(b). Pesquisas anteriores estabeleceram que este gel é composto de agregados micrométricos que exibem comportamento fractal [75, 76]. Agora, podemos relacionar o expoente p com a dimensão espectral d_s , que caracteriza a topologia da rede [77]. Para tempos muito longos, temos que $D(\tau) \propto \tau^{-d_s/2}$. Neste regime, a Eq. 2.31 fornece $D(\tau) \propto \tau^{-(1+p)}$. Assim, p e d_s são relacionados por $d_s = 2(1 + p)$. O valor de saturação de $p = 0,2$, Fig. 2.7(b), corresponde a $d_s = 2,4$, cujo valor é próximo ao observado em experimentos com outros géis [48]. Adicionalmente, o baixo valor de $p = 0,2$ indica que a distribuição de

constantes elásticas $\rho(\varepsilon)$ (Eq. 2.33) se desvia consideravelmente de uma distribuição estreita e centrada em um valor κ (ver discussão ao final da Subseção 2.5), o que evidencia a alta heterogeneidade do gel de Laponite.

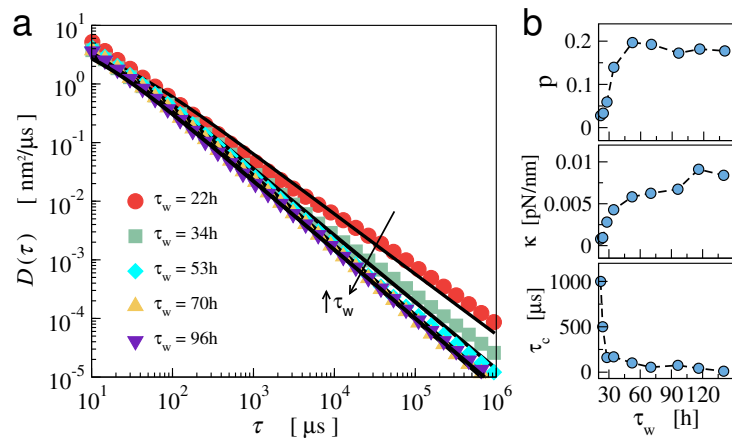


Figura 2.7: (a) e (b) mostram o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ de partículas de poliestireno micrométricas ($a = 0,5 \mu\text{m}$) durante a gelificação de um gel de Laponite ($T = 298 \text{ K}$) para diferentes tempos de agregação τ_w e os parâmetros p , κ e τ_c obtidos através de ajustes com o modelo KVMH (linhas pretas contínuas, eq. 2.31) em função de τ_w , respectivamente. A seta indica o aumento do tempo τ_w .

Capítulo 3

Microrreologia com micro-heterogeneidades - Processos não-Markovianos

3.1 Motivação

Embora o modelo KVMH desenvolvido anteriormente capture o comportamento do coeficiente de difusão $D(\tau)$ em decaimento de lei de potência para tempos longos e preveja distribuições de van Hove não-Gaussianas, ele não consegue descrever corretamente o regime subdifusivo comumente observado no MSD de partículas de prova em tempos curtos nesses sistemas, como soluções de filamentos de actina [14], géis de polímero Carbopol [78] e géis de poliacrilamida [50]. De fato, o modelo KVMH prevê que, em tempo curtos, o MSD se comporte como $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \propto \tau$. A Fig. 3.1 exibe um exemplo de MSD onde, em tempos curtos, as partículas difundem subdifusivamente com $\langle \Delta x^2 \rangle \propto \tau^{0.5}$. Conforme discutido em [13], onde uma abordagem de Langevin superamortecida generalizada é utilizada, o comportamento linear do tipo $\langle \Delta x^2 \rangle \propto \tau$ indica que a dinâmica das partículas de prova é governada por processos Markovianos. Em contraste, o comportamento subdifusivo observado na Fig. 3.1 sinaliza a presença de processos não-Markovianos na dinâmica estocástica dessas partículas. No capítulo anterior, simplificamos o modelo KVMH ao ignorar efeitos não-Markovianos, assumindo que a dinâmica das partículas obedece a uma equação de Langevin simples. Neste capítulo, ampliamos essa abordagem, formulando uma versão generalizada do modelo KVMH. Assumimos que a dinâmica das partículas de prova é regida por uma equação de Langevin generalizada (ou, em inglês, *generalized Langevin equation*, GLE), que incorpora efeitos de memória e descreve interações temporais mais complexas entre partículas e o material.

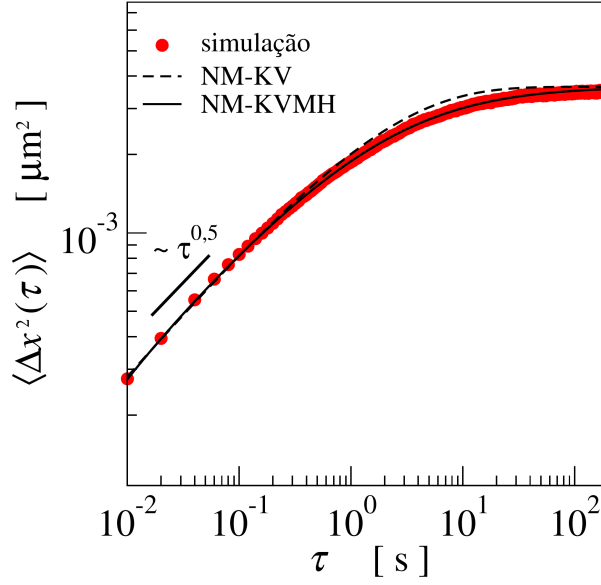


Figura 3.1: Comparação do MSD $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle$ obtido de dados de simulações estocásticas (denotados por círculos vermelhos preenchidos) e de resultados teóricos do modelo de Kelvin-Voigt não-Markoviano (NM-KV) e o modelo de Kelvin-Voigt com micro-heterogeneidades não-Markoviano (NM-KVMH) introduzido aqui.

3.2 Modelo de Kelvin-Voigt não-Markoviano (NMKV)

Considerando o movimento estocástico unidimensional ($d_e = 1$) de uma partícula browniana presa em um potencial harmônico, $U(x) = \kappa x^2/2$, a equação de Langevin generalizada (GLE) assume a forma [79]:

$$\frac{dp_x(\tau)}{d\tau} = -\kappa x - \int_{-\infty}^{\tau} \zeta(\tau - \tau') \frac{p_x(\tau')}{m} d\tau' + f_a(\tau), \quad (3.1)$$

onde m é a massa da partícula, p_x é a componente x do momento linear da partícula, k_B é a constante de Boltzmann e T é a temperatura. A função kernel de memória $\zeta(\tau - \tau')$ indica que a partícula está sujeita a um potencial não-Markoviano e descreve como estados passados influenciam a dinâmica futura. A força aleatória $f_a(\tau)$ possui média nula, $\langle f_a(\tau) \rangle = 0$, e está relacionada com a função kernel de memória através do teorema da flutuação-dissipação (FDT) [79]:

$$\langle f_a(\tau) f_a(\tau') \rangle_{\text{eq}} = k_B T \zeta(\tau - \tau'). \quad (3.2)$$

No caso de uma dinâmica Markoviana onde a resposta do meio é instantânea, como assumido na Eq. 2.12 da Seção 2.2.2 anterior, a função memória é dada por uma função delta, isto é, $\zeta(\tau - \tau') \propto \delta(\tau - \tau')$. A eliminação do termo inercial $dp_x(\tau)/d\tau$ da GLE, Eq. 3.1, não é tão direta quanto no caso da equação de Langevin usual, Eq. 2.12. Para

isso, tomemos a transformada de Fourier bilateral da GLE, Eq. 3.1:

$$-m\omega^2\hat{x}(\omega) = -\kappa\hat{x}(\omega) - i\omega\bar{\zeta}(\omega)\hat{x}(\omega) + \hat{f}_a(\omega), \quad (3.3)$$

onde $\hat{x}(\omega) \equiv \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau)e^{-i\omega\tau}d\tau$ é a transformada de Fourier bilateral do deslocamento da partícula de prova e $\bar{\zeta}(\omega)$ é a transformada de Fourier unilateral do kernel de memória. No domínio da frequência, a Eq. 3.2 fica [79]:

$$\langle \hat{f}_a(\omega)\hat{f}_a(\omega') \rangle_{\text{eq}} = 2\pi k_B T \delta(\omega + \omega') \hat{\zeta}(\omega), \quad (3.4)$$

onde a presença do termo $\delta(\omega + \omega')$ indica que f_a é um processo estacionário. Tomando o lado esquerdo da Eq. 3.3 igual a zero e isolando x , obtemos a GLE sem inércia no espaço de Fourier:

$$i\omega\hat{x}(\omega) = -\kappa\bar{\mu}(\omega)\hat{x}(\omega) + \hat{g}_a(\omega), \quad (3.5)$$

onde $\bar{\mu}(\omega)$ é a transformada de Fourier unilateral da função memória do movimento superamortecido, definida como [79]

$$\bar{\mu}(\omega) \equiv \frac{1}{\bar{\zeta}(\omega)}. \quad (3.6)$$

O termo $\hat{g}_a(\omega)$ em 3.5 é um ruído colorido definido como

$$\hat{g}_a(\omega) \equiv \bar{\mu}(\omega)\hat{f}_a(\omega), \quad (3.7)$$

e que satisfaz o teorema da flutuação-dissipação:

$$\langle \hat{g}_a(\omega)\hat{g}_a(\omega') \rangle_{\text{eq}} = 2\pi k_B T \delta(\omega + \omega') \hat{\mu}(\omega). \quad (3.8)$$

Tomando a transformada de Fourier inversa da Eq. 3.5, obtemos finalmente a GLE superamortecida no domínio do tempo:

$$\frac{dx(\tau)}{d\tau} = -\kappa \int_{-\infty}^{\tau} \mu(\tau - \tau')x(\tau')d\tau' + g_a(\tau), \quad (3.9)$$

onde

$$\langle g_a(\tau)g_a(\tau') \rangle_{\text{eq}} = k_B T \mu(\tau - \tau'). \quad (3.10)$$

Como mencionado em [13], com uma escolha apropriada de parâmetros associados à função memória $\mu(\tau - \tau')$, a solução da Eq. 3.9 produz um MSD da forma

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \frac{k_B T}{\kappa^*} \left\{ 1 - \exp \left[- \left(\frac{\tau}{\gamma^*} \right)^{n^*} \right] \right\}, \quad (3.11)$$

onde γ^* é um tempo característico e n^* é um expoente relacionado ao comportamento subdifusivo não-Markoviano que, como mencionado na Seção 2.3.1, pode eventualmente ser observado em tempos curtos na faixa $0,5 < n^* < 1$ em experimentos de microrreologia [14, 78, 50]. Justamente por levar em conta a não-Markovianidade dos processos difusivos, a Eq. 3.9 produz um MSD com um expoente n^* variável e que pode ser visto como um caso mais geral do MSD do modelo de KV discutido na Seção 2.2.2, Eq. 2.15, que é recuperado para $n^* = 1$. Importante ressaltar que devido à sua ampla adoção na literatura para descrever dados experimentais [43, 44, 45, 48], utilizaremos a Eq. 3.11 como comparação em relação ao modelo de Kelvin-Voigt não-Markoviano com micro-heterogeneidades (NM-KVMH) descrito na Seção seguinte. Adicionalmente, o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ pode ser avaliado através da derivada do MSD (ver, por ex., Eq. 2.31), e é dado por

$$D(\tau) = \frac{n^* k_B T}{\kappa^* (\gamma^*)^{n^*}} \tau^{n^*-1} \exp \left[- \left(\frac{\tau}{\gamma^*} \right)^{n^*} \right]. \quad (3.12)$$

Analogamente ao MSD, a expressão 3.12 pode ser vista como um caso mais geral do coeficiente de difusão do modelo KV discutido na Seção 2.2.2, Eq. 2.16, que é recuperado para $n^* = 1$. Como mencionado como motivação do capítulo anterior e na descrição do modelo KVMH na Seção 2.3, o decaimento exponencial em 3.12 e 2.16 tipicamente não é observado em experimentos de microrreologia [48, 49, 50], onde um decaimento em lei de potência, isto é, $D(\tau) \propto \tau^{-(1+\alpha n^*)}$, geralmente é observado e indica a presença de micro-heterogeneidades [13], com α sendo um expoente que fornece uma medida do decaimento.

3.3 Modelo de Kelvin-Voigt não-Markoviano com micro-heterogeneidades (NM-KVMH)

Seguindo a concepção do modelo KVMH introduzida na Seção 2.3, assumimos que o MSD (isto é, a média sobre trajetórias de partículas de prova que experimentam diferentes propriedades viscoelásticas devido às micro-heterogeneidades) pode ser avaliado como

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \int_0^\infty \langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi \rho(\xi) d\xi, \quad (3.13)$$

onde as propriedades microrreológicas localmente definidas de regiões mesoscópicas dentro do sistema são incorporadas no modelo através de uma distribuição gama [63], dada pela Eq. 2.19. Do ponto de vista teórico, assumimos que os efeitos não-Markovianos podem ser descritos por um MSD local $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi$, o qual pode ser expresso como uma série finita

de Prony [79] de $N_m + 1$ modos

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi = \frac{2k_B T}{\kappa} - \sum_{j=1}^{N_m+1} q_j \exp\left(-\frac{\tau}{\gamma_{j,\xi}}\right), \quad (3.14)$$

em que q_j e $\gamma_{j,\xi}$ são parâmetros que definem o MSD, e $\gamma_{j,\xi}$ são parâmetros que definem as propriedades microrreológicas locais em termos de um conjunto de parâmetros $\{\gamma_j\}$, isto é,

$$\gamma_{j,\xi} \equiv \frac{p}{\xi} \gamma_j. \quad (3.15)$$

Nota-se que a expressão 3.14 produz uma difusão normal (MSD linear) em tempos curtos ($\tau \ll \gamma_{j,\xi}$), dada por $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle_\xi \approx \sum_j (q_j / \gamma_{j,\xi}) \tau$. Consequentemente, no regime de tempos curtos, o coeficiente de difusão é aproximadamente constante e dado por $D_\xi = (1/2)(\sum_j q_j / \gamma_{j,\xi})$.

Inserindo a Eq. 3.14 na Eq. 3.13 e calculando a integral [69], obtemos uma expressão para o MSD para o modelo NM-KVMH

$$\langle \Delta x^2(\tau) \rangle = \frac{2k_B T}{\kappa} - \sum_{j=1}^{N_m+1} q_j \left(1 + \frac{\tau}{p\gamma_j}\right)^{-p}. \quad (3.16)$$

O coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ avaliado através da derivada do MSD (ver, por ex., Eq. 2.31) é dado por

$$D(\tau) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{N_m+1} \frac{q_j}{\gamma_j} \left(1 + \frac{\tau}{p\gamma_j}\right)^{-(1+p)}. \quad (3.17)$$

3.4 Simulações estocásticas

A fim de obter as equações estocásticas diferenciais (ou, do inglês, *stochastic differential equations*, SDEs) associadas ao modelo NM-KVMH, assumimos que o módulo de cisalhamento complexo do material em uma região mesoscópica é descrito em termos de uma série finita de N_m modos (termos) e um elemento puramente viscoso que leva em conta a presença de um solvente [79]

$$G_n^*(\omega) = i\omega\eta_0^{(n)} + \sum_{j=1}^{N_m} \frac{g_{j,n}\lambda_{j,n}i\omega}{1 + \lambda_{j,n}i\omega}, \quad (3.18)$$

onde N_m é o número de modos (termos) da série, $\eta_0^{(n)}$ é a viscosidade do elemento puramente viscoso, e $g_{j,n}$ e $\lambda_{j,n}$ são o módulo elástico e o tempo de relaxação do j -ésimo modo na n -ésima região, respectivamente. A partir do módulo de cisalhamento complexo $G_n^*(\omega)$, podemos obter a transformada de Fourier da função memória $\bar{\zeta}_n(\omega)$ através da

seguinte representação da Relação de Stokes generalizada (GSR) [79]

$$\bar{\zeta}_n(\omega) = \frac{6\pi G_n^*(\omega)a}{i\omega}, \quad (3.19)$$

onde a é o raio da partícula de prova. Vale ressaltar que a relação 3.19 assume que os efeitos da inércia do fluido são desprezíveis. Inserindo a Eq. 3.18 na GSR, Eq. 3.19, obtém-se:

$$\bar{\zeta}_n(\omega) = \zeta_0^{(n)} + \sum_{j=1}^{N_m} \frac{H_{j,n}\lambda_{j,n}}{1 + \lambda_{j,n}i\omega}, \quad (3.20)$$

onde $H_{j,n} = 6\pi a g_{j,n}$ e $\zeta_0^{(n)} = 6\pi a \eta_0^{(n)}$. Uma vez que $\bar{\zeta}_n(\omega) \equiv 1/\bar{\mu}_n(\omega)$, obtemos a transformada de Fourier da função memória para a GLE superamortecida, Eq. 3.5, e, tomando a transformada inversa do resultado, obtém-se finalmente [79]

$$\mu_n(\tau) = \mu_0^{(n)}\delta(\tau) - \sum_{j=1}^{N_m} c_{j,n} \exp(-\tau/\Lambda_{j,n}), \quad (3.21)$$

onde os parâmetros $\mu_0^{(n)}$, $c_{j,n}$ e $\Lambda_{j,n}$ podem ser obtidos a partir dos parâmetros $\zeta_0^{(n)}$, $H_{j,n}$ e $\lambda_{j,n}$ definidos para a função memória $\zeta_n(\tau)$, Eq. 3.20, através da metodologia descrita no Apêndice A.I. Nessa estrutura, a equação diferencial estocástica do deslocamento $x(\tau)$ da n -ésima partícula que sonda a n -ésima região mesoscópica dentro da amostra é dada por [79]

$$\begin{aligned} dx^{(n)}(\tau) = & - \left(\kappa \mu_0^{(n)} x^{(n)}(\tau) d\tau + \sum_{j=1}^{N_m} \frac{c_{j,n} Q_{x,j}^{(n)}}{\mu_0^{(n)}} \right) d\tau \\ & + \sqrt{2k_B T \left(\mu_0^{(n)} - \sum_{j=1}^{N_m} c_{j,n} \Lambda_{j,n} \right)} dW_{x,0}(\tau) + \sum_{j=1}^{N_m} \sqrt{2k_B T c_{j,n} \Lambda_{j,n}} dW_{x,j}(\tau), \end{aligned} \quad (3.22)$$

onde $Q_{x,j}$ são variáveis estocásticas auxiliares que mapeiam o sistema original não-Markoviano em um sistema Markoviano e obedecem a EDE abaixo [79]

$$dQ_{x,j}^{(n)}(\tau) = - \left(\kappa \mu_0^{(n)} x^{(n)}(\tau) + \frac{Q_{x,j}^{(n)}(\tau)}{\Lambda_{j,n}} \right) d\tau + \sqrt{\frac{2k_B T \mu_0^{2(n)}}{c_{j,n} \Lambda_{j,n}}} dW_{x,j}(\tau), \quad (j = 1, 2, \dots, N_m). \quad (3.23)$$

A escolha dos parâmetros da simulação foi realizada de forma que o MSD resultante em 3.11 comporte-se da forma $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \propto \tau^{0,5}$, isto é, com $n^* = 0,5$, em tempos curtos ($\tau \ll \tau^*$). Com base na Ref. [80], assumimos 8 modos ($N_m = 7$) para o MSD na Eq. 3.14 e os valores de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} dados na Tabela 3.1. Em seguida, obtivemos, para cada caminhante, os parâmetros $\gamma_{j,n}$ através da Eq. 3.15 utilizando esses valores de

referência. Por fim, através do procedimento descrito no Apêndice A.II, obtivemos, para cada caminhante, os parâmetros $\mu_0^{(n)}$, $c_{j,n}$ e $\Lambda_{j,n}$ que definem a função memória $\mu_n(\tau)$, Eq. 3.21.

j	$q_j^{\text{ref}} (\mu\text{m}^2)$	$\gamma_j^{\text{ref}} (\text{s})$	$c_j^{\text{ref}} (\text{kg}^{-1})$	$\Lambda_j^{\text{ref}} (\text{s})$
1	0,0001362999217608	12,92824	0,00254567214234844	10,7685962322
2	0,0005592407251536	5,25348	0,0196891753270592	3,36553596085
3	0,0007926638898024	2,15936	0,108434692727402	1,12993725205
4	0,0007372272522888	0,85266	0,619428342308303	0,37226046559
5	0,0005618961546408	0,31087	4,15439783260944	0,112543655
6	0,0003829638580992	0,10048	37,8758355208588	0,02888185614
7	0,0002428444829664	0,02694	1366,80028742428	0,00450386031
8	0,0002243656037952	0,00423		

Tabela 3.1: Parâmetros de referência utilizados nas simulações estocásticas, onde assumimos que o módulo de cisalhamento complexo, Eq. 3.18, é caracterizado por $N_m = 7$ modos. Os parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} caracterizam o MSD, Eq. 3.14, enquanto os parâmetros c_j^{ref} e Λ_j^{ref} caracterizam a função memória da GLE superamortecida, Eq. 3.21. Esses parâmetros fornecem $\mu_0^{\text{ref}} = (1/2k_B T)(\sum_j q_j^{\text{ref}}/\gamma_j^{\text{ref}}) = 8,3852 \text{ s}\cdot\text{kg}^{-1}$, com $T = 298 \text{ K}$.

A Fig. 3.2 mostra a distribuição dos parâmetros $\gamma_{j,n}$ (associados ao MSD, Eq. 3.14), $\Lambda_{j,n}$ (associados à função memória $\mu_n(\tau)$, Eq. 3.21) e do coeficiente de difusão dependente do tempo D_n em tempos curtos, $D_n = (1/2)(\sum_j q_j/\gamma_{j,n})$. Além de mostrar a distribuição dos parâmetros γ_j associados ao modelo NM-KVMH, esse resultado evidencia que a abordagem delineada para o modelo na Seção 3.3 pode ser pensada, de maneira equivalente, da perspectiva da heterogeneidade dos tempos de relaxação da função memória $\mu(\tau)$ e da difusividade D_n das partículas de prova.

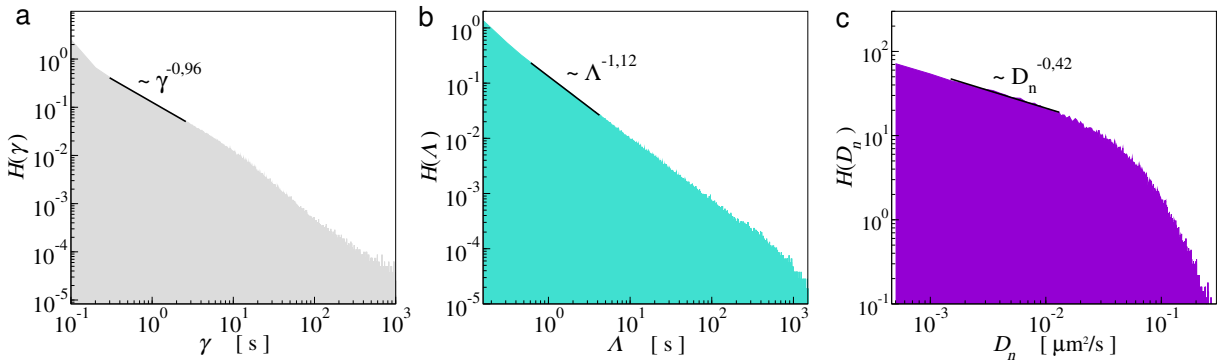


Figura 3.2: Distribuição de parâmetros associados ao modelo NM-KVMH, considerando $N_t = 10^5$ trajetórias e parâmetros da Tabela 3.1. (a): Distribuição de parâmetros $\gamma_{j,n}$, $H(\gamma_{j,n})$; (b): Distribuição de parâmetros $\Lambda_{j,n}$, $H(\Lambda_{j,n})$ e (c): Distribuição de coeficientes de difusão D_n para tempos $\tau \ll \gamma_{j,n}$, $H(D_n)$.

A Fig. 3.3 apresenta resultados obtidos a partir de simulações numéricas que, além de validar o algoritmo que acabamos de descrever, demonstram os resultados teóricos

obtidos a partir do modelo NM-KVMH, ilustrando suas principais diferenças em relação ao modelo NM-KV. A Fig. 3.3(a) mostra os MSDs obtidos para os modelos NM-KV e NM-KVMH, dados pelas Eqs. 3.11 e 3.16, respectivamente. Assim, os dois modelos apresentam os mesmos comportamentos assintóticos para tempos curtos e longos, onde observamos um comportamento subdifusivo, $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \propto \tau^{0,5}$, e um platô $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \approx k_B T / \kappa$, respectivamente. A Fig. 3.3(b) apresenta o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau) = \langle \Delta x^2 \rangle p(\tau) / 2\tau$, onde $p(\tau) = d \ln \langle \Delta x^2 \rangle / d \ln \tau$ é o expoente efetivo do MSD. Nota-se que o modelo NM-KV mostra um decaimento exponencial, enquanto o modelo NM-KVMH exibe um decaimento em lei de potência, $D(\tau) \propto \tau^{-1,7}$. Este comportamento em lei de potência está em concordância com o valor analítico $D(\tau) \propto \tau^{-(1+\alpha n^*)} = \tau^{-1,7}$, com $n^* = 0,5$ e $\alpha = 2p = 1,4$, obtido em [13]. Vale dizer que as constantes κ^* da Eq. 3.11 e κ da Eq. 3.16 se relacionam como $\kappa = 2\kappa^*$.

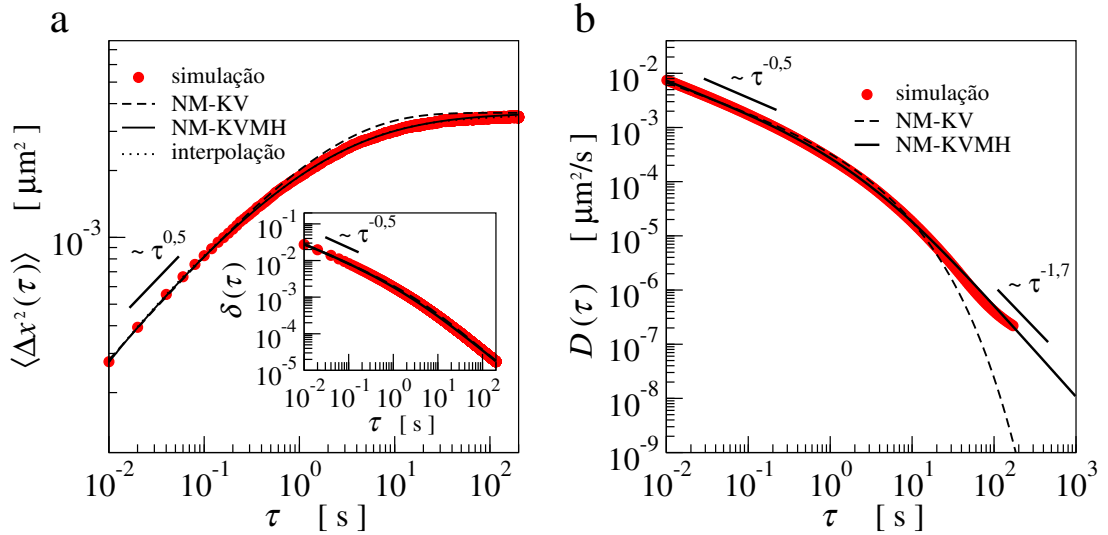


Figura 3.3: Resultados numéricos e teóricos obtidos para os modelos NM-KV e NM-KVMH. (a): Deslocamento quadrático médio $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle$. Interno: Razão $\delta(\tau) = \langle \Delta x^2(\tau) \rangle / \tau$. (b): Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$. Resultados obtidos de simulação (círculos vermelhos) e as curvas obtidas do modelo NM-KV, Eq. 3.11 e 3.12 com $T = 298$ K, $\kappa^* = 1,130$ pN/ μm , $\tau^* = 1,550$ s e $n^* = 0,5$ (linha preta tracejada), e do modelo NM-KVMH, isto é, Eqs. 3.16 e 3.17, com o mesmo T , $\kappa = 2,261$ pN/ μm e parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} da Tabela 3.1, com $p = 0,7$ (linha preta contínua). Resultados numéricos foram obtidos com $N_t = 10^5$ trajetórias e $\Delta\tau = 2 \cdot 10^{-5}$ s.

Na Fig. 3.4 mostramos o módulo de armazenamento $G'(\omega)$ e o módulo de perda $G''(\omega)$ obtido do MSD exibido na Fig. 3.3(a) através da metodologia descrita na Seção 2.2.1. O resultado do modelo NM-KVMH demonstra que a presença das micro-heterogeneidades causa um efeito de suavização no módulo $G'(\omega)$ em tempos τ intermediários e, além disso, não afeta o valor do platô $G'(\omega_0) = \kappa / 6\pi a$ em baixas frequências, onde $\omega_0 \ll (\gamma^*)^{-1}$. Por outro lado, o módulo de perda $G''(\omega)$ é razoavelmente alterado na presença de micro-heterogeneidades em baixas frequências, visto que no modelo NM-KV têm-se $G''(\omega) \propto \omega^{0,96}$ e no modelo NM-KVMH têm-se $G''(\omega) \propto \omega^{0,80}$ (exibido no gráfico).

Em altas frequências, e para os dois modelos, ambos os módulos $G'(\omega)$ e $G''(\omega)$ exibem um crescimento em lei de potência com $\omega^{0,5}$.

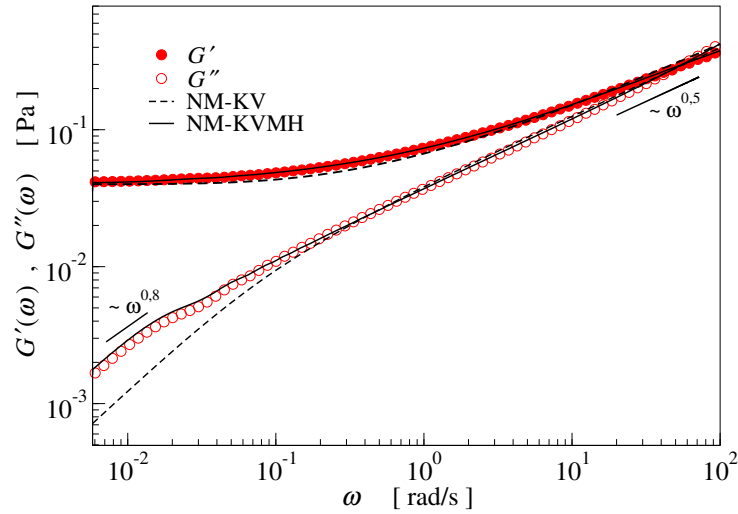


Figura 3.4: Módulo de armazenamento $G'(\omega)$ (círculos preenchidos) e módulo de perda $G''(\omega)$ (círculos vazios) obtidos do $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle$ via Eq. 2.8 e utilizando o método numérico descrito em [60] (Eq. 2.10). Linhas pretas tracejadas denotam o resultado teórico obtido do modelo NM-KV, Eq. 3.11 com $T = 298$ K, $\kappa^* = 1,130$ pN/ μ m, $\tau^* = 1,550$ s e $n^* = 0,5$, enquanto linhas pretas contínuas denotam o resultado teórico obtido do modelo NM-KVMH, Eq. 3.16 com o mesmo T , $\kappa = 2,261$ pN/ μ m, $a = 3$ μ m e parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} da Tabela 3.1, com $p = 0,7$.

Na Fig. 3.5(a)-(h) mostramos as distribuições de van Hove $f(x, \tau)$ obtidas numericamente das simulações em diferentes tempos τ , juntamente com distribuições Gaussianas (linhas tracejadas). A fim de mensurar o desvio das distribuições numericamente obtidas de distribuições Gaussianas, na Fig. 3.5(i) exibimos o excesso de curtose S_k em função do tempo τ , como definido na Eq. 2.50. Da mesma maneira como observado no modelo KVMH na Seção 2.3.3, o excesso de curtose obtido aqui é não-nulo para tempos curtos, evidenciando a não-Gaussianidade das distribuições de van Hove nessa escala de tempo, e aproxima-se de zero em tempos longos. Desta maneira, assim como observado no modelo KVMH, este resultado é um indicativo de que as micro-heterogeneidades são responsáveis pelas distribuições não-Gaussianas observadas experimentalmente [18, 19, 51].

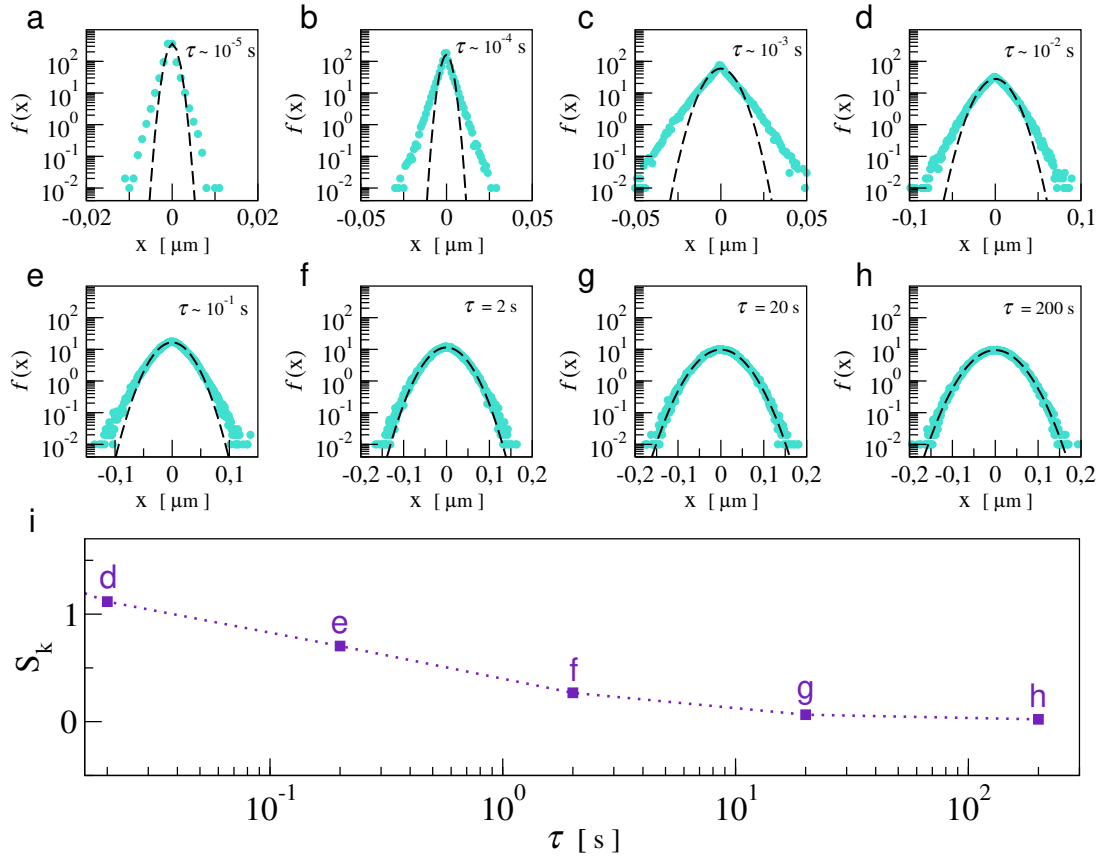


Figura 3.5: (a)-(h): Distribuições de van Hove $f(x, \tau)$ para diferentes tempos τ obtidos para o modelo NM-KVMH. Círculos preenchidos correspondem a histogramas avaliados de $N_t = 10^5$ trajetórias obtidas de simulações de dinâmica Browniana em uma dimensão ($d_e = 1$) como descrito na Seção 3.4, com $T = 298$ K, $\kappa = 2,261$ pN/ μm , $\Delta\tau = 2.10^{-5}$ s e parâmetros de referência q_j^{ref} e γ_j^{ref} da Tabela 3.1. Linhas pretas tracejadas correspondem a distribuições Gaussianas, Eq. 2.41; (i): Excesso de curtose S_k , dado pela Eq. 2.50.

Capítulo 4

Considerações finais sobre a Parte II

Neste trabalho, desenvolvemos uma abordagem teórica baseada em distribuições de propriedades reológicas que leva em conta as heterogeneidades dos materiais viscoelásticos. É interessante notar que nossa abordagem introduz heterogeneidade de maneira natural no contexto da microrreologia, onde a média sobre as várias regiões mesoscópicas realizada teoricamente aqui é equivalente à técnica experimental de rastreamento de partículas múltiplas [81].

Como mencionado no final da Seção 2.3.1, a escolha da distribuição gama $\rho(\xi)$ (Eq. 2.19) foi fundamentada com base em diversas observações provenientes de estudos anteriores. Em [46, 64, 65], os autores identificaram uma relação direta entre as constantes elásticas efetivas e o tamanho dos aglomerados de partículas de determinado tamanho. Além disso, em [82], distribuições de tamanhos de agregados de amiloides foram bem ajustadas por distribuições gama. Além da relação com os tamanhos dos aglomerados, as distribuições gama são corroboradas teoricamente de equações cinéticas [65] que podem ser relacionadas às distribuições de tempos de relaxação $H(\lambda)$ observadas experimentalmente na espectroscopia mecânica [66]. Por fim, resultados de redes desordenadas geradas numericamente sugerem que suas propriedades mecânicas também podem ser descritas por distribuições gama [67, 68].

Através de simulações estocásticas Markovianas, conseguimos corroborar nossos resultados teóricos do modelo KVMH (Fig. 2.3 e Fig. 2.4), que incluem expressões analíticas exatas para o MSD, Eq. 2.30, e o coeficiente de difusão, Eq. 2.31, além de uma expressão aproximada em tempos curtos para as distribuições de Van Hove, Eq. 2.40. Apesar da simplificação em ignorar efeitos não-Markovianos, o modelo KVMH mostrou-se capaz de descrever dados experimentais de microrreologia de géis (MSD, coeficiente de difusão e módulos de cisalhamento), incluindo géis de poli(acrilamida), Figs. 2.6 e 2.5, e Laponite, Fig. 2.7. Em especial, na Fig. 2.7 fomos capazes de acompanhar o processo de formação de um gel de Laponite e caracterizar o grau de sua heterogeneidade através da análise dos parâmetros κ , p e τ_c associados ao modelo KVMH. Nossos achados numéricos e analíticos, na Fig. 2.4 em particular, indicam uma relação direta entre a heterogeneidade

das propriedades reológicas locais e a natureza não-Gaussiana das distribuições observadas em experimentos [18, 19, 51, 20].

Adicionalmente, ao incorporar efeitos não-Markovianos na dinâmica estocástica através de uma equação de Langevin generalizada (Eq. 3.1), ampliamos a aplicabilidade do modelo KVMH a dados de microrrelogia onde se observa um regime inicialmente subdifusivo, i.e., $\langle \Delta x^2(\tau) \rangle \propto \tau^\alpha$ com $\alpha < 1$, como observado em [14, 78, 50]. Através de simulações estocásticas não-Markovianas, conseguimos corroborar nossos resultados teóricos do modelo (exibido na Fig. 3.3), que incluem expressões analíticas exatas para o MSD, Eq. 3.16, e o coeficiente de difusão, Eq. 3.17. Além disso, os resultados teóricos e numéricos supracitados obtidos aqui corroboram a expressão para o MSD obtida por L. G. Rizzi (ver Eq. (34) em [13] e também Eq. (5) em [83]), onde o autor também desenvolve um modelo que leva em consideração processos não-Markovianos e heterogeneidades. Nesta tese, porém, fomos capazes de ir além e avaliar as distribuições de van Hove, as quais são não-Gaussianas. Por fim, as distribuições de van Hove obtidas numericamente através do modelo NM-KVMH, vistas na Fig. 3.5, reforçam a percepção observada em trabalhos anteriores [3, 52, 53, 18, 20, 21, 23] de que existe uma relação direta entre a heterogeneidade das propriedades reológicas locais e a natureza não-Gaussiana das distribuições.

Embora neste trabalho não tenhamos conseguido derivar expressões analíticas exatas para os módulos de cisalhamento $G'(\omega)$ e $G''(\omega)$, pode-se derivar expressões aproximadas considerando uma expansão local para a compliância $J(\tau)$ (ver Eq. (42) e Eq. (43) da Ref. [13]). Essas expressões podem ser usadas por reólogos experimentais para fornecer estimativas para o expoente p , que caracteriza a estrutura heterogênea do gel. Uma estimativa para p também pode ser obtida a partir de experimentos de microrrelogia por meio de ajustes com o coeficiente de difusão $D(\tau)$ obtido para o modelo KVMH, Eq. 2.31, e para o modelo NM-KVMH, Eq. 3.17.

Parte III

Motilidade celular

Capítulo 5

Motilidade celular com variabilidade

Publicação relacionada:

Time-correlated forces and biological variability in cell motility [84]

T. N. Azevedo, L. G. Rizzi

Physica A **604**, 127909 (2022)

5.1 Motivação

Em geral, a dinâmica estocástica do movimento celular apresenta propriedades que diferem do comportamento típico de difusão normal, que é frequentemente caracterizado por um deslocamento quadrático médio dado por

$$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle \propto \tau^\alpha, \quad (5.1)$$

onde o expoente α indica se o movimento do tipo difusivo é anômalo (i.e., quando $\alpha \neq 1$) ou não [85]. Como ilustrado na Fig. 5.1, os dados experimentais extraídos da Ref. [86] obtidos do movimento de células isoladas (i.e., sem processos de sinalização externos) mostram um caso onde a motilidade da célula pode ser caracterizada por um comportamento superdifusivo em tempos curtos (com $\alpha > 1$) e por um regime de difusão normal (com $\alpha \approx 1$) em tempos posteriores. Embora vários modelos tenham sido propostos para descrever os diferentes regimes difusivos observados na motilidade celular [87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95], o modelo de caminhada aleatória persistente (ou, do inglês, *persistent random walk*, PRW) é um dos mais populares para descrever dados experimentais (veja, por exemplo, Refs. [86, 31, 32]). Além de sua simplicidade, esse modelo pode ser usado para descrever os dados experimentais obtidos para certas linhagens celulares, conforme exemplificado pelo MSD exibido na Fig. 5.1. No entanto, um olhar mais atento às distribuições de deslocamentos e velocidades observadas experimentalmente (veja, por exemplo, [94, 96, 33, 34]) revela que elas podem apresentar caudas não-Gaussianas que não podem ser satisfatoriamente descritas pelo modelo PRW usual.

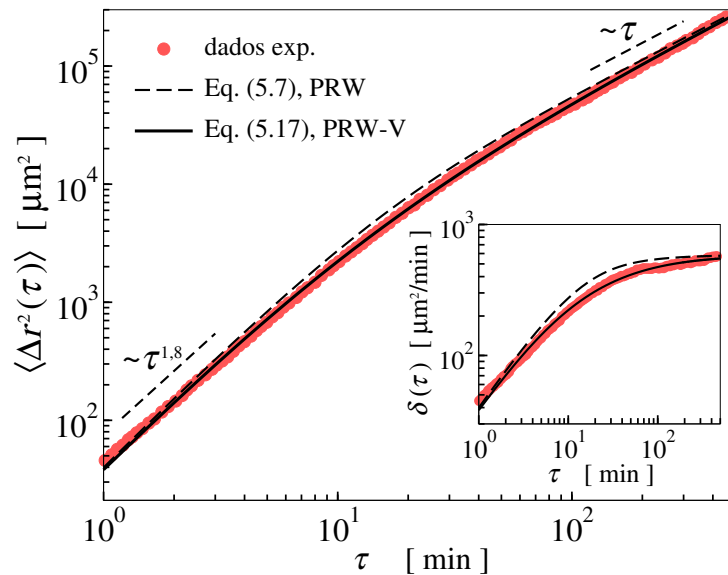


Figura 5.1: Painel principal: Dados experimentais de MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ (círculos vermelhos) extraídos da Ref. [86] e resultados teóricos obtidos pelo modelo PRW (linha tracejada), Eq. 5.7, e modelo PRW com variabilidade (linha contínua), Eq. 5.17. As linhas tracejadas curtas evidenciam o comportamento balístico em tempos curtos e o regime de difusão normal em tempos longos. Painel interno: Razão $\delta(\tau) = \langle \Delta r^2(\tau) \rangle / \tau$. Em ambos os modelos tomamos $v_0 = 4,57 \mu\text{m}/\text{min}$ e $\tau_p = 7 \text{ min}$.

Adicionalmente, há evidências experimentais recentes [26, 31, 35] sugerindo que uma possível fonte da não-Gaussianidade das distribuições pode ser as heterogeneidades inerentes dos processos intracelulares que estão presentes mesmo na ausência de sinais externos. De fato, a Ref. [97] introduziu uma engenhosa metodologia numérica baseada em superestatísticas [98, 53], que indica que também é possível obter distribuições não-Gaussianas a partir de caminhadas aleatórias temporalmente heterogêneas.

Aqui, exploramos uma generalização do modelo PRW que incorpora a variabilidade célula a célula, considerando que os tempos de persistência λ dos processos internos que ocorrem em cada célula são distribuídos de acordo com uma distribuição $\rho(\lambda)$, e mostramos como isso também pode alterar as distribuições de distâncias e velocidades. Além disso, realizamos simulações estocásticas para validar o modelo. O artigo correspondente ao trabalho apresentado neste capítulo já foi publicado e pode ser conferido em [84].

5.2 Metodologia

Antes de introduzir nosso modelo, apresentamos alguns dos aspectos teóricos relacionados aos processos estocásticos que caracterizam o modelo PRW, assim como a metodologia numérica que pode ser utilizada para obter sua dinâmica não-Markoviana.

5.2.1 Modelo de caminhada aleatória persistente (PRW)

Assumamos que o movimento celular possa ser descrito por uma equação do tipo Langevin superamortecida da seguinte maneira:

$$\gamma \frac{d\vec{r}}{dt} = \vec{f}_s, \quad (5.2)$$

onde γ ¹ é um coeficiente efetivo de adesão (ou fricção) entre a célula e o substrato e \vec{f}_s é uma força estocástica interna à célula [99]. Além disso, consideremos que a velocidade $\vec{v} = \gamma^{-1} \vec{f}$ da célula possui as seguintes propriedades estatísticas:

$$\langle \vec{v} \rangle = \vec{0} \text{ } \mu\text{m}/\text{min}, \quad (5.3)$$

$$\langle \vec{v}(t) \cdot \vec{v}(t') \rangle = d_e v_0^2 A(t - t'), \quad (5.4)$$

onde $v_0 \equiv f_s/\gamma$ é o parâmetro de autocorrelação de velocidade, d_e é a dimensão espacial do substrato e $A(t - t')$ é uma função de autocorrelação genérica que pode ser escrita da forma

$$A(\tau) = \int_0^\infty p(\lambda) e^{-\tau/\lambda} d\lambda, \quad (5.5)$$

onde $\tau = t - t'$ e $p(\lambda)$ é a distribuição de tempos de persistência λ .

Para chegarmos ao modelo PRW, consideramos que há um único tempo de persistência τ_p comum à todas as células. Assim, tomando $p(\lambda) = \delta(\lambda - \tau_p)$, a Eq. 5.5 resulta em $A(\tau) = e^{-\tau/\tau_p}$, que leva, por meio da Eq. 5.4, à uma função de autocorrelação exponencial $\langle \vec{v}(\tau) \cdot \vec{v}(0) \rangle = d_e v_0^2 e^{-\tau/\tau_p}$. Da função de autocorrelação de velocidades, podemos obter o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ e o MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ [100]:

$$D(\tau) = d_e^{-1} \int_0^\tau \langle \vec{v}(t') \cdot \vec{v}(0) \rangle dt' = v_0^2 \tau_p \left[1 - \exp\left(-\frac{\tau}{\tau_p}\right) \right]. \quad (5.6)$$

$$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = (2d_e) \int_0^\tau D(t') dt' = 2d_e v_0^2 \tau_p [\tau - \tau_p(1 - e^{-\tau/\tau_p})]. \quad (5.7)$$

Agora, expandindo o termo exponencial na Eq. 5.7 até segunda ordem, obtemos o comportamento à tempos curtos ($\tau \ll \tau_p$) do MSD, que produz $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle \approx d_e v_0^2 \tau^2$ (regime balístico). Em tempos longos ($\tau \gg \tau_p$) obtemos um regime de difusão normal, dado por $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle \approx 2d_e v_0^2 \tau_p (\tau - \tau_p)$. Nota-se que, embora esses limites sejam os mesmos que podem ser observados para o MSD obtido experimentalmente apresentado na Fig. 5.1, a expressão 5.7 não se ajusta muito bem aos dados. Também nota-se que o MSD obtido do modelo desenvolvido neste trabalho, o modelo PRW-V, descreve melhor os mesmos dados

¹Essa grandeza não deve ser confundida com os tempos γ_j que definem o MSD na Eq. 3.14 do capítulo anterior.

experimentais.

Uma melhor comparação entre os dados experimentais e os resultados obtidos através do modelo PRW pode ser feita observando-se a distribuição de posições $p(x)$. Considerando que os processos estocásticos definidos pela Eq. 5.2, no caso do modelo PRW, são processos Gaussianos, temos que

$$p(x) = \left(\frac{1}{2\pi\langle\Delta x^2(\tau)\rangle} \right)^{1/2} \exp \left[-\frac{x^2}{2\langle\Delta x^2(\tau)\rangle} \right], \quad (5.8)$$

onde $\langle\Delta x^2(\tau)\rangle = d_e^{-1}\langle\Delta r^2(\tau)\rangle$, com o MSD dado pela Eq. 5.7. No caso de uma caminhada aleatória isotrópica, a distribuição $p(y)$ para a componente y do movimento possui a mesma estrutura funcional acima, com $\langle\Delta y^2(\tau)\rangle = d_e^{-1}\langle\Delta r^2(\tau)\rangle$.

5.2.2 Simulações estocásticas

Para simular o movimento celular e obter a posição $\vec{r}(t_k)$ da célula em um tempo t_k , consideramos a equação de movimento 5.2 discretizada pela aproximação de Euler:

$$\vec{r}(t_{k+1}) = \vec{r}(t_k) + (\vec{f}_s/\gamma)\Delta t, \quad (5.9)$$

onde $t_{k+1} = t_k + \Delta t$ com $t_0 = 0$ min. Com o movimento das células restrito a um substrato bidimensional ($d_e = 2$), a implementação do algoritmo fica [62]:

$$\vec{r}(t_{k+1}) = \vec{r}(t_k) + \sqrt{v_0^2\Delta t}[\xi_x(t_k)\hat{x} + \xi_y(t_k)\hat{y}], \quad (5.10)$$

onde $\xi_x(t_k)$ e $\xi_y(t_k)$ denotam variáveis aleatórias Gaussianas independentes entre si com média zero e variância igual a um. Para produzir uma caminhada aleatória não-markoviana, consideramos que as variáveis aleatórias definidas acima são geradas pelo seguinte esquema recursivo [101]:

$$\xi_i(t_{k+1}) = \Lambda\xi_i(t_k) + \sqrt{1 - \Lambda^2}\xi'_i(t_k), \quad (5.11)$$

onde $0 < \Lambda < 1$ e $\xi'_i(t_k)$ é uma variável aleatória Gaussiana com média zero e variância igual a um, com $\xi'_i(t_0) = \xi_i(t_0)$. Esta metodologia leva, assim como no modelo PRW, à uma função de autocorrelação $A(t_k) = \langle\vec{\xi}(t_k) \cdot \vec{\xi}(0)\rangle \approx e^{-t_k/\tau_p}$, com o tempo de persistência τ_p sendo calculado através da relação [101]

$$\tau_p = -\frac{1}{\ln \Lambda}. \quad (5.12)$$

Tal como no modelo PRW, apesar dos processos estocásticos gerados por esta metodologia serem não-markovianos, eles ainda são processos Gaussianos com média nula. Assim, as distribuições $p(x)$ são dadas pela Eq. 5.8 em qualquer tempo τ . Na Fig. 5.2(a)-(c) mostramos uma comparação entre o MSD obtido pelo procedimento numérico descrito

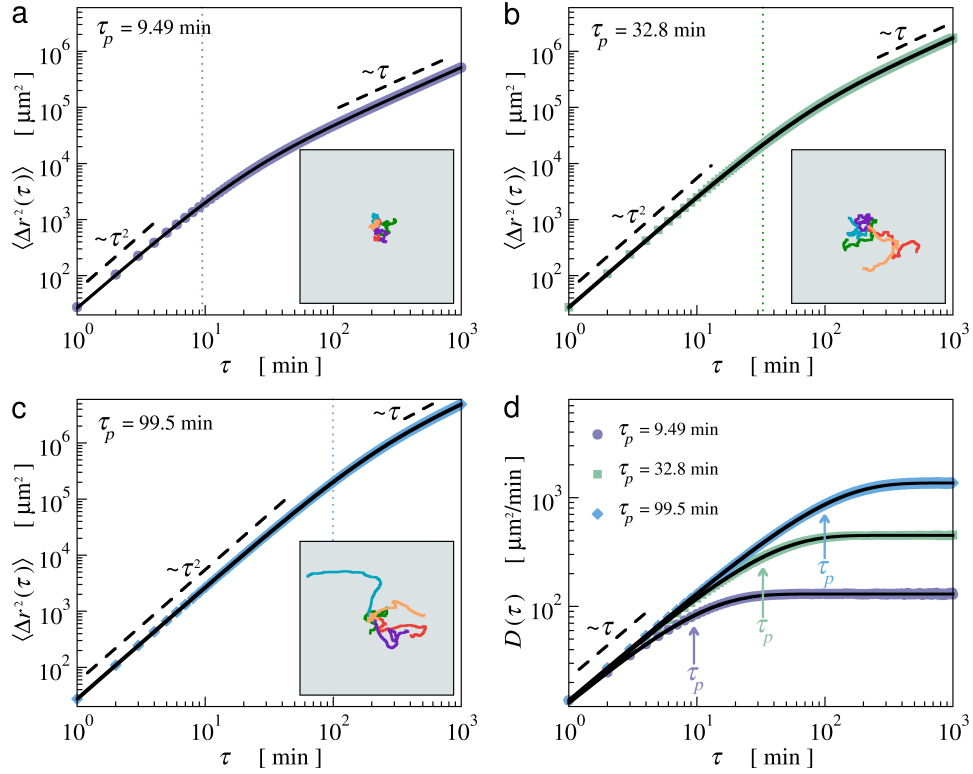


Figura 5.2: (a)-(c) Deslocamento quadrático médio (MSD) obtido numericamente através de simulações estocásticas não-markovianas (símbolos preenchidos) e analiticamente como esperado do modelo PRW, Eq. 5.7 (linhas pretas contínuas), para diferentes tempos de autocorrelação τ_p : (a) $\tau_p = 9,49$ min ($\Lambda = 0,9$), (b) $\tau_p = 32,8$ min ($\Lambda = 0,97$) e (c) $\tau_p = 99,5$ min ($\Lambda = 0,99$); (d) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ para os três diferentes casos, onde o resultado analítico é dado pela Eq. 5.6. Nas simulações foram tomados $v_0 = 3,7 \mu\text{m}/\text{min}$, $\Delta t = 1$ min e $N = 10^6$ trajetórias. As linhas tracejadas curtas evidenciam o comportamento balístico a tempos curtos e o regime de difusão normal a tempos longos. Painéis internos: Algumas trajetórias bidimensionais obtidas das simulações.

acima e o MSD esperado do modelo PRW para diferentes tempos de persistência τ_p . Os painéis internos evidenciam o efeito do tempo de autocorrelação τ_p nas trajetórias das células, que se tornam mais localizadas (espalhadas) para menores (maiores) valores de τ_p . Uma análise do coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$, definido como

$$D(\tau) = \frac{1}{2d_e} \frac{d\langle \Delta r^2(\tau) \rangle}{d\tau}, \quad (5.13)$$

provê uma avaliação melhor do comportamento difusivo das células. Na Fig. 5.2(d) observamos claramente a distinção entre o regime superdifusivo, onde $D(\tau) \approx v_0^2 \tau$ com $\tau \ll \tau_p$, e o regime de difusão normal, com $D(\tau) \approx v_0^2 \tau_p$ e $\tau \gg \tau_p$.

5.3 Modelo PRW com variabilidade (PRW-V)

Para introduzir nosso modelo que incorpora a variabilidade célula a célula, consideramos que os tempos de persistência λ seguem uma distribuição gama inversa generalizada [63]:

$$p(\lambda) = \frac{1}{\tau_p \Gamma(b)} \left(\frac{\tau_p}{\lambda} \right)^{b+1} \exp\left(-\frac{\tau_p}{\lambda}\right), \quad (5.14)$$

onde $\Gamma(b)$ é a função gama usual. Esta distribuição é escolhida de modo a descrever dados experimentais, como a distribuição de tempos de espera [35]. A fim de realizar o cálculo de $A(\tau)$ na Eq. 5.5, realizamos a mudança de variáveis $\theta = \tau_p/\lambda$, obtendo uma distribuição gama simples $p(\theta) = \theta^{b-1} e^{-\theta} / \Gamma(b)$ e $e^{-\tau/\lambda} = e^{-\theta(\tau/\tau_p)}$. Com estas expressões, avaliamos a função de autocorrelação na Eq. 5.5 como $A(\tau) = [1 + (\tau/\tau_p)]^{-b}$ e o tempo de persistência médio $\bar{\lambda} = \tau_p/(b-1)$. Com a intenção de obtermos $\bar{\lambda} = \tau_p$, consideramos $b = 2$. Assim, a Eq. 5.4 fornece

$$\langle \vec{v}(\tau) \cdot \vec{v}(0) \rangle = d_e v_0^2 \left[1 + \left(\frac{\tau}{\tau_p} \right) \right]^{-2}. \quad (5.15)$$

Procedendo da mesma maneira como foi feito na seção 5.2.1, obtemos o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$ e o MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ para o modelo PRW-V:

$$D(\tau) = v_0^2 \tau_p \left\{ 1 - \left[1 + \left(\frac{\tau}{\tau_p} \right) \right]^{-1} \right\}, \quad (5.16)$$

$$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = 2d_e v_0^2 \tau_p \left\{ \tau - \tau_p \ln \left[1 + \left(\frac{\tau}{\tau_p} \right) \right] \right\}. \quad (5.17)$$

Analisando o comportamento de $D(\tau)$ a tempos curtos e longos na Eq. 5.16, obtemos resultados muito similares aos obtidos do modelo PRW na seção 5.2.1, isto é, $D(\tau) \approx v_0^2 \tau$ para $\tau \ll \tau_p$ e $D(\tau) \approx v_0^2 \tau_p$ para $\tau \gg \tau_p$. No caso do MSD, a similaridade com o modelo PRW se dá apenas a tempos curtos (onde $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle \approx d_e v_0^2 \tau^2$), uma vez que o logaritmo na Eq. 5.17 induz a um comportamento diferente a tempos longos.

Os resultados numéricos e teóricos para o modelo PRW-V apresentados na Fig. 5.3 mostram uma comparação entre o modelo PRW-V descrito nesta seção e o modelo PRW. As simulações estocásticas foram realizadas seguindo a metodologia descrita na seção 5.2.2, onde cada trajetória foi obtida considerando-se um valor específico de Λ na Eq. 5.12 e que os tempos de persistência $\lambda = -1/\ln \Lambda$ seguem a distribuição 5.14 com $b = 2$ e $\bar{\lambda} = \tau_p = 9,49$ min (Fig. 5.3(a)). Podemos notar a similaridade entre o MSD apresentado na Fig. 5.3(c) e os dados experimentais mostrados na Fig. 5.1. Na Fig. 5.3(b), onde mostramos o coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$, fica mais nítida a diferença entre o modelo PRW e o PRW-V e a melhor adequação do último em

descrever os resultados numéricos.

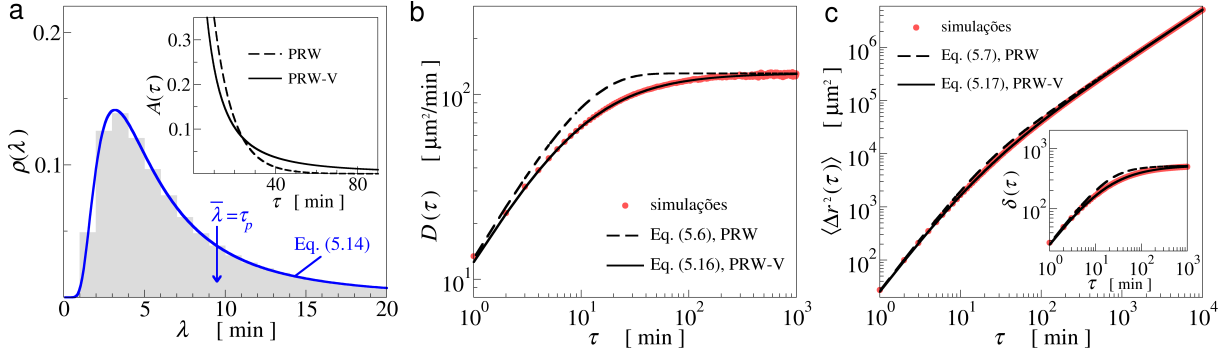


Figura 5.3: Resultados numéricos e teóricos para o modelo PRW-V, onde os tempos de persistência λ seguem a distribuição em 5.14, com $b = 2$, $\bar{\lambda} = \tau_p = 9,49$ min, $v_0 = 3,7$ $\mu\text{m}/\text{min}$, $\Delta t = 1$ min e $N = 10^6$ trajetórias. (a) Histograma obtido numericamente (barras cinzas) e distribuição analítica $\rho(\lambda)$ esperada da Eq. 5.14 (linha azul contínua). Painel interno: Comparação entre as funções de autocorrelação $A(\tau)$ obtidas dos modelos PRW e PRW-V; (b) Coeficiente de difusão dependente do tempo $D(\tau)$; (c) Deslocamento quadrático médio $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$. Painel interno: Razão $\delta(\tau) = \langle \Delta r^2(\tau) \rangle / \tau$.

Os efeitos da variabilidade das células e as diferenças entre o modelo PRW usual e o modelo PRW-V podem ser melhor apreciados observando-se as distribuições de posições e de velocidades. Com a velocidade das células definida como $\vec{v}_\tau = [\vec{r}(\tau + t_0) - \vec{r}(t_0)] / \tau = \vec{r}(\tau) / \tau$, têm-se que, se os processos estocásticos responsáveis pelo movimento celular são processos Gaussianos (e portanto as componentes de \vec{r} seguem a distribuição dada na Eq. 5.8), as componentes v_x de \vec{v} obedecem a uma distribuição Gaussiana. Deste modo, para o modelo PRW, temos que

$$p(v_x) = \left(\frac{1}{2\pi \langle \Delta v_x^2(\tau) \rangle} \right)^{1/2} \exp \left[-\frac{v_x^2}{2 \langle \Delta v_x^2(\tau) \rangle} \right], \quad (5.18)$$

onde $\langle \Delta v_x^2(\tau) \rangle = \langle \Delta x^2(\tau) \rangle / \tau^2$. Para o modelo PRW-V, obteremos expressões aproximadas para $p(x)$ e $p(v_x)$ da seguinte maneira: Consideremos que as distribuições 5.8 e 5.18 do modelo PRW são distribuições de probabilidade condicional, isto é, $p(z|\lambda)$ (onde z denota a componente de posição x ou de velocidade v_x). Isto pois a variância $\langle \Delta z_\lambda^2(\tau) \rangle$ destas distribuições possui uma dependência com o tempo de persistência λ . Desta forma, podemos obter as distribuições para o modelo PRW-V através de $p(z) = \int_0^\infty p(z|\lambda) \rho(\lambda) d\lambda$. Porém, as expressões exatas para a variância $\langle \Delta z_\lambda^2(\tau) \rangle$ (seja de posição ou de velocidade) levam a funções que não são facilmente marginalizáveis [102]. Considerando $\theta = \tau_p / \lambda$, podemos aproximar as variâncias a tempos longos ($\tau \gg \tau_p$) por $\langle \Delta z_\theta^2(\tau) \rangle \approx \sigma_z^2 / \theta$, onde $\sigma_x^2 \approx 2v_0^2 \tau_p \tau$ e $\sigma_{v_x}^2 = \sigma_x^2 / \tau^2 \approx 2v_0^2 \tau_p / \tau$. Assim, encontramos que, a tempos longos,

$$p(z) = \int_0^\infty p(z|\theta) \rho(\theta) d\theta \approx \frac{3}{4\sqrt{2}\sigma_z^2} \left(1 + \frac{z^2}{2\sigma_z^2} \right)^{-5/2}, \quad (5.19)$$

onde z denota a componente de posição x ou de velocidade v_x . Na Fig. 5.4(a)-(h) podemos observar o desvio em relação as distribuições Gaussianas em 5.8 e 5.18 do modelo PRW (linhas pretas tracejadas) dos histogramas obtidos dos dados numéricos das simulações do modelo PRW-V (símbolos preenchidos). Na mesma figura nota-se o bom ajuste das distribuições do modelo PRW-V em Eq. 5.19 a tempos longos (linhas pretas contínuas), onde consideramos $v_0 = 3,7 \mu\text{m}/\text{min}$, $\tau_p = 9,49 \text{ min}$ e $\tau = 2000 \text{ min}$. Observemos que a

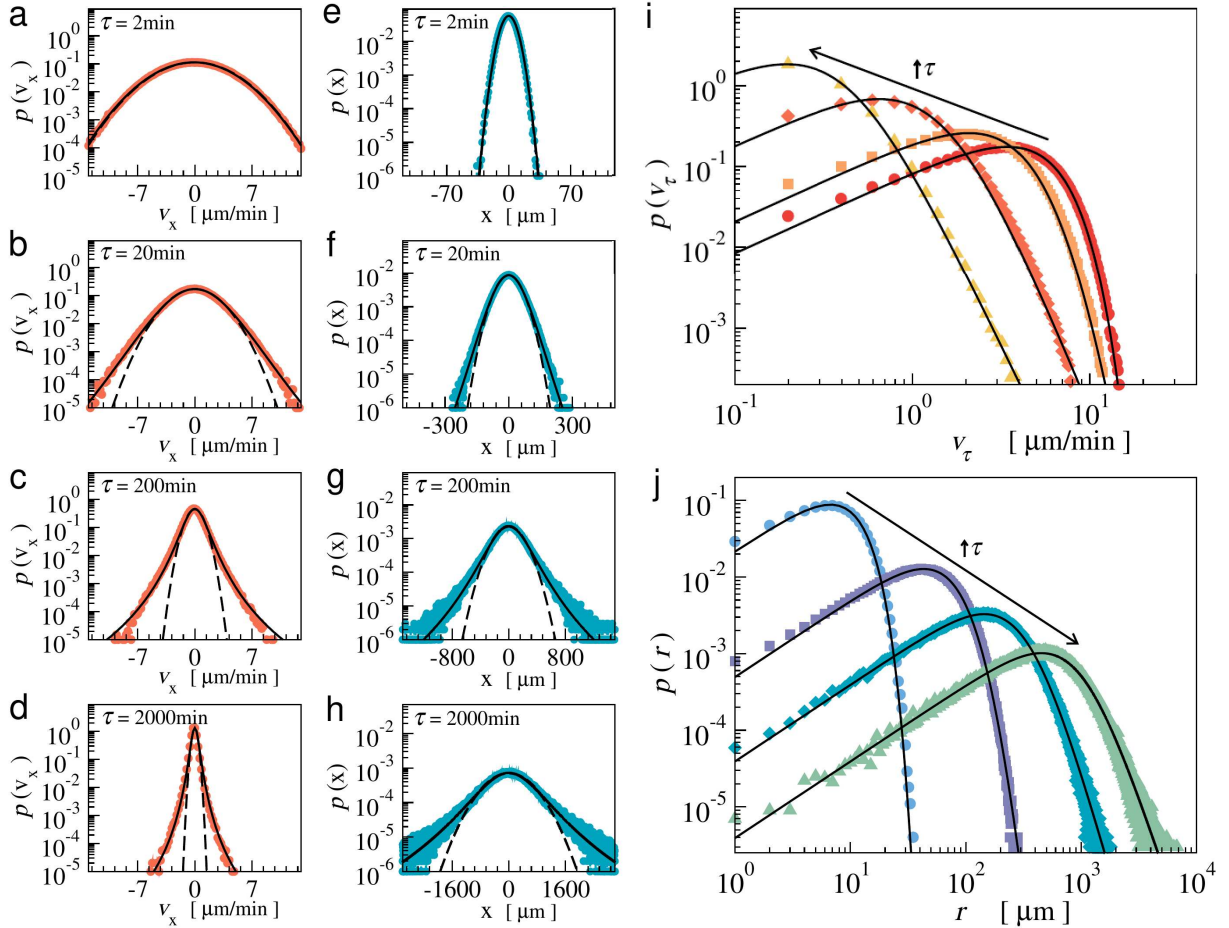


Figura 5.4: Distribuições de posições e de velocidades para o modelo PRW-V, onde os tempos de persistência λ seguem a distribuição em 5.14, com $b = 2$, $\bar{\lambda} = \tau_p = 9,49 \text{ min}$, $v_0 = 3,7 \mu\text{m}/\text{min}$, $\Delta t = 1 \text{ min}$ e $N = 10^6$ trajetórias. (a)-(h): Histogramas obtidos numericamente através de simulações de dinâmica browniana (símbolos preenchidos), distribuições $p(z)$ em 5.20 (linhas pretas contínuas) e distribuições Gaussianas como esperadas do modelo PRW usual nas Eqs.5.8 e 5.18 (linhas pretas tracejadas); (i)-(j): Histogramas obtidos pelas mesmas simulações (símbolos preenchidos) e distribuições $w(r)$ e $w(v_\tau)$ dadas por 5.23 (linhas pretas contínuas).

distribuição em 5.19 é um caso particular de uma distribuição mais geral dada por

$$p(z) = \frac{1}{|s|B(m-1/2, 1/2)} \left(1 + \frac{z^2}{s^2}\right)^{-m}, \quad (5.20)$$

onde $B(l, c) = \int_0^1 u^{l-1}(1-u)^{c-1} du$ é a função Beta. Tal distribuição é chamada de

distribuição de Pearson do tipo VII [63]. A tempos longos, podemos assumir que $s^2 = (2m - 3)\sigma_z^2$ (para $m > 3/2$), de modo que $p(z)$ em 5.20 produza exatamente a mesma distribuição $p(z)$ em 5.19, com $m = 5/2$, $B(2, 1/2) = 4/3$ e $s^2 = 2\sigma_z^2$. Efetivamente, como podemos ver na Fig. 5.4(a)-(h), podemos assumir diferentes valores de m em 5.20 de modo a obter distribuições na faixa intermediária de tempos τ entre $\tau \gg \tau_p$ e $\tau \ll \tau_p$, onde as distribuições $p(z)$ são dadas por 5.19 e distribuições Gaussianas como em 5.8 e 5.18, respectivamente.

Agora, vamos avaliar as distribuições de distâncias $r = \sqrt{x^2 + y^2}$ e velocidades $v_\tau = r/\tau$ (pois estas são usualmente obtidas em experimentos). Para o modelo PRW, em duas dimensões espaciais, estas distribuições são dadas por distribuições de Rayleigh:

$$w(r) = \frac{2r}{\langle \Delta r^2(\tau) \rangle} \exp \left[-\frac{r^2}{\langle \Delta r^2(\tau) \rangle} \right] \quad \text{e} \quad w(v_\tau) = \frac{2v_\tau}{\langle \Delta v_\tau^2(\tau) \rangle} \exp \left[-\frac{v_\tau^2}{\langle \Delta v_\tau^2(\tau) \rangle} \right], \quad (5.21)$$

onde $\langle \Delta v_\tau^2(\tau) \rangle = \langle \Delta r^2(\tau) \rangle / \tau^2$ e o MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ dado por 5.7. Procedendo da mesma maneira como foi feito para chegar à Eq. 5.19, obtemos, para o caso $\tau \gg \tau_p$,

$$w(z) = \int_0^\infty w(z|\theta)\rho(\theta)d\theta \approx \frac{4z}{\Delta_z^2} \left(1 + \frac{z^2}{2\Delta_z^2} \right)^{-3}, \quad (5.22)$$

onde z denota a distância r ou a velocidade v_τ , $\Delta_r^2 \approx 2dv_0^2\tau\tau_p$ e $\Delta_{v_\tau}^2 = \Delta_r^2/\tau^2 \approx 2dv_0^2\tau_p/\tau$. Nas Figs. 5.4(i) e (j) podemos ver que a expressão acima (linhas pretas contínuas para $\tau = 2000$ min) ajusta bem os dados numéricos do modelo PRW-V (símbolos preenchidos). Aqui, notamos que a distribuição em 5.22 é um caso particular da distribuição de Burr do tipo XII, que é dada por

$$w(z) = \frac{2nz}{s^2} \left(1 + \frac{z^2}{s^2} \right)^{-(n+1)}, \quad (5.23)$$

onde, para chegar à distribuição em 5.22, podemos assumir que $s^2 = (n - 1)\Delta_z^2$ (para $n > 1$) com $n = 2$. De modo semelhante à que fizemos na Eq. 5.20, como podemos ver pelos bons ajustes nas Figs. 5.4 (i) e (j), podemos adotar diferentes valores de n para obter as distribuições na faixa intermediária de tempos τ entre $\tau \gg \tau_p$ e $\tau \ll \tau_p$, onde as distribuições $w(z)$ são dadas por 5.22 e 5.21, respectivamente. Podemos verificar, para todos os dados mostrados na Fig. 5.4, que, uma vez as expressões em 5.19 e 5.22 foram obtidas utilizando a mesma distribuição de tempos de persistência $\rho(\lambda)$, os expoentes n e m se relacionam por $n = m - 1/2$. Apesar de neste trabalho estarmos considerando apenas células isoladas, vale notar que a expressão em 5.23 é semelhante à distribuição q-Weibull utilizada no ajuste de dados experimentais de difusão de células não-isoladas [103]. Comparando as duas distribuições, encontramos que $q = (n + 2)/(n + 1) \approx 1,33$ para $\tau \gg \tau_p$ (ou seja, para $n = 2$), um valor próximo aos valores encontrados em [103].

Capítulo 6

Considerações finais sobre a Parte III

Neste trabalho, consideramos abordagens computacionais e teóricas para explorar o efeito das forças correlacionadas no tempo na difusão de espécimes ativos e aplicá-las para descrever a motilidade celular. Ao considerar simulações estocásticas não-Markovianas que exibem autocorrelações exponenciais com tempos de persistência bem determinados, fomos capazes de gerar caminhadas aleatórias persistentes que incorporam a variabilidade biológica inerente aos processos que ocorrem no meio intracelular. Nossos resultados numéricos e analíticos sugerem que a heterogeneidade dos tempos de persistência está diretamente relacionada à não-Gaussianidade das distribuições observadas nos experimentos.

Embora tenhamos considerado uma distribuição específica $\rho(\lambda)$, dependendo da linha celular, pode ser interessante considerar valores ligeiramente diferentes para o expoente b na Eq. 5.14. É importante notar que aqui escolhemos $b = 2$ para definir $\bar{\lambda} = \tau_b$, mas estimativas experimentais confiáveis para esse valor podem ser inferidas da função de autocorrelação de velocidade, Eq. 5.15, já que $A(\tau) = [1 + (\tau/\tau_b)]^{-b}$ para o modelo PRW-V. Além disso, acreditamos que a generalização das distribuições $w(r)$ e $w(v_r)$ para substratos tridimensionais deve ser direta.

Reconhecemos que diferentes linhagens celulares podem se comportar de maneira diferente do movimento difusivo descrito pelo modelo PRW ou PRW-V. Como mencionamos na Introdução, os autores da Ref. [97] propuseram uma metodologia baseada em superestatísticas [98], que considera uma abordagem Bayesiana para obter distribuições $\rho(a_t)$ de parâmetros a_t temporalmente heterogêneos extraídos dos dados experimentais, a fim de gerar simulações numéricas que são, de certa forma, semelhantes àquelas implementadas aqui por meio das Eqs. 5.10 e 5.11. Embora a abordagem deles seja ligeiramente diferente da nossa, seria interessante investigar se há alguma relação entre as distribuições $\rho(a_t)$ e $\rho(\lambda)$. Se houver, acreditamos que isso pode levar ao desenvolvimento de uma abordagem alternativa baseada em dados, que também possa incorporar a variabilidade de célula para célula considerada aqui. Ao considerar caminhadas aleatórias temporalmente heterogêneas, essa abordagem alternativa pode levar também ao surgimento de distribuições não-Gaussianas de velocidade e deslocamento.

Finalmente, vale mencionar que a motilidade subdifusiva, ou seja, com o MSD caracterizado pela Eq. 5.1 com $\alpha < 1$, pode ser considerada nas simulações estocásticas não-markovianas do modelo PRW-V simplesmente adicionando uma força do tipo Hookeana [104], ou seja, $\vec{F}(\vec{r}) = -\kappa\vec{r}$, ao lado direito da Eq. 5.2. Acreditamos que isso poderia ser uma maneira interessante de estender a presente estrutura para casos onde as células estão se movendo em ambientes confinados e/ou lotados.

Bibliografia

- [1] GIORGI, F. et al. The influence of inter-particle forces on diffusion at the nanoscale. *Sci. Rep.*, v. 9, n. 1, p. 12689, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48754-5>>.
- [2] SPAKOWITZ, A. J. Transient anomalous diffusion in a heterogeneous environment. *Front. Phys.*, v. 7, 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/physics/articles/10.3389/fphy.2019.00119>>.
- [3] SAVIN, T.; DOYLE, P. S. Statistical and sampling issues when using multiple particle tracking. *Phys. Rev. E*, v. 76, p. 021501, 2007. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.76.021501>>.
- [4] VALENTINE, M. T. et al. Investigating the microenvironments of inhomogeneous soft materials with multiple particle tracking. *Phys. Rev. E.*, v. 64, n. 6, 2001.
- [5] JONES, R. *Soft Condensed Matter*. [S.l.]: OUP Oxford, 2002. (Oxford Master Series in Physics). ISBN 9780198505891.
- [6] SQUIRES, T. M.; MASON, T. G. Fluid mechanics of microrheology. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, v. 42, n. 1, p. 413–438, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-fluid-121108-145608>>.
- [7] TASSIERI, M. et al. Analysis of the linear viscoelasticity of polyelectrolytes by magnetic microrheometry—Pulsed creep experiments and the one particle response. *J. Rheol.*, v. 54, n. 1, p. 117–131, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1122/1.3266946>>.
- [8] TASSIERI, M. et al. Microrheology with optical tweezers: data analysis. *New J. Phys.*, v. 14, n. 11, p. 115032, 2012. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1088/1367-2630/14/11/115032>>.
- [9] CICUTA, P.; DONALD, A. M. Microrheology: a review of the method and applications. *Soft Matter*, v. 3, p. 1449–1455, 2007. Disponível em: <<http://doi.org/10.1039/B706004C>>.

- [10] SCHNEIDER, H. J. *Chemoresponsive Materials: Smart Materials for Chemical and Biological Stimulation*. RSC, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1039/9781839166136>>.
- [11] MASON, T. G.; WEITZ, D. A. Optical measurements of frequency-dependent linear viscoelastic moduli of complex fluids. *Phys. Rev. Lett.*, v. 74, p. 1250–1253, 1995.
- [12] XU, J.; VIASNOFF, V.; WIRTZ, D. Compliance of actin filament networks measured by particle-tracking microrheology and diffusing wave spectroscopy. *Rheol. Acta*, v. 37, n. 4, p. 387–398, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s003970050125>>.
- [13] RIZZI, L. G. Microrheological approach for the viscoelastic response of gels. *J. Rheol.*, v. 64, n. 4, p. 969–979, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1122/8.0000034>>.
- [14] APGAR, J. et al. Multiple-particle tracking measurements of heterogeneities in solutions of actin filaments and actin bundles. *Biophys. J.*, Elsevier BV, v. 79, n. 2, p. 1095–1106, 2000.
- [15] KIM, T. et al. Computational analysis of viscoelastic properties of crosslinked actin networks. *PLoS Comput. Biol.*, Public Library of Science (PLOS), v. 5, n. 7, p. e1000439, 2009.
- [16] SHAYEGAN, M.; FORDE, N. R. Microrheological characterization of collagen systems: From molecular solutions to fibrillar gels. *PLOS ONE*, v. 8, n. 8, p. 1–12, 2013.
- [17] LATINOVIC, O.; HOUGH, L. A.; Daniel Ou-Yang, H. Structural and micromechanical characterization of type I collagen gels. *J. Biomech.*, v. 43, n. 3, p. 500–505, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929009005600>>.
- [18] HOUGHTON, H.; HASNAIN, I.; DONALD, A. Particle tracking to reveal gelation of hectorite dispersions. *Eur. Phys. J. E*, v. 25, p. 119–27, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1140/epje/i2007-10269-1>>.
- [19] CORRIGAN, A.; DONALD, A. Particle tracking microrheology of gel-forming amyloid fibril networks. *Eur. Phys. J. E*, v. 28, p. 457–62, 2009.
- [20] AUFDERHORST-ROBERTS, A.; FRITH, W. J.; DONALD, A. M. Micro-scale kinetics and heterogeneity of a pH triggered hydrogel. *Soft Matter*, v. 8, p. 5940, 2012.
- [21] AUFDERHORST-ROBERTS, A.; FRITH, W. J.; DONALD, A. M. A microrheological study of hydrogel kinetics and micro-heterogeneity. *Eur. Phys. J. E*, v. 37, p. 1–11, 2014.

- [22] QUINTANILLA, J. Microstructure and properties of random heterogeneous materials: A review of theoretical results. *Polym. Eng. Sci.*, v. 39, n. 3, p. 559–585, 1999.
- [23] TSENG, Y.; AN, K. M.; WIRTZ, D. Microheterogeneity controls the rate of gelation of actin filament networks*. *J. Biol. Chem.*, v. 277, n. 20, p. 18143–18150, 2002.
- [24] TSENG, Y.; WIRTZ, D. Dendritic branching and homogenization of actin networks mediated by arp2/3 complex. *Phys. Rev. Lett.*, v. 93, p. 258104, 2004.
- [25] GOMPPER, G. et al. The 2020 motile active matter roadmap. *J. Phys. Condens. Matter*, v. 32, n. 19, p. 193001, 2020.
- [26] PETRIE, R.; DOYLE, A.; YAMADA, K. Random versus directionally persistent cell migration. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, v. 10, p. 538, 2009.
- [27] MIERKE, C. T. et al. Contractile forces in tumor cell migration. *Eur. J. Cell Biol.*, v. 87, p. 669, 2008.
- [28] WEIGER, M. C. et al. Real-time motion analysis reveals cell directionality as an indicator of breast cancer progression. *Plos ONE*, v. 8, p. e58859, 2013.
- [29] CODLING, E. A.; PLANK, M. J.; BENHAMOU, S. Random walk models in biology. *J. R. Soc. Interface*, v. 5, p. 813–834, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rsif.2008.0014>>.
- [30] WEIGER, M. C. et al. Directional persistence of cell migration coincides with stability of asymmetric intracellular signaling. *Biophys. J.*, Elsevier BV, v. 98, n. 1, p. 67–75, 2010.
- [31] WU, P.-H. et al. Three-dimensional cell migration does not follow a random walk. *PNAS USA*, National Academy of Sciences, v. 111, n. 11, p. 3949–3954, 2014. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/111/11/3949>>.
- [32] LUZHANSKY, I. D. et al. Anomalous diffusing and persistently migrating cells in 2d and 3d culture environments. *APL Bioeng.*, v. 2, n. 2, p. 026112, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.5019196>>.
- [33] EBATA, H. et al. Persistent random deformation model of cells crawling on a gel surface. *Sci. Rep.*, v. 8, p. 5153, 2018.
- [34] HUDA, S. et al. Lévy-like movement patterns of metastatic cancer cells revealed in microfabricated systems and implicated in vivo. *Nat. Commun.*, v. 9, p. 4539, 2018.
- [35] BRÜCKNER, D. B. et al. Disentangling the behavioural variability of confined cell migration. *J. R. Soc. Interface*, v. 17, n. 163, p. 20190689, 2020. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rsif.2019.0689>>.

- [36] AZEVEDO, T. N. et al. Microrheological model for kelvin–voigt materials with micro-heterogeneities. *Soft Matter*, 2025. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/D4SM01474J>>.
- [37] RAO, M. A. *Rheology of Fluid, Semisolid, and Solid Foods: Principles and Applications*. 3. ed. [S.l.]: Springer, New York, 2014. ISBN 978-1-4614-9229-0.
- [38] FERRY, J. D. *Viscoelastic Properties of Polymers*. 3. ed. [S.l.]: Wiley, New York, 1980.
- [39] DOMÍNGUEZ-GARCÍA, P. et al. Filamentous and step-like behavior of gelling coarse fibrin networks revealed by high-frequency microrheology. *Soft Matter*, The Royal Society of Chemistry, v. 16, p. 4234–4242, 2020.
- [40] SHABANIVERKI, S.; JUÁREZ, J. J. Characterizing gelatin hydrogel viscoelasticity with diffusing colloidal probe microscopy. *J. Colloid Interface Sci.*, v. 497, p. 73–82, 2017.
- [41] NANTASETPHONG, W. et al. Dynamic properties of polyurea-milled glass composites part i: Experimental characterization. *Mech. Mater.*, v. 98, p. 142–153, 2016.
- [42] RICH, J. P.; MCKINLEY, G. H.; DOYLE, P. S. Size dependence of microprobe dynamics during gelation of a discotic colloidal clay. *J. Rheol.*, v. 55, n. 2, p. 273–299, 2011.
- [43] ROMER, S.; SCHEFFOLD, F.; SCHURTENBERGER, P. Sol-gel transition of concentrated colloidal suspensions. *Phys. Rev. Lett.*, v. 85, p. 4980–4983, 2000. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.85.4980>>.
- [44] ROMER, S. et al. Rheology and internal dynamics of colloidal gels from the dilute to the concentrated regime. *EPL*, v. 108, n. 4, p. 48006, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1209/0295-5075/108/48006>>.
- [45] SANTAMARÍA-HOLEK, I.; RUBI, J. M. Finite-size effects in microrheology. *J. Chem. Phys.*, v. 125, n. 6, p. 64907, 2006.
- [46] KRALL, A.; HUANG, Z.; WEITZ, D. Dynamics of density fluctuations in colloidal gels. *Phys. A: Stat. Mech. Appl.*, v. 235, n. 1, p. 19–33, 1997. Proceedings of the Workshop on Colloid Physics. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437196003251>>.
- [47] KRALL, A. H.; WEITZ, D. A. Internal dynamics and elasticity of fractal colloidal gels. *Phys. Rev. Lett.*, v. 80, p. 778–781, 1998. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.80.778>>.

- [48] TEIXEIRA, A. V.; GEISLER, E.; LICINIO, P. Dynamic scaling of polymer gels comprising nanoparticles. *J. Phys. Chem. B*, v. 111, n. 2, p. 340–344, 2007. PMID: 17214483. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jp064338c>>.
- [49] LICINIO, P.; TEIXEIRA, A. V. Anomalous diffusion of ideal polymer networks. *Phys. Rev. E*, v. 56, p. 631–634, 1997. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.56.631>>.
- [50] LARSEN, T. H.; FURST, E. M. Microrheology of the liquid-solid transition during gelation. *Phys. Rev. Lett.*, v. 100, p. 146001, 2008. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.100.146001>>.
- [51] ANDERSON, S. J. et al. Subtle changes in crosslinking drive diverse anomalous transport characteristics in actin-microtubule networks. *Soft Matter*, v. 17, n. 16, p. 4375–4385, 2021.
- [52] HART, J. W. et al. Microrheology and spatial heterogeneity of staphylococcus aureus biofilms modulated by hydrodynamic shear and biofilm-degrading enzymes. *Langmuir*, v. 35, n. 9, p. 3553–3561, 2019. PMID: 30707032. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b04252>>.
- [53] CHECHKIN, A. V. et al. Brownian yet non-gaussian diffusion: From superstatistics to subordination of diffusing diffusivities. *Phys. Rev. X*, v. 7, p. 021002, 2017. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevX.7.021002>>.
- [54] BROWN, R. Xxvii. a brief account of microscopical observations made in the months of june, july and august 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philos. Mag.*, v. 4, n. 21, p. 161–173, 1828.
- [55] EINSTEIN, A. On the movement of small particles suspended in stationary liquids required by the molecular-kinetic theory of heat. *Ann. Phys.*, v. 322, p. 549–560, 1905.
- [56] SILVA, J.; LIMA, J. Quatro abordagens para o movimento browniano. *Rev. Bras. Ensino Fis.*, v. 29, p. 25–35, 2007.
- [57] WAIGH, T. A. Advances in the microrheology of complex fluids. *Rep. Prog. Phys.*, v. 79, n. 7, p. 074601, 2016.
- [58] LARSON, R. *The Structure and Rheology of Complex Fluids*. [S.l.]: OUP USA, 1999. (EngineeringPro collection). ISBN 9780195121971.
- [59] AZEVEDO, T. N.; RIZZI, L. G. Microrheology of filament networks from brownian dynamics simulations. *J. Phys. Conf. Ser.*, v. 1483, n. 1, p. 012001, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1483/1/012001>>.

- [60] EVANS, R. M. L. et al. Direct conversion of rheological compliance measurements into storage and loss moduli. *Phys. Rev. E*, v. 80, p. 012501, 2009. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.80.012501>>.
- [61] WAIGH, T. A. Microrheology of complex fluids. *Rep. Prog. Phys.*, v. 68, n. 3, p. 685, 2005. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/0034-4885/68/i=3/a=R04>>.
- [62] GILLESPIE, D. T. Fluctuation and dissipation in brownian motion. *Am. J. Phys.*, v. 61, n. 12, p. 1077–1083, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1119/1.17354>>.
- [63] CROOKS, G. E. *Field Guide to Continuous Probability Distributions*. [S.l.: s.n.], 2019.
- [64] DINSMORE, A. D. et al. Microscopic structure and elasticity of weakly aggregated colloidal gels. *Phys. Rev. Lett.*, v. 96, p. 185502, 2006. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.96.185502>>.
- [65] ZACCONE, A. et al. Linking self-assembly, rheology, and gel transition in attractive colloids. *J. Rheol.*, v. 58, n. 5, p. 1219–1244, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1122/1.4878838>>.
- [66] MOURS, M.; WINTER, H. H. *Experimental Methods in Polymer Science*. [S.l.]: Academic Press, 2000, ch. 5, p. 495.
- [67] HEXNER, D.; LIU, A. J.; NAGEL, S. R. Linking microscopic and macroscopic response in disordered solids. *Phys. Rev. E*, v. 97, p. 063001, 2018. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.97.063001>>.
- [68] HEXNER, D.; LIU, A. J.; NAGEL, S. R. Role of local response in manipulating the elastic properties of disordered solids by bond removal. *Soft Matter*, The Royal Society of Chemistry, v. 14, p. 312–318, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/C7SM01727H>>.
- [69] GRADSHTEYN, I. S.; RYZHIK, I. M. *Table of Integrals, Series, and Products*. [S.l.]: Academic, San Diego, 2007.
- [70] Virtanen, P. et al. SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nat. Methods*, 2020.
- [71] ABRAMOWITZ, M.; STEGUN, I. A. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*. ninth dover printing, tenth gpo printing. New York: Dover, 1964.
- [72] DASGUPTA, B. R.; WEITZ, D. A. Microrheology of cross-linked polyacrylamide networks. *Phys. Rev. E*, v. 71, p. 021504, 2005.

- [73] WEINERT, H. L. A fast compact algorithm for cubic spline smoothing. *CSDA*, v. 53, n. 4, p. 932–940, 2009.
- [74] BERNE, B.; PECORA, R. *Dynamic Light Scattering: With Applications to Chemistry, Biology, and Physics*. [S.l.]: Dover Publications, 2000. (Dover Books on Physics Series). ISBN 9780486411552.
- [75] PIGNON, F.; PIAU, J.-M.; MAGNIN, A. Structure and pertinent length scale of a discotic clay gel. *Phys. Rev. Lett.*, v. 76, p. 4857–4860, 1996.
- [76] PIGNON, F. et al. Yield stress thixotropic clay suspension: Investigations of structure by light, neutron, and x-ray scattering. *Phys. Rev. E*, v. 56, p. 3281–3289, 1997.
- [77] HAVLIN, S.; BEN-AVRAHAM, D. Diffusion in disordered media. *Adv. Phys.*, Taylor & Francis, v. 51, n. 1, p. 187–292, 2002.
- [78] OPPONG, F. K. et al. Microrheology and structure of a yield-stress polymer gel. *Phys. Rev. E*, v. 73, p. 041405, 2006. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.73.041405>>.
- [79] CórDOBA, A.; INDEI, T.; SCHIEBER, J. D. Elimination of inertia from a generalized langevin equation: Applications to microbead rheology modeling and data analysis. *J. Rheol.*, v. 56, n. 1, p. 185–212, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1122/1.3675625>>.
- [80] MAURO, J. C.; MAURO, Y. Z. *On the Prony Series Representation of Stretched Exponential Relaxation*. 2018. Disponível em: <<https://arxiv.org/abs/1803.07706>>.
- [81] RIZZI, L. G.; TASSIERI, M. *Microrheology of Biological Specimens*. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. 1-24 p. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470027318.a9419>>.
- [82] XUE, W.-F.; HOMANS, S. W.; RADFORD, S. E. Amyloid fibril length distribution quantified by atomic force microscopy single-particle image analysis. *Protein Eng. Des. Sel.*, v. 22, n. 8, p. 489–496, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/protein/gzp026>>.
- [83] RIZZI, L. G. On the relationship between the plateau modulus and the threshold frequency in peptide gels. *J. Chem. Phys.*, v. 147, n. 24, p. 244902, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.5012753>>.
- [84] AZEVEDO, T.; RIZZI, L. Time-correlated forces and biological variability in cell motility. *Phys. A: Stat. Mech. Appl.*, v. 604, p. 127909, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437122005817>>.

- [85] HöFLING, F.; FRANOSCH, T. Anomalous transport in the crowded world of biological cells. *Rep. Prog. Phys.*, v. 76, n. 4, p. 046602, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1088/0034-4885/76/4/046602>>.
- [86] LI, L.; NØRRELYKKE, S. F.; COX, E. C. Persistent cell motion in the absence of external signals: A search strategy for eukaryotic cells. *PLOS ONE*, PLOS, v. 3, n. 5, p. 1–11, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002093>>.
- [87] CHEN, K.; QIN, K.-R. Random walks of a cell with correlated speed and persistence influenced by the extracellular topography. *Front. Phys.*, v. 9, 2021.
- [88] SELMECZI, D. et al. Cell motility as persistent random motion: Theories from experiments. *Biophys. J.*, v. 89, p. 912, 2005.
- [89] PERUANI, F.; MORELLI, L. G. Self-propelled particles with fluctuating speed and direction of motion in two dimensions. *Phys. Rev. Lett.*, v. 99, p. 010602, 2007.
- [90] DIETERICH, P. et al. Anomalous dynamics of cell migration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 105, p. 459, 2008.
- [91] CAMPOS, D.; MÉNDEZ, V.; LLOPIS, I. Persistent random motion: Uncovering cell migration dynamics. *J. Theor. Biol.*, v. 267, p. 526, 2010.
- [92] SAFAEIFARD, F.; SHARIATPANAH, S. P.; GOLIAEI, B. A survey on random walk-based stochastic modeling in eukaryotic cell migration with emphasis on its application in cancer. *MCI*, v. 2, p. 1, 2018.
- [93] THOMAS, G. L. et al. Parameterizing cell movement when the instantaneous cell migration velocity is ill-defined. *Physica A*, v. 550, p. 124493, 2020.
- [94] HARRIS, T. et al. Generalized levy walks and the role of chemokines in migration of effector cd8(+) t cells. *Nature*, v. 486, p. 545–8, 2012.
- [95] Bödeker, H. U. et al. Quantitative analysis of random ameboid motion. *EPL*, v. 90, n. 2, p. 28005, 2010.
- [96] TAKAGI, H. et al. Functional analysis of spontaneous cell movement under different physiological conditions. *PLOS ONE*, Public Library of Science, v. 3, n. 7, p. 1–7, 2008.
- [97] METZNER, C. et al. Superstatistical analysis and modelling of heterogeneous random walks. *Nat. Commun.*, v. 6, p. 7516, 2015.
- [98] BECK, C.; COHEN, E. Superstatistics. *Phys. A: Stat. Mech. Appl.*, v. 322, p. 267–275, 2003.

- [99] LANGE, J. R.; FABRY, B. Cell and tissue mechanics in cell migration. *Exp. Cell Res*, v. 319, n. 16, p. 2418–2423, 2013. Special Issue: Cell Motility and Mechanics. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014482713001948>>.
- [100] DOI, M. *Soft matter physics*. [S.l.]: Oxford University Press, 2017.
- [101] JANKE, W. *Introduction to Simulation Techniques*. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [102] JAYNES, E. T. Marginalization and prior probabilities. *A. Zellner (ed.)*, 1978.
- [103] PODESTÁ, T. S. V. et al. Anomalous diffusion and q-weibull velocity distributions in epithelial cell migration. *PLOS ONE*, Public Library of Science, v. 12, n. 7, p. 1–19, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180777>>.
- [104] DAS, S.; GOMPPER, G.; WINKLER, R. G. Confined active brownian particles: theoretical description of propulsion-induced accumulation. *New J. Phys.*, v. 20, n. 1, p. 015001, 2018.
- [105] LARSON, R.; EDWARDS, B. *Calculus*. [S.l.]: Cengage Learning, 2016. ISBN 9781337514507.

Apêndice A

A.I Obtenção da função memória superamortecida a partir da GLE

A função memória para a GLE sem inércia (superamortecida) no domínio do tempo é dada por

$$\mu(\tau) = \mu_0 \delta(\tau) - \sum_{j=1}^N c_j \exp(-\tau/\Lambda_j). \quad (\text{A.1})$$

Sua transformada de Laplace unilateral $\bar{\mu}(s)$ é calculada como

$$\bar{\mu}(s) = \mu_0 - \sum_{j=1}^N \frac{c_j}{s + 1/\Lambda_j}. \quad (\text{A.2})$$

Após uma manipulação algébrica, obtém-se

$$\bar{\mu}(s) = \mu_0 - \frac{P(s)}{Q(s)}, \quad (\text{A.3})$$

onde $P(s) = \sum_{i=1}^N c_i \prod_{j \neq i}^N (s + 1/\Lambda_j)$ e $Q(s) = \prod_{k=1}^N (s + 1/\Lambda_k)$. Utilizando a técnica de decomposição em frações parciais, podemos expressar a razão $P(s)/Q(s)$ como [105]

$$\frac{P(s)}{Q(s)} = \sum_{j=1}^N \frac{P(\alpha_j)}{Q'(\alpha_j)} \frac{1}{(s - \alpha_j)}, \quad (\text{A.4})$$

onde $\alpha_j = -1/\Lambda_j$. Assim, comparando as expressões A.2 e A.3 obtemos uma expressão para os parâmetros c_j em função dos polinômios P e Q previamente definidos e do parâmetro Λ_j

$$c_j = \frac{P(-1/\Lambda_j)}{Q'(-1/\Lambda_j)}, \quad (\text{A.5})$$

onde $Q'(-1/\Lambda_j)$ é a derivada de primeira ordem de $Q(s)$ avaliada em $-1/\Lambda_j$.

A função memória para a GLE com inércia no domínio do tempo é dada por

$$\zeta(\tau) = \zeta_0 \delta(\tau) + \sum_{j=1}^N H_j \exp(-\tau/\lambda_j). \quad (\text{A.6})$$

Seguindo-se o mesmo procedimento realizado para $\mu(\tau)$, obtém-se a transformada de Laplace unilateral $\bar{\zeta}(s)$ de $\zeta(\tau)$

$$\bar{\zeta}(s) = \zeta_0 + \frac{R(s)}{B(s)}, \quad (\text{A.7})$$

onde $R(s) = \sum_{i=1}^N H_i \prod_{j \neq i}^N (s + 1/\lambda_j)$ e $B(s) = \prod_{k=1}^N (s + 1/\lambda_k)$. Por definição, $\bar{\mu}(s) = 1/\bar{\zeta}(s)$. Assim, utilizando as eqs. A.3 e A.7, obtemos

$$\mu_0 - \frac{P(s)}{Q(s)} = \frac{B(s)}{\zeta_0 B(s) + R(s)}. \quad (\text{A.8})$$

Manipulando a eq. A.8 acima, chegamos em

$$\frac{P(s)}{Q(s)} = \frac{(\mu_0 \zeta_0 - 1)B(s) + \mu_0 R(s)}{\zeta_0 B(s) + R(s)} \quad (\text{A.9})$$

A fim de igualar ambos os numeradores e denominadores da eq. acima, é necessário garantir a consistência das unidades dos termos. Para isso, multiplicamos o lado direito da eq. por $(\zeta_0)^{-1}/(\zeta_0)^{-1}$, obtendo

$$\frac{P(s)}{Q(s)} = \frac{(\zeta_0)^{-1}(\mu_0 \zeta_0 - 1)B(s) + (\mu_0/\zeta_0)R(s)}{B(s) + (\zeta_0)^{-1}R(s)} \quad (\text{A.10})$$

Nota-se que, como P e R são polinômios de grau $N - 1$ e B e Q são polinômios de grau N , para a relação acima ser satisfeita é necessário que $\mu_0 \zeta_0 - 1 = 0$, ou

$$\mu_0 = \frac{1}{\zeta_0}. \quad (\text{A.11})$$

Assim, a eq. A.10 fica

$$\frac{P(s)}{Q(s)} = \frac{R(s)(\zeta_0)^{-2}}{B(s) + (\zeta_0)^{-1}R(s)}. \quad (\text{A.12})$$

Assim, encontramos as seguintes relações entre os polinômios de $\bar{\mu}(s)$ e $\bar{\zeta}(s)$

$$P(s) = \frac{R(s)}{(\zeta_0)^2}, \quad (\text{A.13})$$

$$Q(s) = B(s) + \frac{R(s)}{\zeta_0}. \quad (\text{A.14})$$

Reescrevendo a eq. A.14 de acordo com as definições de Q , B e R , têm-se que

$$\prod_{k=1}^N (s + 1/\Lambda_k) = \prod_{k=1}^N (s + 1/\lambda_k) + (\zeta_0)^{-1} \sum_{i=1}^N H_i \prod_{k \neq i}^N (s + 1/\lambda_k). \quad (\text{A.15})$$

Deste modo, os N tempos Λ_k são dados pelo inverso negativo das N raízes do lado direito desta última igualdade, que envolve apenas os parâmetros da função memória ζ . Por fim, substituindo-se A.13 e A.14 em A.5, obtemos os parâmetros c_j em função de Λ_k e dos polinômios R e B conhecidos

$$c_j = \frac{(\zeta_0)^{-2} R(-1/\Lambda_j)}{B'(-1/\Lambda_j) + (\zeta_0)^{-1} R'(-1/\Lambda_j)}. \quad (\text{A.16})$$

A.II Obtenção da função memória superamortecida a partir do MSD

O deslocamento quadrático médio (MSD) é dado por

$$\langle \Delta r^2(\tau) \rangle = \frac{6k_B T}{\kappa} u(\tau) - \sum_{j=1}^{N+1} q_j \exp(-\tau/\gamma_j), \quad (\text{A.17})$$

onde $u(\tau)$ é a função de Heaviside. Sua transformada de Laplace unilateral é dada por

$$\langle \overline{\Delta r^2}(s) \rangle = \frac{6k_B T}{\kappa s} - \sum_{j=1}^{N+1} \frac{q_j}{s + 1/\gamma_j}. \quad (\text{A.18})$$

Após uma manipulação algébrica, obtém-se

$$\langle \overline{\Delta r^2}(s) \rangle = \frac{6k_B T}{\kappa s} - \frac{E(s)}{F(s)}, \quad (\text{A.19})$$

onde $E(s) = \sum_{i=1}^{N+1} q_i \prod_{j \neq i}^{N+1} (s + 1/\gamma_j)$ e $F(s) = \prod_{j=1}^{N+1} (s + 1/\gamma_j)$. Utilizando a técnica de decomposição em frações parciais, podemos expressar a razão $E(s)/F(s)$ como [105]

$$\frac{E(s)}{F(s)} = \sum_{j=1}^{N+1} \frac{E(\alpha_j)}{F'(\alpha_j)} \frac{1}{(s - \alpha_j)}, \quad (\text{A.20})$$

onde $\alpha_j = -1/\gamma_j$. Assim, comparando as expressões A.18 e A.19 obtemos uma expressão para os parâmetros q_j em função dos polinômios E e F previamente definidos e do parâmetro γ_j

$$q_j = \frac{E(-1/\gamma_j)}{F'(-1/\gamma_j)}, \quad (\text{A.21})$$

onde $F'(-1/\gamma_j)$ é a derivada de primeira ordem de $F(s)$ avaliada em $-1/\gamma_j$. Uma formulação da relação de Stokes-Einstein generalizada (GSER) é escrita em termos da função memória sem inércia

$$\langle \overline{\Delta r^2}(s) \rangle = \frac{6k_B T \bar{\mu}(s)}{s(s + \kappa \bar{\mu}(s))}. \quad (\text{A.22})$$

Método 1 - Resolvendo sistema linear de equações

Utilizando a expressão para $\bar{\mu}(s)$ obtida em A.3, a expressão para $\langle \overline{\Delta r^2}(s) \rangle$ obtida em A.19 e manipulando os termos, a GSER A.22 fica

$$\frac{6k_B T F(s) - \kappa s E(s)}{\kappa s F(s)} = \frac{6k_B T \kappa [\mu_0 Q(s) - P(s)]}{\kappa s [s Q(s) + \mu_0 \kappa Q(s) - \kappa P(s)]}, \quad (\text{A.23})$$

onde, a fim de igualar ambos os numeradores e denominadores da eq. A.23 acima, multiplicamos o lado direito da equação por κ/κ para garantir a consistência das unidades dos termos envolvidos. Assim, igualando numeradores, obtemos

$$6k_B T \prod_{j=1}^N (s + 1/\Lambda_j) = \kappa \sum_{i=1}^{N+1} q_i \prod_{j \neq i}^{N+1} (s + 1/\gamma_j), \quad (\text{A.24})$$

e igualando denominadores,

$$\kappa s \prod_{j=1}^N (s + 1/\Lambda_j) + \mu_0 \kappa^2 \prod_{j=1}^N (s + 1/\Lambda_j) - \kappa^2 \sum_{i=1}^N c_i \prod_{j \neq i}^N (s + 1/\Lambda_j) = \kappa \prod_{j=1}^{N+1} (s + 1/\gamma_j). \quad (\text{A.25})$$

Encontrando as N raízes do lado direito da eq. A.24, obtemos os N tempos Λ_k como o inverso negativo das N raízes. Resolvendo o sistema linear de $N + 1$ equações resultante da eq. A.25, obtemos os μ_0 e os N parâmetros c_i .

Método 2 - Expressando P e Q em função de E e F

Do apêndice A.I, temos

$$\bar{\mu}(s) = \mu_0 - \frac{P(s)}{Q(s)}, \quad (\text{A.26})$$

onde $P(s) = \sum_{i=1}^N c_i \prod_{j \neq i}^N (s + 1/\Lambda_j)$ e $Q(s) = \prod_{k=1}^N (s + 1/\Lambda_k)$. Substituindo esta expressão para $\bar{\mu}(s)$ e a expressão para $\langle \overline{\Delta r^2}(s) \rangle$, eq. A.19, na GSER A.22, obtemos a seguinte relação após uma manipulação algébrica

$$\mu_0 - \frac{P(s)}{Q(s)} = \frac{6k_B T F(s) - \kappa s E(s)}{\kappa^2 E(s)}. \quad (\text{A.27})$$

Isolando o termo $P(s)/Q(s)$, têm-se

$$\frac{k_B T \kappa P(s)}{k_B T \kappa Q(s)} = \frac{(\mu_0 \kappa^2 + \kappa s)E(s) - 6k_B T F(s)}{\kappa^2 E(s)}, \quad (\text{A.28})$$

onde, a fim de igualar ambos os numeradores e denominadores da eq. A.28 acima, multiplicamos o lado esquerdo da equação por $k_B T \kappa$ para garantir a consistência das unidades dos termos envolvidos. Assim, encontramos as seguintes relações entre os polinômios de $\bar{\mu}(s)$ e $\langle \overline{\Delta r^2}(s) \rangle$

$$P(s) = \frac{(\mu_0 \kappa + s)}{k_B T} E(s) - \frac{6}{\kappa} F(s) \quad (\text{A.29})$$

$$Q(s) = \frac{\kappa}{k_B T} E(s) \quad (\text{A.30})$$

Escrita em termos dos parâmetros de Q e E , a eq. A.30 permite obter os N tempos Λ_k como o inverso negativo das N raízes do lado direito desta última igualdade, que envolve apenas os parâmetros do MSD

$$\prod_{j=1}^N (s + 1/\Lambda_j) = \frac{\kappa}{k_B T} \sum_{i=1}^{N+1} q_i \prod_{j \neq i}^{N+1} (s + 1/\gamma_j) \quad (\text{A.31})$$

Do apêndice A.I, temos

$$\bar{\mu}(s) = \mu_0 - \frac{P(s)}{Q(s)}, \quad (\text{A.32})$$

onde

$$\frac{P(s)}{Q(s)} = \sum_{j=1}^N \frac{P(\alpha_j)}{Q'(\alpha_j)} \frac{1}{(s - \alpha_j)}, \quad (\text{A.33})$$

e

$$c_j = \frac{P(-1/\Lambda_j)}{Q'(-1/\Lambda_j)}. \quad (\text{A.34})$$

Substituindo A.29 e A.30 em A.34, obtemos os parâmetros c_j de $\bar{\mu}(s)$ em termos dos parâmetros q_j e γ_j do MSD e dos Λ_j previamente encontrados, através de

$$c_j = \frac{[\mu_0 \kappa - (1/\Lambda_j)](k_B T)^{-1} E(-1/\Lambda_j) - (6/\kappa) F(-1/\Lambda_j)}{(\kappa/k_B T) E'(-1/\Lambda_j)}. \quad (\text{A.35})$$

Por fim, podemos obter uma relação direta entre o MSD e o $\bar{\zeta}(s)$ utilizando as eqs. A.13, A.14, A.29 e A.30, onde encontramos que

$$E(s) = \frac{k_B T}{\kappa} \left(B(s) + \frac{R(s)}{\zeta_0} \right) \quad (\text{A.36})$$

$$F(s) = \frac{(\mu_0 \kappa + s)}{6} \left(B(s) + \frac{R(s)}{\zeta_0} \right) - \frac{\kappa R(s)}{6(\zeta_0)^2}. \quad (\text{A.37})$$

Substituindo essas expressões para E e F na eq. [A.21](#), encontramos os parâmetros q_j .