

**ESTUDOS SOBRE COMPLEXIDADE EM
DINÂMICA POPULACIONAL E
EMBRIOGÊNESE**

Alcides Volpato Carneiro de Castro e Silva

Setembro de 2001

**ESTUDOS SOBRE COMPLEXIDADE EM
DINÂMICA POPULACIONAL E EMBRIOGÊNESE**

ALCIDES VOLPATO CARNEIRO DE CASTRO E SILVA

Orientador: Prof. Américo Tristão Bernardes

Co-orientador: Prof. José Guilherme Moreira

Tese apresentada à UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS, como requisito parcial para a obtenção do grau de
DOUTOR EM FÍSICA.

Setembro de 2001

Agradecimentos

Ao Prof. Américo pela orientação sempre precisa e muito bem humorada (mesmo aos domingos).

Ao Prof. José Guilherme, pela co-orientação, bacalhaus e vinhos.

À Profa. Sylvie, do Depto de Matemática, à Profa. Gerluza e Prof. João Bento, do ICB.

À minha mulher, Ana Lydia, por me incentivar a tomar o caminho que tomei, estando sempre ao meu lado. E à minha filha Clarinha, que me mostrou o quanto ser pai pode ser emocionante.

À minha mãe que sempre me ajudou nas horas apertadas, e ao meu pai por tudo que contribuiu em minha formação.

Ao Luiz Themystokliz, por suas macros do LaTeX.

Aos funcionários do Depto. de Física.

À FAPEMIG, pelo apoio financeiro.

À Ana e Clara

Índice

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
2	COMPLEXIDADE	4
2.1	Introdução	4
2.2	Sistemas complexos	6
2.2.1	Caos e Ordem	6
2.2.2	Criticalidade	9
2.2.3	Auto-organização	12
2.3	A fronteira do Caos e a auto-organização na biologia	13
3	DINÂMICA POPULACIONAL E ENVELHECIMENTO	16
3.1	Introdução	16
3.2	Teorias de envelhecimento	19
3.2.1	Taxa de vida	20
3.2.2	A teoria evolutiva	22
3.3	O modelo Penna (versão assexuada)	25
3.4	O modelo Penna exibindo caos	28

3.4.1	Análise do atrator	31
3.4.2	Conclusões	35
4	MORFOGÊNESE	38
4.1	Introdução	38
4.2	Desenvolvimento embrionário	39
4.2.1	Clivagem	40
4.2.2	Gastrulação	45
4.3	A gastrulação vista como um sistema complexo	48
4.4	Um modelo auto-organizado para a gastrulação	49
4.5	Resultados e conclusões	53
4.5.1	A versão tridimensional	58
4.6	Perspectivas futuras	60
5	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	64

Lista de Figuras

2.1	Trajетórias para o mapa logístico.	8
2.2	O atrator de Hénon	9
2.3	Leis de potência de um modelo para o sistema imunológico.	11
2.4	Esquema do modelo de pressão interna IPM.	13
3.1	Lei de Gompertz	17
3.2	Lei de Gompertz para gêneros diferentes.	18
3.3	Relação alométrica entre taxa metabólica e massa corporal.	21
3.4	A <i>Volvox Carteri</i>	24
3.5	Exemplos de palavras-genoma.	27
3.6	Evolução de K_t como tempo.	30
3.7	Evolução temporal do modelo Penna assexuado	31
3.8	Mapa de retorno para a série gerada pelo modelo Penna	32
3.9	Dimensão do atrator versus dimensão de imersão para o modelo Penna. . .	34
3.10	Expoentes de Lyapunov obtidos para o modelo Penna.	35
4.1	Comparação entre as clivagens radial e espiral.	42
4.2	Clivagem rotacional.	43
4.3	Clivagem discoidal.	44
4.4	Clivagem superficial.	44

4.5	Principais tipos de movimentação celular que ocorrem na gastrulação. . . .	46
4.6	Comparação entre as gastrulações dos equinodermas e anfíbios.	47
4.7	Etapas da simulação das divisões no modelo bidimensional.	51
4.8	A blástula gerada pelo modelo.	51
4.9	Simulação da movimentação celular sem morfogênico.	54
4.10	Simulação da movimentação celular com morfogênico (I).	55
4.11	Simulação da movimentação celular com morfogênico (II).	56
4.12	Simulação da movimentação celular com morfogênico (III).	56
4.13	Simulação da movimentação celular com morfogênico para diversos instantes de tempo	57
4.14	Simulação da blástula versão 3D.	59
4.15	Simulação da movimentação celular com morfogênico (versão tridimensional)	59
4.16	Simulação da movimentação celular com morfogênico (versão tridimensional, vista em corte)	60

Lista de Tabelas

4.1	Classificação dos tipos de clivagem.	41
-----	--	----

Resumo

Os sistemas complexos pertencem a uma classe de sistemas capazes de exibirem um rico comportamento apesar de serem formados a partir de elementos simples sujeitos à interações simples.

Os conceitos associados aos sistemas complexos têm sido usados para modelar e descrever as propriedades apresentadas por várias classes de sistemas, em diferentes campos de pesquisa, como economia, ciência da computação, arquitetura, física, biologia. Nesse presente trabalho usamos tais conceitos em alguns sistemas biológicos, tentando fazer uma conexão entre física e biologia.

Inicialmente fazemos uma introdução das características gerais de sistemas complexos, incluindo um tipo especial: os sistemas auto organizados. Sob tal ponto de vista, analisamos um comportamento complexo exibido por um modelo de dinâmica populacional baseado na teoria evolutiva de envelhecimento. Discutimos os resultados obtidos de acordo com algumas teorias usadas para explicar a evolução de sistemas biológicos. Finalmente introduzimos alguns aspectos básicos de outro processo biológico: o desenvolvimento embrionário. Em seguida propomos um modelo computacional simples que imita os estágios iniciais da formação do embrião. Conclusões e algumas futuras perspectivas do modelo também são mostradas.

Abstract

Complex systems are such kind of systems that can exhibit many complex features in their behaviour in spite of the fact that they are built of very simple parts sharing simple interactions among them.

The concepts of complex systems have been used to describe the properties of a wide class of systems, in many research fields; like economy, computer science, architecture, physics, biology. In this work we use those concepts in some biologic systems, trying to merge physics and biology.

At first, we make an introduction of the main characteristics of complex systems, including the special case of self organized ones. Then we analyze the complex behaviour shown by a model of population dynamics, based in the evolutionary theory of ageing. Some discussions are done under the optic of the theories of evolving living systems. Finally we introduce some basic concepts of another biological process: the embryo development. We propose a simple computational model that mimics the early stages of embryo formation. Some future perspectives of the model are shown as well.

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

Nos meados da década de 70, alguns cientistas imaginavam que ciências como a física, a biologia e a química chegariam ao fim, ou seja, esgotariam todo o seu arsenal de produzir coisas interessantes uma vez que fossem descobertas todas suas partículas elementares e entendidas todas as suas interações. Decorridas 3 décadas, vemos que tal linha de pensamento, altamente pessimista, felizmente mostrou-se incorreta. O desenvolvimento de teorias como o caos determinístico e os sistemas dissipativos fora do equilíbrio jogaram por terra a visão reducionista das ciências, particularmente da física de então. O princípio de superposição, principal ponto de sustentação da física linear, já não seria uma ferramenta aplicável, ou seja, no universo de tais fenômenos, o conhecimento de todas as partes de um todo não implica necessariamente no conhecimento desse todo.

Embora há algumas décadas atrás a física não linear não estivesse em evidência do modo como está hoje, alguns físicos já chamavam a atenção para os rumos que a ciência poderia tomar, e que aparentemente está tomando. Entre eles estava Heisenberg, que em 1970 publicou um artigo no *Süddeutsche Zeitung*, intitulado “Está a física chegando ao fim?”, cujo trecho transcrevo abaixo:

[...] com o tempo resultará difícil, talvez, decidir se um avanço no conhecimento representa um passo à frente em Física, ou em Teoria da Informação, ou em Filosofia, se a Física se expande em Biologia, ou se a Biologia emprega métodos físicos em cada vez maior extensão. [...] a característica primordial do próximo desenvolvimento da ciência consistirá certamente na sua unificação, com a conquista das fronteiras que têm crescido historicamente entre as diferentes disciplinas individuais

(Heisenberg, [1970] 1974, p.191).

O texto de Heisenberg aparece aqui na introdução porque ele casa perfeitamente com o tipo de trabalho que foi desenvolvido, marcando bem o terreno onde estamos tentando pisar. Ele também serve de guia de como os conceitos envolvidos nesse trabalho devem ser encarados por quem quer que precise deles no futuro.

Uma vez que estamos em um território de fronteira entre duas ciências, no caso a física e a biologia, acho que seria útil definir claramente as características principais que nortearam o desenvolvimento desse trabalho. Em primeiro lugar, e mais importante, ele não tem a pretensão de negar ou invalidar quaisquer teorias desenvolvidas nos subespaços da biologia que foram aqui explorados, mais especificamente a morfogênese e a teoria genética de populações. O que tentamos fazer é acrescentar mais informações a um dado problema, mudando-se a forma de encará-lo. Em segundo lugar, apesar do caráter altamente interdisciplinar que esse trabalho possui, ele deve ser considerado como um trabalho em física, escrito por um físico. Isso significa que os conceitos biológicos utilizados aqui foram desenvolvidos somente até o ponto necessário à sua adequação como problemas físicos. Assim sendo, uma pessoa com formação em física poderá entendê-los de forma geral, sem o uso prévio de outras referências. Entretanto, o mesmo não se faz verdadeiro para alguém com formação em biologia, uma vez que os conceitos físicos aqui empregados pressupõem um embasamento específico.

Esse trabalho pode ser definido como um estudo a respeito de sistemas complexos, possuindo todas as características inerentes aos mesmos, como a modelagem relativamente simples e o comportamento complexo. O uso de sistemas biológicos como objetos de estudo se justifica porque os considero como os sistemas complexos mais belos e interessantes que existem. Tais sistemas são ímpares em sua capacidade de auto-organização, adaptação, regeneração e evolução, citando apenas as mais importantes. Seria espantoso se pudéssemos projetar e construir máquinas que funcionassem com apenas uma fração dessas características.

A simulação via computador de sistemas, sejam eles biológicos ou não, aliada à teoria de sistemas complexos é um campo de estudo que vem ganhando terreno ultimamente. É impressionante notar que tal campo origina trabalhos em áreas totalmente diversas, como, por exemplo, modelos em tumores avasculares[1], em disseminação de doenças em uma população, em sistemas imunológicos[2], em diferenciação celular[3], em crescimento de cidades e até mesmo em arquitetura.

Os sistemas complexos estudados aqui pertencem a um grupo denominado sistemas complexos auto-organizados. Uma introdução sobre os sistemas complexos e o porquê da auto-organização será dada no capítulo 2. Nele veremos quais as características que devem apresentar tais sistemas de modo a serem considerados complexos e auto-organizados. Esse capítulo pode ser considerado como um preâmbulo para os capítulos 3 e 4.

O capítulo 3 mostra estudos realizados com base no modelo Penna. O modelo Penna é um modelo de dinâmica de populações baseado na teoria de envelhecimento via acúmulo

de mutações que, além de ser bastante simples, é capaz de apresentar resultados bastante interessantes. Nesse capítulo é feita uma revisão da teoria de dinâmica de populações assim como teorias de envelhecimento. A partir de uma série de simulações com base no modelo Penna, são apresentados resultados particularmente interessantes e que ainda não haviam sido obtidos antes desse trabalho.

No capítulo 4, tratamos de problemas relacionados com a morfogênese de embriões ou embriogênese. A morfogênese é um problema bastante interessante do ponto de vista de sistemas complexos, pois é um caso onde presenciamos um drástico aumento na complexidade. De forma análoga ao que foi feito no capítulo anterior, primeiramente é feita uma introdução à teoria e os problemas envolvidos. A seguir apresentamos um modelo que imita qualitativamente um estágio inicial de formação embrionário.

Uma vez que os capítulos 3 e 4 são independentes, as conclusões assim como as perspectivas futuras estão contidas nos próprios capítulos.

Uma conclusão geral é feita no capítulo 5, onde tentamos de algum modo condensar o que foi feito nos capítulos anteriores com a teoria de sistemas complexos.

Capítulo 2

COMPLEXIDADE

2.1 Introdução

Assim como a maioria das ciências, a física é dividida em muitas áreas que foram sendo criadas à medida que os estudos se tornaram mais e mais específicos. Assim sendo, temos hoje a física de partículas, a astrofísica, a ótica, a física de superfícies etc. Entretanto, contrariando de certo modo esse quadro de especialização crescente, alguns cientistas propuseram um diferente modo de enquadrar os campos da física, que se dividiria na física do muito pequeno, do muito grande e do muito complexo[4]. A primeira englobando o mundo subatômico e suas partículas, e com eles o universo quântico; na segunda parte temos basicamente a cosmologia e a astrofísica. A terceira parte é a que nos interessa nesse trabalho.

Em primeiro lugar é importante ressaltar que a palavra complexo tem um significado especial nesse contexto. O complexo aqui não significa complicado; a complicação é a dificuldade em se caracterizar determinados sistemas, devido às muitas e emaranhadas combinações de seus constituintes, enquanto que a complexidade é a capacidade de gerar uma grande e inesperada diversidade de comportamentos. Sistemas complicados, como os modos normais de vibração em uma rede cristalina, por exemplo, podem não exibir um comportamento complexo ao mesmo tempo que sistemas complexos podem não ter um tratamento complicado. É bastante difícil definir de forma rigorosa o que vem a ser um sistema complexo, alguns preferem que eles sejam chamados de *sistemas de comportamento complexo*, talvez para evitar a confusão óbvia entre complexo e complicado. As definições mais comumente usadas baseiam-se essencialmente em observações qualitativas; elas definem o que passou a se chamar de *ciência da complexidade* como: *i*) o estudo de sistemas que trabalham entre a perfeita ordem e a perfeita desordem (região chamada de fronteira da ordem e caos, outro conceito ainda não bem definido); *ii*) processos onde

seu todo não pode ser expresso como a soma de suas partes.

Os sistemas complexos apresentam uma série de características que, combinadas, dificultam muito a tarefa de defini-los de uma maneira completa. Nem todas as características podem estar presentes, e as que estão, podem aparecer em diferentes graus. São elas [5]:

1. A complexidade aparece em processos dinâmicos, ou seja, aqueles caracterizáveis apenas por variáveis dependentes do tempo. É isso que lhes dá sua propriedade de evoluir com o tempo, ser mutável.
2. Em geral são constituídos por um grande número de elementos. Apesar disso, as unidades que se interagem formam um conjunto bem menor quando comparado com o todo, e essas interações podem ser muito simples (e geralmente o são).
3. São abertos, constantemente sujeitos à influência do meio, seja através de troca de matéria ou energia, seja respondendo a estímulos e restrições.
4. As interações entre suas partes, e as respostas que o mesmo dá aos estímulos do meio onde ele se encontra, são regidas por leis não lineares.
5. Adaptabilidade. O sistema tende a adquirir uma memória que o faz responder de maneira mais eficiente à exposição de contínuos estímulos iguais. O mesmo que aprendizado, isto é, a capacidade de usar informações obtidas anteriormente de modo a enfrentar uma situação igual ou semelhante.
6. Hierarquia. A informação é tratada de maneira hierárquica, ou seja, de modo diferente em escalas diferentes.
7. Aleatoriedade. A disposição de elementos de forma aleatória contribui para um aumento da variabilidade de um processo. Com o passar do tempo, os elementos errados ou redundantes podem ser corrigidos ou removidos pela dinâmica.
8. Aparecimento de atratores. Muitos sistemas complexos tendem a rumar para atratores, regiões do espaço onde a dinâmica se desenvolve e lá fica confinada. Esses atratores podem ser múltiplos, com o sistema visitando cada um deles de acordo com suas necessidades (novamente vindas de suas interações internas e com o meio).
9. Alguns comportamentos complexos podem deixar “pegadas” na forma de estruturas fractais. Fractais são entidades geométricas que, diferentemente da geometria euclidiana, possuem dimensões topológicas não inteiras [6, 7].
10. Criticalidade. Uma das características mais importantes em complexidade é a criticalidade. Em um estado crítico, os componentes internos e locais interagem de tal forma que provocam o aparecimento de uma propriedade coletiva global, como o que acontece em transições de fase. Entretanto, muitos sistemas complexos são hábeis de rumarem para a criticalidade de uma maneira esponânea.

11. Auto-organização: é a capacidade de se organizar, sem que para isso seja necessária a intervenção de um agente externo. O conceito também exclui que a ordem venha de algum agente interno privilegiado. Uma importante característica advém desse dois últimos conceitos, é a *criticalidade auto-organizada*[8], que é a propriedade natural de um sistema em atingir um estado crítico.

2.2 Sistemas complexos

Nessa seção faremos um resumo superficial dos principais conceitos e teorias desenvolvidas atualmente para o estudo da complexidade. Esses itens mostram o que a ciência já conseguiu aprender sobre tal fenômeno[5].

2.2.1 Caos e Ordem

Talvez tenha sido a redescoberta do caos determinístico em sistemas dissipativos¹, na década de 80, o evento que catalisou todo o avanço atual da ciência no estudo da complexidade. A principal característica dos sistemas dissipativos está no fato que o seu comportamento à longo prazo é independente de suas condições iniciais. Em tais sistemas, desprezados os transientes associados com o começo da dinâmica, as diferentes condições iniciais tendem a rumar para um mesmo estado final, que pode ser um ponto, uma curva, uma região do espaço ou qualquer entidade geométrica que assim sendo recebe o nome de atrator[9].

Pode parecer um contra-senso que um sistema apresente um comportamento caótico e ao mesmo tempo seja totalmente determinista. Na verdade tal contra-senso não existe, pois a palavra caos aqui não tem o significado que o senso comum dá a ela, como sendo algo desorganizado ou bagunçado. O caos refere-se à sistemas que possuem uma extrema sensibilidade às condições iniciais. Entretanto, como são definidos por mapas ou equações determinísticas, possuem também uma ordem em seu interior. Vejamos melhor o que vem a ser isso.

Todos os sistemas caóticos são processos dinâmicos não lineares, assim sendo, o modo como suas grandezas se comportam com o tempo é definido por regras não lineares, que podem aparecer sob a forma de equações diferenciais ou por meio de mapas discretos. Talvez o mais famoso sistema dissipativo capaz de exibir caos seja o de Lorentz. O modelo, desenvolvido por Edward Lorentz para simular convecção de fluidos é dado pelas

¹Embora os sistemas caóticos determinísticos não se enquadrem em algumas definições de sistemas complexos, sua presença aqui se justifica pelo aparecimento de teorias que usam o caos como uma explicação para a emergência de complexidade, como acontece no *homeocaos* (ver capítulo 3), sem se falar de sua importância histórica.

seguintes equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{dX(t)}{dt} = \sigma Y(t) - \sigma X(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} = -X(t)Z(t) + rX(t) - Y(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} = -X(t)Y(t) - bZ(t) \end{cases} \quad (2.1)$$

Vemos que esse modelo possui três grandezas que variam com o tempo, $X(t)$, que significa a velocidade de convecção, $Y(t)$, a variação da temperatura horizontal e $Z(t)$ a variação da temperatura vertical; σ , r e b são parâmetros relacionados com o problema em questão e que definem quando a dinâmica se torna caótica ou não. Resolver um sistema como esse significa encontrar como todas as variáveis se comportam à medida que o tempo passa. Ou seja, escolhendo-se uma situação inicial, podemos acompanhar a evolução temporal de todas as grandezas relativas ao mesmo, o que recebe o nome de **trajetórias** ou **órbitas**.

Outro modo de se definir uma dinâmica é usando-se um mapa discreto. Aqui o tempo é discretizado e, assim sendo, as equações diferenciais são trocadas por equações de recorrência, ou seja, equações onde o estágio atual é obtido através do estágio anterior e assim sucessivamente. Um dos mapas mais conhecidos é o mapa logístico. Ele foi introduzido por Verhulst em 1844 e sua versão discreta foi estudada por Feigenbaum, que explorou seu comportamento caótico, e por Robert May[10], que o relacionou com uma dinâmica de populações. O mapa logístico fornece a população em um instante de tempo $t + 1$ como função do tempo anterior t , da seguinte forma:

$$X_{t+1} = KX_t(1 - X_t) \quad , \quad (2.2)$$

onde K é um parâmetro do sistema, que, novamente define regiões onde o caos aparece, e X_t representa a densidade da população no instante t . A trajetória dada pelo mapa logístico, iniciando-se com um ponto qualquer X_o obedece à equação 2.2, e pode ser esquematizada da seguinte forma:

$$X_o \rightarrow X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow X_3 \rightarrow \dots \rightarrow X_n \rightarrow X_{n+1} \rightarrow \dots \quad (2.3)$$

O conceito de caos está intimamente relacionado com o conceito de trajetória; a partir de sua quantificação é que se define se um sistema é caótico ou não. Sistemas caóticos apresentam uma instabilidade intrínseca, que se reflete no que passou a se chamar de *forte sensibilidade às condições iniciais*. Em outras palavras, o que isso quer dizer é que, dois pontos iniciais tão próximos quanto possível, produzem trajetórias que tendem a divergir à medida que o tempo passa. Após um tempo suficientemente grande, as trajetórias também já se distanciaram, sendo impossível estabelecer qualquer correlação

entre a primeira e a segunda. Lorentz deu a essa característica, o famoso nome de “efeito borboleta”, segundo o qual “o vôo de uma borboleta no Brasil poderia desencadear um tornado no Texas”, como uma retórica referência à impossibilidade de se prever, a longo prazo, o comportamento dos sistemas caóticos².

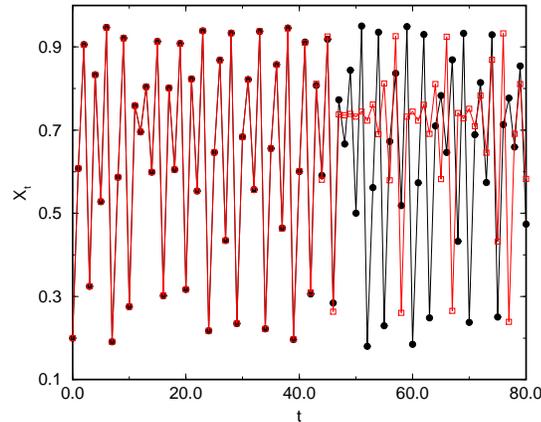


Figura 2.1: Trajetórias obtidas para o mapa logístico $X_{t+1} = K X_t(1 - X_t)$, a partir de duas condições iniciais praticamente idênticas e para $K = 3.8$. Temos $X_o = 0.2$ para as bolas cheias e $X_o = 0.20000000001$ para os quadrados vazados. A divergência das trajetórias se faz visível nesse gráfico a partir de $t = 50$.

A figura 2.1 mostra duas trajetórias obtidas para o mapa logístico com condições iniciais praticamente idênticas, sendo que a primeira difere da segunda apenas na décima casa decimal. Podemos ver como as trajetórias iniciam juntas e vão se distanciando com o tempo. Em um sistema caótico, mesmo conhecendo suas leis, só é possível reproduzir uma trajetória se medirmos todas as grandezas envolvidas com precisão infinita!

A medida do caos de um sistema é feita usando-se os expoentes de Lyapunov ou λ . Sob um ponto de vista qualitativo, esses expoentes medem como um sistema responde à uma pequena perturbação em uma de suas trajetórias. Quando $\lambda < 0$, a perturbação tende a sumir com o passar do tempo, ou seja, duas trajetórias muito próximas tendem a continuar próximas ou mesmo se fundir, e assim o sistema é ordenado. Caso $\lambda > 0$, a perturbação é amplificada, as trajetórias divergem com o tempo, e o sistema é então caótico. Outra característica dos sistemas caóticos é a presença de um atrator. Um atrator é uma região do espaço das variáveis do sistema para o qual são atraídas diferentes trajetórias, originadas por diferentes condições iniciais. Por mais estranhas que possam se comportar as trajetórias, elas se mantêm sempre dentro do atrator. A figura 2.2 mostra o atrator de Hénon. Esse atrator é gerado a partir de um mapa que é a versão bidimensional do mapa logístico. Temos agora duas variáveis (X e Y na figura 2.2) sujeitas novamente

²Essa metáfora apareceu pela primeira vez em dezembro de 1972, em uma palestra dada por Lorentz no *American Association for the Advancement of Science*, em Washington, cujo título original era: “Predictability: Does the Flap of a Butterfly’s Wings in Brazil set off a Tornado in Texas.”

à uma dinâmica não linear. A medida que o tempo avança, essas variáveis assumem posições distintas no plano e formam o atrator.

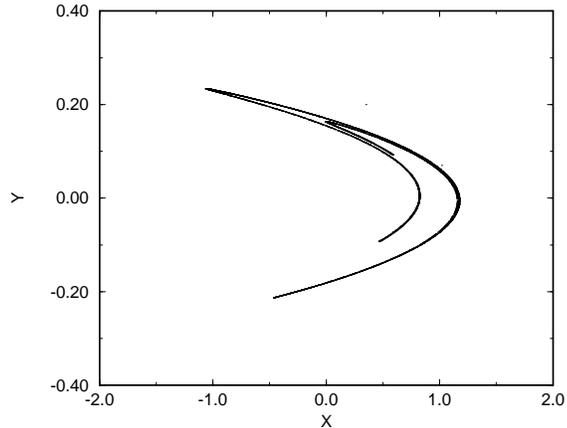


Figura 2.2: O atrator de Hénon. Essa figura é formada pela sucessiva iteração dos pontos sujeitos à uma dinâmica não linear.

Vimos acima que o conceito de caos se opõe ao conceito de ordem, e é usual se classificar um sistema como complexo ou ordenado. Tal classificação soa estranha já que vimos que o caos possui uma ordem interna, por isso colocaremos o que foi visto aqui da seguinte forma:

1. Ordem. Agora chamaremos o regime ordenado de regime linear. Aqui o sistema se comporta linearmente, de modo previsível. Tal regime é às vezes chamado de congelado. Nessas regimes o expoente de Lyapunov é negativo ($\lambda < 0$).
2. Caos. Aqui temos a perfeita desordem, o sistema muda a todo momento, é imprevisível e muito sensível a pequenas variações. Nessa região o expoente de Lyapunov é positivo ($\lambda > 0$).
3. As duas regiões acima representam regimes que são relativamente bem compreendidos e estudados. Entretanto, essas mesmas regiões definem uma terceira cujas características começaram a receber a devida atenção somente há algum tempo: a região intermediária, chamada de fronteira do caos. Como seriam os sistemas vivendo em tal região? Quais seriam suas características? Seria ele linear, caótico ou ambos?

2.2.2 Criticalidade

No contexto da ciência da complexidade, os sistemas que não estão nem no regime linear, nem no regime caótico são chamados de críticos. De modo a entendermos melhor

a criticalidade dentro da esfera dos sistemas complexos, vejamos alguns exemplos de fenômenos que, à primeira vista, parecem impossíveis de terem algo em comum.

O primeiro deles são os terremotos. Não é de hoje que o homem e a ciência tenta, em vão, descobrir quando eles vão aparecer e com que intensidade o farão. E mesmo combinando enorme poder computacional disponível atualmente com uma boa quantidade de dinheiro que alguns países gastam em pesquisas (o que é bastante justificável, já que terremotos são capazes de destruir cidades inteiras, e algumas vezes o fazem), parece que os terremotos continuam na nossa frente. Graças a essas pesquisas os terremotos são muito bem catalogados e muitos dados estão disponíveis, e o que nos interessa aqui são dois: a intensidade de um terremoto, isto é, a energia que um tremor libera, medida na escala *Richter*, e o número de vezes que um tremor de uma dada intensidade aparece. Após muitas observações de tremores, notou-se que aqueles muito fortes acontecem com menor frequência, enquanto que os tremores menores acontecem mais vezes. E mais, a frequência de um tremor em função da energia que ele libera segue uma lei, denominada *Lei de Gutenberg e Richter*, que é dada por:

$$N(E) \sim E^{-b} \quad , \quad (2.4)$$

onde $N(E)$ representa o número de terremotos com intensidade E ; para essa lei b é da ordem de 1.5. A lei de Gutenberg e Richter é o que se chama de lei de potência. Veremos as implicações de uma lei de potência mais adiante.

O segundo exemplo é uma pilha de areia. Imagine uma plataforma horizontal onde vai-se, lentamente, despejando areia. Quando a pilha de areia aumenta, forma-se um cone, com suas paredes aumentando gradativamente de inclinação. Dependendo da inclinação, a areia de um lado pode escorrer, ocasionando uma avalanche de grãos. Entretanto, quando a pilha atinge um ponto onde a quantidade de areia que é depositada se iguala à quantidade de areia que é retirada pelas avalanches, temos um regime estacionário. Nesse regime, cada grão interage apenas com seus vizinhos, mas pode criar um comportamento global de avalanches de vários tamanhos. Nesse ponto o sistema se torna crítico. Em simulações feitas da pilha de areia, mediu-se o número de avalanches em função de seu tamanho. O resultado é que existem muitas avalanches pequenas e poucas avalanches grandes, seguindo uma lei de potência da mesma forma que a equação 2.4³.

O terceiro e último exemplo é o sistema imunológico. Esse sistema funciona graças ao papel dos linfócitos e dos anticorpos. Quando um corpo estranho, chamado de antígeno, invade o organismo, ele é detetado pelo linfócito, que, através de um mecanismo de reconhecimento (conhecido como o modelo de chave e fechadura), produz um anticorpo específico para aquele antígeno. A principal característica do sistema imunológico é sua

³O comportamento de lei de potência aparece apenas em simulações da pilha de areia. Para experimentos reais, o sistema não exibe tal invariância de escala uma vez que possui um comprimento característico

memória, seu aprendizado. Uma vez que ele tenha sido exposto a um determinado antígeno, uma segunda exposição provocará uma resposta muito mais eficiente e logo todos os antígenos são eliminados, e assim dizemos que o organismo ficou imune àquela doença. Outra característica é a sua espantosa diversidade de tipos diferentes de linfócitos, chamado de repertório imunológico (cerca de 10^{11} tipos diferentes para o homem). De acordo com o modelo imunológico proposto por Jerne, uma vez que o repertório é muito grande, alguns de seus componentes podem ser reconhecidos por outros. Essa interação leva ao aparecimento de uma rede multi-conectada regulada por mecanismos de ativação e supressão de anticorpos. Simulações feitas em computador via autômatos celulares e comparadas com experimentos realizados com camundongos[2], mostraram que, quando a rede atinge uma região de dinâmica crítica, ela é capaz de memorizar a informação sobre todos os antígenos já presentes. Tal memória emerge como uma característica inerente à dinâmica, ao invés de precisar estar guardada em um registro estático.

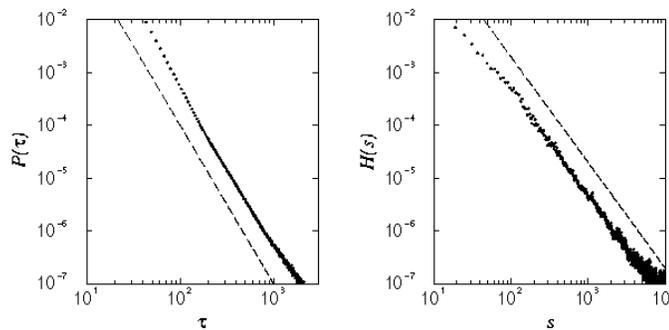


Figura 2.3: Leis de potência obtidas na simulação de um sistema imune usando-se o conceito de rede multi-conectada. O gráfico à esquerda é uma distribuição de frequências de ativação, enquanto o da direita é uma distribuição de tamanhos[2]. As linhas tracejadas servem apenas de guia para os olhos. Para maiores detalhes, ver texto.

A figura 2.3 mostra a assinatura de criticalidade apresentada pela simulação do sistema imunológico. O gráfico mais à esquerda representa a distribuição de tempos de ativação, ou seja, a distribuição dos intervalos de tempo nos quais uma dada população de anticorpos fica ativa. O gráfico à direita é uma distribuição de tamanhos, isto é, dentro dessa rede, quantos aglomerados de anticorpos possuem o mesmo tamanho. Vemos novamente o mesmo comportamento típico, com eventos grandes acontecendo com menor frequência e vice-versa, numa lei de potência com expoente negativo. Essa lei de potência é que torna possível a união de fenômenos tão diferentes quanto os tremores de terra, a pilha de areia e o sistema imunológico. Outros eventos naturais, ainda mais díspares, compartilham das mesmas características, entre eles as enchentes do rio Nilo e as flutuações da luz emitida por quasares.

A lei de potência como a que aparece na figura 2.3 é típica para fenômenos que não apresentam uma escala determinada de eventos. Usando dos exemplo acima, significa

que são possíveis todas as intensidades de terremotos, todos os tamanhos de cascatas de areia, o mesmo para os eventos relacionados com o sistema imunológico, as enchentes e os quasares. É a dedução que podemos tirar de um sistema que não apresenta uma escala definida, é a de que ele apresente todos os comprimentos de escala, chamada de invariância de escala, assim como acontece com um fractal. A mesma invariância em escala é encontrada em transições de fase de segunda ordem, no ponto onde se dá a transição, ou ponto crítico. Assim na temperatura crítica da transição líquido-vapor aparecem flutuações de toda a magnitude.

2.2.3 Auto-organização

Ao contrario de uma transição de fase líquido-vapor ou paramagnética-ferromagnética, onde temos que interceder nos parâmetros (no caso a temperatura) para que ela aconteça, alguns sistemas parecem ter a capacidade de usar de seus próprios recursos para atingir seu estado crítico, isso é denominado de *criticalidade auto-organizada*. A auto-organização, ou sinérgica, pode ser definida como: “um processo de aumento de organização em um sistema, sendo que o princípio organizador, *não* é um agente externo e nem um elemento interno privilegiado do mesmo” [11]. Nesse contexto, a criticalidade auto-organizada nada mais é do que um sintoma de auto-organização, que se reflete em tornar o sistema crítico.

A auto-organização desobedece os princípios do determinismo clássico segundo os quais uma causa pode gerar apenas um efeito, que causas locais geram efeitos locais, que causas globais geram efeitos globais e que causas superpostas geram efeitos superpostos. Vemos que, novamente, o princípio de superposição não é respeitado, uma vez que tais fenômenos são regidos por leis não lineares, a primeira condição necessária para o aparecimento da auto-organização. As outras condições é que sejam sistemas que se desenvolvem longe do equilíbrio termodinâmico e cujos elementos sejam acoplados por fortes realimentações (positivas ou negativas)[12].

Atualmente, o desenvolvimento de modelos auto-organizados em biologia é feito segundo dois pontos de vistas. O primeiro e mais popular se dá através de uma linguagem quimiocinética. A idéia aqui é postular que substâncias químicas difusas como inibidores (I) e ativadores (A), estão ligadas por meio de realimentações não lineares. Por exemplo, A é capaz de catalizar de um modo não linear a produção de I , enquanto I inibe linearmente a produção de A . A organização aqui é atingida quando as taxas de difusão de A e I atingem certos valores. O segundo modo é usando de conceitos puramente mecânicos como deformações, estresses, forças. Esse tipo de abordagem se faz mais apropriada quando o objetivo é modelar o surgimento de padrões de forma e estrutura. Um dos modelos mais simples a usar esses conceitos é chamado de IPM (modelo de pressão interna). Seu algoritmo é muito simples: um “orgão” de forma específica é geometricamente dividido em um determinado número de elementos constituintes. Cada elemento, por sua vez, sofre da pressão exercida pelos seus vizinhos próximos. Dependendo

da pressão resultante, da sua forma geométrica e de condições ligadas a deformações elásticas e viscosas, cada elemento pode ser movido de sua posição inicial. Cada nova redistribuição gera um novo conjunto de forças e o conjunto se move novamente até que algum tipo de equilíbrio seja alcançado. A figura 2.4 mostra um esquema de como funciona o IPM.

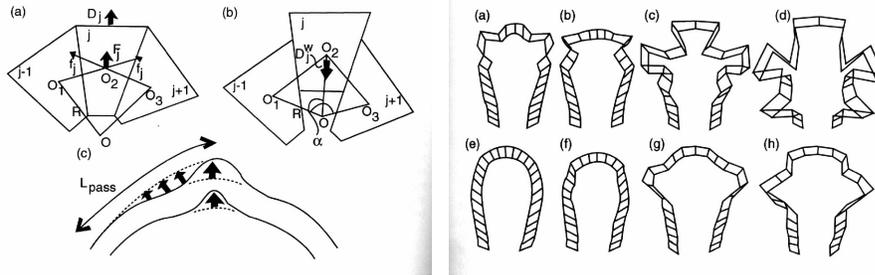


Figura 2.4: Esquema do modelo de pressão interna IPM. À esquerda vemos o algoritmo usado em 3 células adjacentes, $j - 1$, j e $j + 1$. Nessa figura a letra O_j é o centro de curvatura, F_j a força resultante, D_j o deslocamento e D_j^W expressa a resistência visco-elástica de j . L_{pass} não é um parâmetro, mas representa a parte adjacente de células que está passivamente ligadas à célula j . À direita vemos 8 resultados distintos, figuras (a) a (h), para várias células, obtidos para um mesma configuração inicial e diferentes parâmetros [12].

Como as movimentações são causadas apenas por fatores internos e locais, temos claramente um processo auto-organizado. O IPM foi usado com relativo sucesso no modelamento de rudimentos epiteliais de alguns seres que, no início de seu desenvolvimento, apresentam certos órgãos que podem ser geometricamente aproximados por um tubo na forma de U, como, por exemplo, o estômago de equinodermas e tubos neurais de vertebrados.

2.3 A fronteira do Caos e a auto-organização na biologia

A teoria de sistemas complexos trouxe consigo uma nova maneira de se pensar e de se trabalhar com antigos problemas. Baseados em tais conceitos, alguns cientistas têm defendido a idéia de que alguns problemas, assim como o modo de encará-los podem (e as vezes devem) ser vistos de uma maneira radicalmente diferente de como são vistos atualmente.

Talvez o exemplo mais contundente seja a teoria evolutiva de Darwin. Sua teoria se baseia no conjunto de dois fatores: mutações aleatórias e seleção natural. As mutações, ocorrendo ao acaso, tornavam o organismo mais ou menos apto, e caberia apenas à seleção natural, o trabalho de filtrar do ambiente, aqueles não capazes. Esse processo, lento e constante, levaria gradativamente ao aparecimento de organismos mais complexos. Entretanto, alguns trabalhos começaram a refutar a idéia que a evolução seria um processo

contínuo, entre os mais importantes estão os de Niles Eldredge, Stephen Jay Gould e Stuart Kauffman. As hipóteses do *equilíbrio pontuado*, proposta por Eldredge e Gould, e a da *coevolução*, de Kauffman, propõem que a evolução não teria se dado de uma forma lenta e gradual, mas sim aos saltos, às avalanches, tal qual acontece na pilha de areia e com os terremotos. Do mesmo modo, grandes eventos evolutivos apareceriam de maneira pouco freqüente, e pequenos eventos seriam mais comuns, em um comportamento semelhante ao da figura 2.3. O equilíbrio pontuado surgiu com base em registros fósseis que identificaram dois fatos notáveis: o primeiro ocorrido no período permiano, onde um grande episódio de extinção aconteceu, eliminando cerca de 96% das espécies existentes, e o segundo no cambriano, que foi testemunha do aparecimento de uma enorme variedade de organismos[13]. Dados sobre extinções de espécies dos últimos 600 milhões de anos levaram à uma lei de potência com um expoente próximo de 2, reforçando ainda mais a hipótese. Na coevolução, Kauffman defende a idéia que a evolução dos organismos acontece de tal modo que o sistema é levado, de maneira espontânea, à região crítica, ou seja, à fronteira do caos.

Kauffman voltaria novamente a usar os conceitos de criticalidade e auto-organização, para focar novos processos biológicos, como a origem da vida e a diferenciação celular[14]. A teoria da origem da vida mais aceita é a baseada na formação de moléculas cada vez mais complexas a partir de uma “sopa de nutrientes” inicial. Dentro dessa sopa, os ingredientes poderiam se combinar aleatoriamente até que, em algum momento, poderia ser criada uma molécula complexa o bastante para se replicar e para catalisar a replicação de outras. Essa molécula seria uma espécie de RNA primitivo. Alguns pesquisadores veem nessa teoria um ponto de inconsistência: a geração de uma molécula de tal complexidade dentro desse cenário, teria, segundo seus contestadores, a mesma probabilidade de um ciclone passar por um ferro velho e montar um 747[14]. A teoria proposta por Kauffman, chamada de modelo *auto-catalítico*, soluciona esse problema de uma maneira bastante elegante. Nela, a criação das moléculas estão vinculadas por ciclos auto-catalíticos, onde uma molécula catalisaria a formação de uma cadeia de outras moléculas, que por sua vez catalisariam a primeira, fechando o ciclo, e tornando o processo bastante mais robusto. Vimos, na seção anterior, que a retro-alimentação é um dos requisitos básicos para o aparecimento de auto-organização, e dela faremos uso no capítulo 4, a fim de tornar possível a auto-organização do modelo.

Finalmente temos a diferenciação celular. Esse é o nome dado ao processo que faz com que seja possível, a alguns organismos multicelulares, apresentarem uma boa diversidade de células, apesar de todas carregarem a mesma bagagem genética, ou seja, o mesmo DNA. Podemos tomar como exemplo o ser humano, que possui cerca de 256 tipos de células diferentes, como células epiteliais, musculares, reprodutivas etc. O modelo proposto por Kauffman é baseado na idéia de que os genes que regulam o modo como uma célula vai se desenvolver (ou diferenciar) formam uma rede multi-conectada (similarmente ao que acontece no modelo imunológico de Jerne) e funcionando em uma região de fronteira com o caos. Essa rede é formada de N genes, que podem apresentar apenas dois estados, 0,

ou não ativo, e 1, ativo. O estado de cada gene é determinado em função dos estados dos outros C genes aos quais ele está ligado. A conexão entre os genes é feita através de funções lógicas (booleanas), o que deu o nome ao modelo de *rede booleana*. Kauffman estudou o comportamento dessa rede, distribuindo funções booleanas de uma maneira aleatória, fixando $N = 100.000$ (a ordem de grandeza do número de genes da espécie humana) e notou que seu comportamento é drasticamente determinado pelo parâmetro C . Para $C = 1$, a rede atinge um ponto onde fica estacionada, evidenciando um comportamento linear, congelado, insensível à perturbações externas. Quando $C = N$, significando que o estado de cada gene é determinado por todos os genes da rede, incluindo ele próprio, verificou-se que a rede assume um comportamento praticamente caótico, com enorme sensibilidade a estímulos externos⁴. Nessa região, o número de estados possíveis que para esse sistema é da ordem de $10^{15.000}$, ou seja, tal sistema poderia gastar o resto da sua existência passeando entre esses inúmeros atratores, o que seria impróprio para um sistema vivo.

Entretanto, ao se fazer $C = 2$, algo insusitado ocorre. Os $10^{15.000}$ atratores são reduzidos para algo da ordem de $\sqrt{N} \simeq 317$, e desse modo o sistema é capaz de visitar todos eles, e a rede tende a apresentar um comportamento regular, mas ainda assim não linear. Kauffman interpretou cada atrator como sendo um estado que leva ao aparecimento de um tipo de célula. Quando $C = 2$, o sistema sofre uma organização sentida no encolhimento do número de atratores, passando de incontáveis estados, a apenas cerca de 317, a mesma ordem de grandeza dos tipos celulares existentes no homem. Apesar da redução dos estados, a rede continua a apresentar um comportamento complexo, respondendo de maneira diferente à diferentes perturbações externas.

Atualmente, especula-se que a fronteira do caos é uma região onde os sistemas podem obter um balanço favorável entre a ordem dada pelo comportamento linear, e a desordem do regime caótico. Essa estreita faixa seria o lugar para onde a vida foi levada pela evolução e a seleção natural. Uma discussão mais aprofundada pode ser vista no capítulo 3, onde veremos tal conceito aplicado em um modelo de dinâmica de populações baseado em uma teoria evolutiva de envelhecimento.

⁴Resultados semelhantes foram encontrados mesmo para $C \neq N$, mas mantendo-se C grande.

Capítulo 3

DINÂMICA POPULACIONAL E ENVELHECIMENTO

3.1 Introdução

Sempre que se toca no assunto de envelhecimento, é quase inevitável que uma palavra venha à nossa mente: tempo. Na verdade o tempo é a grande testemunha das mudanças que experimentamos à medida que ficamos velhos. Os antigos já haviam percebido isso, tanto que as nossas tēmporas (do latim *tempora*, tempo)[15] têm esse nome por ser a região do couro cabeludo onde geralmente aparecem os primeiros cabelos brancos quando o homem envelhece.

Infelizmente, o envelhecimento não se faz notar apenas no cabelo, que minguia, embraquece, ou ambos. Fisicamente falando, tudo piora com o tempo. Nossa pele perde seu viço e sua elasticidade, nossos ossos enfraquecem, nos curamos mais lentamente das doenças, o normal funcionamento de nossos órgãos começa a ficar comprometido, até o nosso cérebro é afetado. Cedo ou tarde ficamos senis, debilitados, até que finalmente atingimos um estado em que o mal funcionamento se torna crítico e então morremos. Nesse sentido, a palavra envelhecimento tem uma conotação muito mais abrangente do que simplesmente ficar velho, ela significa um processo contínuo de degeneração em função do tempo, também conhecida como senescência.

Há muito que o envelhecimento vem intrigando os pesquisadores, não apenas pelo seu caráter médico, ou seja, no sentido de se prolongar nossa expectativa de vida ou de se produzir remédios mais eficazes no tratamento de doenças da velhice, mas também em se explicar vários padrões intrigantes existentes em seu mecanismo. Tais padrões devem ser observados e obedecidos em qualquer tentativa de se construir uma teoria que explique o fenômeno. Os mais notáveis são [16]:

i) A maioria das espécies multicelulares possuem distintas e bem definidas expectativas máximas de vida. A variação da expectativa de vida entre as espécies é bastante notável, e mesmo entre os mamíferos ela pode sair de alguns meses para o menor roedor do planeta (o mussarinho), passando por um pouco mais de duas décadas para coelhos e chegando até quase um século para os humanos.

ii) A Lei de Gompertz. Observada por Gompertz em 1825, propõe que a taxa de mortalidade a uma dada idade é dada na forma de uma função exponencial crescente com a idade ¹. Ou seja, se $q(x)$ é a taxa de mortalidade de uma população com idade x , então

$$q(x) = q_0 e^{cx} \quad , \quad (3.1)$$

onde q_0 e c são parâmetros. A figura 3.1 mostra a lei de Gompertz vista através das taxas de mortalidades em função da idade observadas na população masculina da Alemanha, no ano de 2000[18].

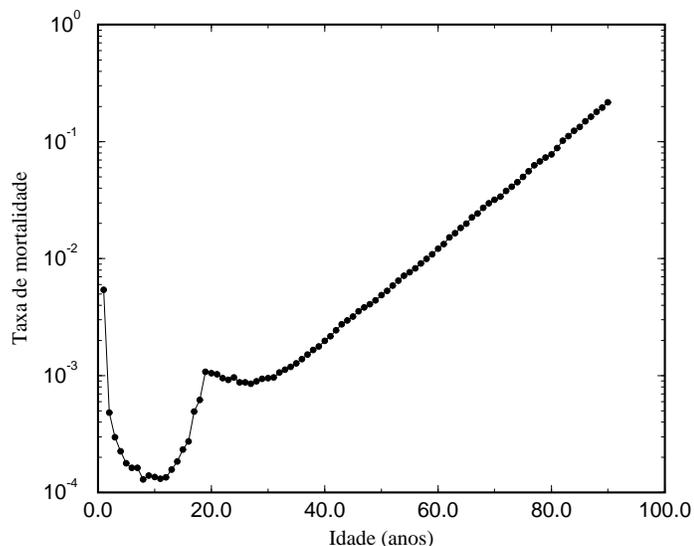


Figura 3.1: Taxas de mortalidade em função da idade medidas na Alemanha no ano de 2000[18]. Podemos ver claramente a região de Gompertz para a população acima dos 30 anos.

A Lei de Gompertz pode ser vista através da bela reta obtida no gráfico semi-log para a população acima dos 30 anos, sendo essa faixa chamada de *região de Gompertz*. A não

¹Embora a Lei de Gompertz seja bem aceita, uma intrigante anomalia tem chamado a atenção nas literaturas: o nivelamento ou mesmo declínio das taxas de mortalidade nos indivíduos muito velhos. Tal fenômeno aparece em literaturas sobre envelhecimento e estudos demográficos humanos, bem como em experimentos de laboratório em populações de moscas. [17]

observância da Lei de Gompertz na faixa abaixo de 30 anos se deve a vários fatores, como o cuidado dos pais (para aqueles muito jovens) e alta probabilidade a acidentes, sejam de trânsito, drogas etc (para aqueles na adolescência). Uma ótima discussão sobre tal assunto pode ser encontrada em [19, 20].

iii) Para algumas espécies, os machos envelhecem mais rápido que as fêmeas. A figura 3.2 mostra o mesmo tipo de gráfico da figura 3.1, aqui, porém, temos os dados da população americana, para homens e mulheres[21]. Podemos notar como as taxas de mortalidade são sempre menores para as mulheres, quando comparadas com homens da mesma faixa etária. Na verdade, o que parece ocorrer é um envelhecimento mais acelerado naqueles indivíduos que produzem os dois cromossomos responsáveis pela diferenciação sexual. No caso do ser humano por exemplo, tanto nos homens como nas mulheres todos os cromossomos aparecem em pares, com exceção dos sexuais X e Y. As mulheres possuem duas cópias do cromossomo X enquanto os homens possuem uma cópia do X e uma do Y. Nos pássaros acontece o inverso. Os machos carregam dois cromossomos iguais ZZ e as fêmeas possuem cromossomos diferentes, WZ.

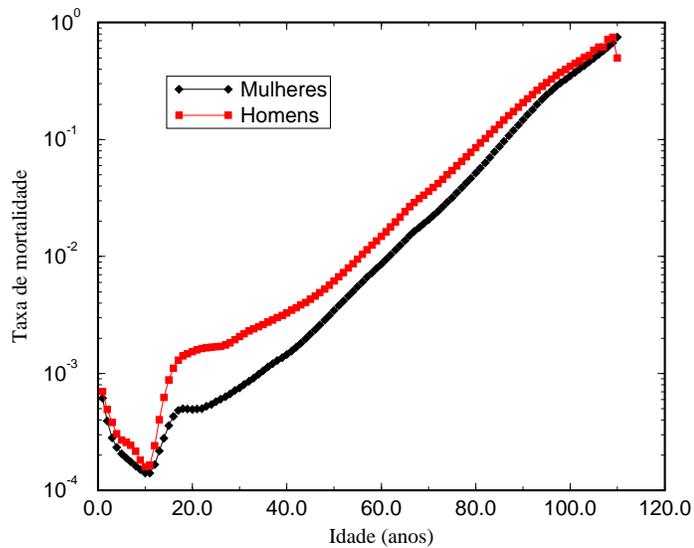


Figura 3.2: Taxas de mortalidade em função da idade medidas nos Estados Unidos, no ano de 2000, para a população feminina (diamantes) e masculina (quadrados) [21]. Note como a população feminina tem uma taxa de mortalidade sistematicamente menor do que a masculina. A região de Gompertz aparece novamente nas idades superiores a 30 anos.

Uma explicação plausível para tal comportamento pode ser feita usando-se os conceitos de envelhecimento dado por acúmulo de mutações (ver teoria evolutiva do envelhecimento na próxima seção). A aparente desvantagem da heterozigoticidade XY ou WZ pode ser explicada se assumirmos que a maioria das doenças hereditárias são recessivas e

somente uma minoria é dominante. Assim, naqueles indivíduos homocigotos ZZ ou XX, uma mutação danosa em um dos cromossomos, pode ser mascarada pelo outro cromossomo igual. Tal mascaramento não é possível para aqueles heterocigotos. Nesses últimos indivíduos, cada mutação danosa no cromossomo X (ou Z), age com dominância, produzindo uma doença, tornando-os mais vulneráveis às mutações [22]. Entretanto, dados observacionais sugerem que a situação real não é tão simples como a teoria sugere. Existem mamíferos onde o macho vive mais que a fêmea (quando em cativeiros), do mesmo modo em que existem espécies de pássaros onde a fêmea possui expectativa de vida maior que o macho[23].

iv) Basicamente, toda espécie metazoa mostra algum tipo de senescência, que começa após alcançada a idade de maturação sexual. Para espécies que se reproduzem várias vezes (iteoparas), o processo de envelhecimento é representado por um contínuo declínio nas probabilidades de sobrevivência, enquanto que naquelas que se reproduzem apenas uma vez (semelparas), o processo acontece de forma abrupta. É o que acontece, por exemplo, com o salmão do Pacífico, que após reproduzir, envelhece e morre em um curto período de tempo. Esse efeito é denominado *senescência catastrófica* [24].

3.2 Teorias de envelhecimento

A primeira tentativa de se explicar o processo de senescência foi através de uma analogia com máquinas. Tal teoria foi denominada *wear out* pois se baseia no gasto que os mecanismos não vivos sofrem quando sujeitos ao uso. Tome-se um automóvel, por exemplo. Com o passar dos anos, e com o uso constante, as peças vão se tornando gastas, a reposição de óleo se torna mais frequente, as juntas enfraquecem, os amortecedores começam a não cumprir mais a sua função. De um modo análogo, o corpo de um ser vivo estaria sujeito a desgastes semelhantes durante toda a sua vida. O problema com tal idéia é que, ao se comparar o ser vivo com uma máquina, um detalhe muito importante fica de fora. Do ponto de vista termodinâmico, deixa de ser um detalhe, e se torna um problema grande. Os seres vivos, ao contrário das máquinas, são sistemas termodinâmicos abertos, com constante troca de matéria. A todo momento, nossas células estão morrendo e sendo trocadas por novas, nossos tecidos se regeneram, temos a capacidade de auto-cura de um conjunto bastante grande de danos. Além do mais, a vida parece ser um fenômeno altamente fora do equilíbrio. Para os seres vivos, o equilíbrio termodinâmico significa a morte.

Embora existam inúmeras teorias para explicar *como* os seres vivos envelhecem, aquelas que tocam na questão do *porquê* podem ser enquadradas atualmente em apenas dois grupos: a *taxa de vida* e a teoria evolutiva. Enquanto que a primeira se baseia em argumentos bioquímicos, a segunda se vale de conceitos darwinianos como adaptabilidade e seleção natural. Nenhuma das duas detém o posto de ser a teoria definitiva para explicar

o problema, uma vez que teorias desse tipo são difíceis de serem testadas e observadas em ambientes naturais. Do ponto de vista de simulação em computadores, a teoria evolutiva do envelhecimento se revelou muito mais fácil de se modelar, sendo que quase todos os modelos existentes são baseados nela. O mesmo acontece com esse trabalho. Uma vez que os resultados aqui obtidos foram produto de um modelo evolutivo, esse é mais bem detalhado no texto. De qualquer modo, alguns comentários a respeito da *taxa de vida* foram incluídos de forma que uma comparação entre as principais diferenças entre as duas possa ser feita.

3.2.1 Taxa de vida

A *taxa de vida* possui esse nome porque é baseada no conceito que todos os seres vivos possuem em sua fisiologia algo que efetivamente vão gastando com o tempo. Por isso ela é chamada as vezes de *wear out*. Aqueles que gastam de maneira mais lenta vivem mais, e aqueles que gastam de forma mais rápida vivem menos. Quando seu “combustível” acaba, ele morre. Pensando em termos metabólicos, a taxa-de-vida explica porque grandes animais, que possuem batimentos cardíacos mais lentos, vivem muito mais do que pequenos animais com altos batimentos cardíacos². A figura 3.3 mostra a relação alométrica³ entre a taxa de metabolismo de repouso (a quantidade de oxigênio consumido em cm^3/h) para vários mamíferos em função de sua massa corporal. A propriedade de escala, com quase sete décadas, é impressionante.

A *taxa-de-vida* explica o envelhecimento através do acúmulo de substâncias nocivas ao bom andamento das funções celulares. Segundo ela, durante o curso normal do metabolismo, alguns resíduos indesejáveis são formados. Tais resíduos podem ser proteínas defeituosas [25, 26], moléculas mal formadas resultantes de choques entre moléculas e radicais livres como as espécies reativas do oxigênio (*ROS*) (o superóxido anion e o agressivo radical hidroxila), o peróxido de hidrogênio, o óxido nítrico e os seus derivados peróxidos [27]. A teoria dos radicais livres como causadores de envelhecimento apareceu na década de 50 e pregava que radicais do oxigênio eram gerados pelas células e contribuíam para criar um quadro de danos acumulativos. Tal teoria foi recebida com controvérsia até a identificação, uma década depois, do superóxido dismutase (*SOD*⁽³⁾), uma enzima cuja função era unicamente remover os superóxidos anion.

A teoria *taxa-de-vida* se tornou sinônimo da teoria dos radicais livres porque, ao produzir energia para a célula, a mitocôndria consome boa parte do oxigênio intracelular. Desse modo, quanto maior a taxa metabólica, maior é a produção de espécies reativas de oxigênio (*ROS*) e conseqüentemente maior é a taxa de dano e menor é a expectativa de vida.

²É interessante comparar a galinha, cujo coração pulsa em um incrível ritmo de 300 bpm e o elefante, 10.000 vezes mais pesado e com um ritmo cardíaco de 30 bpm. A sigla bpm significa batidas por minuto.

³Alometria significa o crescimento de parte de um organismo em relação a seu todo, bem como a medida e o estudo de tal crescimento.

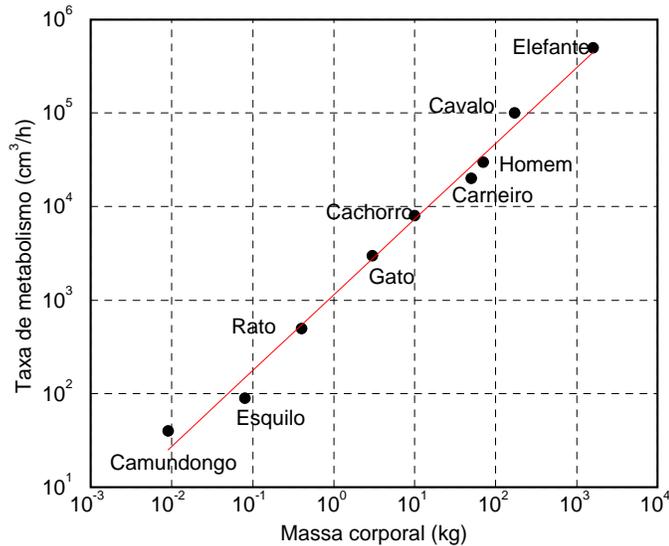


Figura 3.3: Relação alométrica entre a quantidade de oxigênio consumido por hora, em função da massa corporal para vários mamíferos.

Por serem altamente reativos, os radicais livres interagem de forma agressiva com vários elementos do meio intracelular, oxidando-os e gerando mais radicais durante a reação. Essa cadeia de radicais livres gerando mais radicais pode, em determinado estágio, impedir certas funções celulares vitais, e a célula morre. Dentro dessas funções está a divisão. Alguns cientistas acreditam que a idade de uma célula se traduz pela sua capacidade de reprodução, o que torna qualquer substância ou agente que atue nessa área, como um provável candidato a responsável pelo processo de envelhecimento. Um sério candidato a tal cargo é a enzima telomerase[28].

Foi descoberto que a telomerase tem um importante papel na divisão celular, por atuar no telômero, as “pontas” do cromossomo. Quando uma célula sofre mitose, as cadeias de DNA devem ser replicadas para que a nova célula receba o mesmo material genético da célula que a originou, e assim se tornar a mesma célula. Para que a divisão seja feita com sucesso, as pontas do cromossomos, ou telômeros, têm que ser reconhecidos pelas enzimas que irão ler e replicar a seqüência. Entretanto, durante esse processo, as partes das extremidades são destruídas. É nesse instante que entra em ação a telomerase, “alongando” a ponta da cadeia, e compensando a perda de seqüências. Sem a ação da telomerase, à medida que o DNA fosse sendo replicado, suas pontas ficariam danificadas a ponto de comprometer a informação contida na seqüência, impossibilitando a divisão, e a célula morreria.

Um resultado interessante, que mostra o problema discutido acima, foi obtido em uma população de camundongos, onde o gene responsável pela ativação da enzima reconstrutora dos telômeros encurtados foi anulado. Ao contrário dos humanos, que possuem telômeros relativamente curtos, camundongos são espécies com longas pontas, de modo que, mesmo

com a ação reconstrutora dos telômeros comprometida, somente a partir da terceira geração é que os efeitos começaram a aparecer. Tais efeitos se mostraram na forma de calvície, cabelos brancos, lesões de pele. As gerações seguintes apresentaram os mesmos sintomas, porém cada vez mais cedo. Por outro lado, apesar do aparente envelhecimento dos camundongos, não foi notada nenhuma anormalidade cardíaca, ou de rins, e nenhum dos espécimes apresentou enfraquecimento dos ossos ou catarata, disfunções bem relacionadas com a idade. Parece que a telomerase está intimamente ligada com órgãos cuja vida depende de uma contínua proliferação de células, como pele e cabelo, ou de uma regeneração rápida, como no caso de um ferimento.

O achado da telomerase não significa a solução do problema do envelhecimento. Nenhum dos experimentos feitos sugeriu uma relação direta entre a ação da telomerase e os processos de senescência como um todo, podendo haver, provavelmente, outros mecanismos agindo no sistema.

3.2.2 A teoria evolutiva

A teoria evolutiva do envelhecimento surgiu a partir de um aparente paradoxo contido nas idéias de Darwin sobre a evolução a partir da seleção natural: se essas duas “forças”, (evolução + seleção), agindo em conjunto, tendem a aumentar a adaptabilidade dos indivíduos, porque então ela produz organismos cuja sobrevivência e taxas reprodutivas declinam com a idade?

A teoria evolutiva do envelhecimento possui 3 vertentes com explicações distintas de como a senescência ocorre[29]. A primeira é chamada de pleiotropia antagônica, baseada na hipótese de genes que podem ser responsáveis pela expressão de dois efeitos distintos e antagônicos. Isto é, o aparecimento de alguma característica favorável em certa idade, seria balanceado pelo aparecimento de um efeito desfavorável em outra idade. A segunda é chamada de soma descartável, pois baseia-se no fato que as células somáticas não possuem mais funções importantes uma vez que as células reprodutivas tiveram seu papel na reprodução do organismo (vide o exemplo da *Volvox carteri* nessa seção). Finalmente temos a teoria de envelhecimento baseada no acúmulo de mutações nocivas. Uma vez que o modelo empregado em nosso trabalho se baseia nessa teoria, ela será mais detelhada no texto.

De modo a explicar os fundamentos da teoria evolutiva de envelhecimento através do acúmulo de mutações, vamos estudar primeiro o papel das mutações na dinâmica de uma população. Basicamente, um organismo pode sofrer mutações advindas de duas origens distintas: aquelas produzidas por agentes externos às células, como raios solares, agentes mutagênicos etc; ou aquelas geradas no momento de uma divisão celular (seja mitose - onde ocorre uma cópia da célula mãe, seja meiose - quando são produzidas as células reprodutivas, os gametas). Essas mutações tanto podem ser benéficas quanto maléficas,

sendo que as do segundo tipo acontecem com muito mais frequência e são acumulativas, isto , seus efeitos se acumulam em um indivíduo. Apenas as mutações que ocorrem nas células reprodutivas podem ser passadas para os descendentes. No caso de organismos unicelulares, onde novos seres são criados por fissão, não há separação entre os dois tipos de células: somáticas e sexuais.

Continuando nossa experiência, imaginemos agora que tal população seja formada de organismos unicelulares que reproduzem-se simplesmente dividindo seus indivíduos em dois, produzindo cópias exatas. Sendo assim, qualquer mutação que afete um organismo, afetará todos os demais organismos gerados a partir daquele. Essa população não é capaz de se livrar das mutações constantemente introduzidas em seu código, e, devido ao seu modo de reprodução, ainda as transmite. Com o passar do tempo, teremos uma população de indivíduos cada vez mais mal adaptados e mal “encaixados” no ambiente, que pode culminar com a extinção dessa espécie, fenômeno conhecido como *Mutational Meltdown*.

Quais os mecanismos que a natureza usa para resolver esse problema? Dentro de um quadro como esse, como é possível que organismos mais bem adaptados e mais complexos possam surgir? A resposta está no sexo, e nas mutações que podem ocorrer durante a reprodução. A reprodução sexuada e o sexo são uma invenção da natureza que introduz profundas consequências em organismos complexos, com ele a morte passa a ter um papel crucial no desenvolvimento de tais espécies.

Nesse ponto é importante chamar a atenção que reprodução e sexo são dois processos distintos e separáveis. Reprodução é a criação de novos indivíduos. Já sexo envolve a combinação genética de dois indivíduos diferentes de modo a criar novos arranjos. Sendo assim, é possível haver reprodução sem sexo, como acontece com organismos que se produzem por fissão, como a ameba ou a hidra. Entre organismos unicelulares também é comum o sexo sem a reprodução. As bactérias são capazes de transmitir genes de um indivíduo para o outro através de uma espécie de conexão chamada de *pili*; o paramécio reproduz por fissão mas consegue trocar material genético por meio de **conjugação**. Na conjugação, dois paramécios se alinham através de seus aparatos orais e trocam sua carga genética, originando dois paramécios geneticamente diferentes daqueles de antes da conjugação. A reprodução sexuada é a união desses dois processos.

Organismos unicelulares que se reproduzem por uma simples divisão celular, como a ameba, são virtualmente imortais[30]. A ameba que vemos hoje em microscópios não possui ancestrais mortos! Quando uma ameba se divide, nenhuma das duas amebas resultantes pode ser considerada ancestrais ou descendentes. Elas são irmãs. Uma ameba morre apenas se sujeita a um acidente fatal, e quando isso acontece, ela não é mais capaz de se dividir. Entretanto, a morte se torna parte essencial da vida para qualquer organismo multicelular que, de acordo com sua evolução, estabeleceu uma divisão de trabalhos entre células somáticas e células reprodutivas. Nesses organismos uma importante diferenciação celular ocorreu, transformando parte de suas células em células reprodutivas. Tais células são responsáveis por todos os processos relacionados com a

reprodução, como, por exemplo, a geração de gametas. O restante das células que não participa diretamente desse processo são chamadas de células somáticas. Em muitos organismos multicelulares onde existe tal diferenciação celular, a morte se torna profundamente ligada com a reprodução. Vejamos, por exemplo, o que acontece com a *Volvox carteri*. A *Volvox* é um organismo multicelular, composto aproximadamente por 2000 pequenas células dispostas em forma de esfera, e dentro dessa esfera, possui mais 16 células reprodutivas, chamadas de **gonídias**, bem maiores do que suas parentes somáticas, ver figura 3.4. Quando um *Volvox* maduro se reproduz assexuadamente, cada gonídium se divide 11 ou 12 vezes. Algumas dessas divisões são assimétricas e assim produzem um novo conjunto de cerca de 2000 pequenas células somáticas e mais 16 células maiores, as gonídias. Ao final do processo, temos 16 jovens *Volvox* dentro de uma esfera de pequenas células somáticas. Aqui, acontece algo que ao mesmo tempo é dramático e inusitado: as células somáticas “pais” dos novos *Volvox*, incapazes de uma nova reprodução, morrem. Na verdade elas literalmente se suicidam, sintetizando um conjunto de proteínas que causam a morte e dissolução das células que fabricam essa proteína, e, desse modo, liberando a nova geração dos *Volvox*.

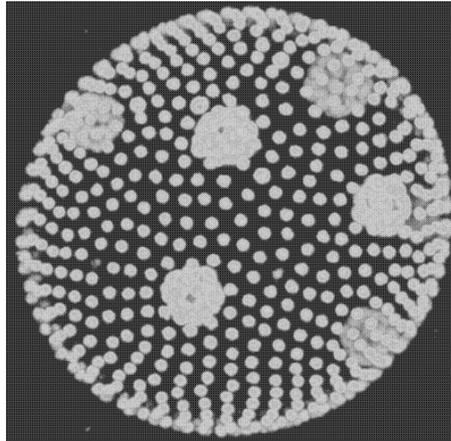


Figura 3.4: Imagem da *Volvox Carteri*. As pequenas células na periferia esférica do organismo são as células somáticas e as maiores, no interior, são as células reprodutivas, ou gonídias.

Vejamos agora qual o papel que as mutações desempenham no processo de envelhecimento. Nos organismos que estabeleceram a divisão entre células somáticas e células reprodutivas, a reprodução se dá via produção desse último tipo, os gametas. Durante a geração dos gametas, podem ocorrer mutações quando os cromossomos se dividem. Diferentes das mutações somáticas, aquelas ocorridas nas células reprodutivas são passadas aos descendentes, podendo ou não desencadear processos de doenças genéticas nesses últimos. Dentre as mutações que realmente desenvolvem doenças, vamos examinar dois casos extremos:

1. Uma mutação letal que afete seu portador nos primeiros anos de sua vida (antes da

idade de reprodução).

2. Uma mutação letal que afete seu portador nos últimos anos de sua vida.

Esses dois casos extremos nos possibilitam um fácil entendimento de como que a reprodução sexuada representa um papel muito importante dentro da teoria evolutiva do envelhecimento. Vamos analisar o primeiro caso. É fácil ver que os indivíduos portadores de tal anomalia irão morrer antes de poderem se reproduzir, e assim essas mutações não serão passadas a seus descendentes, uma vez que tais indivíduos não deixarão descendentes. Em contrapartida, no segundo caso, os portadores chegarão na fase de reprodução sem maiores problemas, assim como aqueles que não são portadores. Essas mutações serão mais difíceis de serem retiradas uma vez que não trazem riscos no que se refere a reprodução. Essa dinâmica pode atingir um estado estacionário quando a taxa de mutações introduzidas nessa população se iguala com a taxa com que são retiradas da mesma.

A conclusão que podemos tirar é que a natureza fez da reprodução uma ferramenta em que ela gradua a intensidade com que a seleção natural age nos indivíduos; com mais força sobre os mais jovens, e com menor intensidade sobre os mais velhos. Podemos ver claramente como que, de novo, a reprodução e o envelhecimento ou morte, possuem uma forte ligação, com o processo de senescência iniciando-se logo após a maturidade reprodutiva.

É interessante notar como a taxa de vida e a teoria evolutiva possuem propostas radicalmente diferentes para explicar o mesmo fenômeno. Enquanto que a primeira tem uma abordagem fisiológica ao afirmar que o envelhecimento é uma consequência de algum tipo de reação bioquímica que afeta o funcionamento celular, a segunda tem a senescência como uma resposta evolutiva ao fato que estruturas somáticas são nada mais nada menos que contêineres protetores para as células sexuais e conseqüentemente para o *germ line*. Desse modo, a maximização da contribuição genética individual para as gerações futuras, não se equivale à maximização do tempo de vida[31].

3.3 O modelo Penna (versão assexuada)

O modelo Penna[32] é um modelo baseado na teoria evolutiva de envelhecimento, a qual se dá pelo acúmulo de mutações nocivas. Esse modelo se tornou muito utilizado pela sua robustez em explicar vários eventos relacionados com esse tema, aliado a sua espantosa simplicidade (a primeira versão do modelo foi implementada em um 486).

No modelo Penna, é definida uma população estruturada por idades, sendo que cada indivíduo dessa população é representado por uma palavra de computador, normalmente de 32 bits. Essa palavra pode ser considerada como uma espécie de expressão temporal do genoma, da seguinte forma: cada posição de um bit de computador pode comportar

apenas dois estados, 0 ou 1, sendo que um bit 1 significa a presença de uma mutação danosa que irá refletir em uma doença que, de alguma forma, comprometerá o indivíduo que a porta. De forma oposta, um bit 0 significa a ausência desse tipo de mutação. Tão importante quanto a presença ou não de mutações, é a informação de quando essas doenças serão manifestadas. Tal informação também está contida na palavra de computador; nela, os bits estão ordenados de forma cronológica, ou seja, a doença causada por um bit 1 só é expressa quando o indivíduo atinge a idade representada pela posição desse bit dentro da palavra. Desse modo, a palavra de cada indivíduo pode ser vista como um calendário onde está marcado com quais idades esse indivíduo sofrerá os efeitos de tais disfunções. Além disso, essas doenças possuem um caráter acumulativo, o que quer dizer que um indivíduo que, ao ser acometido pela n -ésima doença, ele sentirá os efeitos dessa e de todas as $n - 1$ doenças anteriores. Finalmente, nenhum indivíduo pode viver mais que o tamanho de sua palavra.

O modelo trabalha segundo uma variação de tempo discreto que acostumou-se chamar de “ano”. Na verdade, o “ano” nada mais é que um instante em que as iterações são feitas, assim como em mapas discretos, como o de Feigenbaum, Hènon etc. Os parâmetros do modelo são os seguintes:

- R : Idade de maturidade reprodutiva. Somente são capazes de reproduzir os indivíduos com idade igual ou superior a R .
- B : Taxa de natalidade. Os indivíduos que reproduzem, o fazem dando origem a B filhos por ano.
- M : Número de mutações inseridas de forma aleatória na palavra dos filhos. Na versão do modelo Penna usada em nosso trabalho, essas mutações são sempre danosas, de modo que sempre temos mutações do tipo $0 \rightarrow 1$ ou $1 \rightarrow 1$ mas nunca $1 \rightarrow 0$.
- T : Limiar de mutações suportadas pelos indivíduos. Ao atingir a idade em que T doenças são expressas, o indivíduo morre.

A figura 3.5 mostra um exemplo de algumas palavras de computador que são um tipo de representação temporal de como o genoma de cada indivíduo é expresso. Com a ajuda dessa figura, fica mais claro entender os significados dos parâmetros.

Nos exemplos dados na figura 3.5, temos 3 indivíduos, o indivíduo a) com uma palavra de 32 bits, e os indivíduos b) e c) com 8 bits cada. O primeiro não poderá viver mais que 32 anos, e os dois segundos, 8 anos. No caso do indivíduo a) vemos que o mesmo sofrerá uma doença aos 2 anos de idade, uma seguinte aos 5, outra ao 6, ao 7 e assim por diante. Esse indivíduo morrerá aos 2 anos se $T = 1$, aos 5 anos se $T = 2$ e aos 6 anos se $T = 3$. O indivíduo b) possui doenças que se expressarão nas idades de 1, 4, 6 e 7 anos. O mesmo acontece para o indivíduo c) nas idades de 3, 4, 6 e 8. Se para os indivíduos b) e c) tivermos $T = 4$, o primeiro morrerá aos 7 anos de idade e o segundo aos 8 anos.

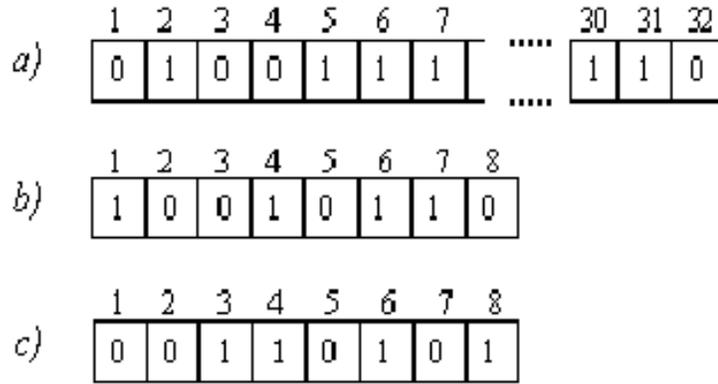


Figura 3.5: Exemplos de palavras de computador usadas modelo Penna assexuado. A letra a) mostra uma palavra de 32 bits, enquanto que as b) e c) mostram palavras de 8 bits.

A dinâmica se processa da seguinte maneira: no primeiro “ano”, digamos o ano 1, começa-se com N_0 indivíduos bebês (com 1 ano de idade), sendo suas palavras-genomas escolhidas aleatoriamente. Para que não haja um crescimento infinito da população, é introduzido sobre a mesma um fator que expressa uma limitação ambiental, chamado de fator de Verhulst, que é dado por:

$$P_t = 1 - \frac{N_t}{N_{max}} \quad , \quad (3.2)$$

onde P_t indica a probabilidade de um indivíduo estar vivo no ano seguinte devido apenas a fatores ambientais, como comida e espaço, e N_{max} corresponde ao número máximo de indivíduos que o ambiente pode suportar⁴. Dos indivíduos que sobreviveram ao fator de Verhulst, outra fração pode morrer de mais dois fatores: a) ou atingiram o número máximo de doenças dada pelo limite T , ou b) atingiram a idade máxima permitida (que é o tamanho da palavra). Finalmente entre os últimos sobreviventes, reproduzem-se aqueles que tem idade igual ou superior a R , dando origem a B filhos por ano. Os filhos possuem as palavras-genomas idênticas à daquele que o gerou, a menos de M mutações danosas inseridas em posições aleatórias em suas palavras-genoma. Após isso, entra-se no ano seguinte, e o ciclo começa novamente.

O modelo Penna, além de se mostrar muito simples e elegante, conseguiu reproduzir muitos comportamentos observados na natureza. Entre eles estão a senescência catastrófica, como a que acontece com o salmão do Pacífico e a drástica diminuição da população de bacalhau da costa atlântica da América do Norte, ocorrida em 1993[33]. Sua versatilidade e robustez foram aumentadas com o desenvolvimento de versões sexuadas. Nesse modelo cada indivíduo é representado por um par de palavras-genoma, de modo a simular o comportamento diplóide, em uma analogia aos cromossomos homólogos. A reprodução

⁴Foi usada a notação N_0 , N_t ao invés de $N(0)$, $N(t)$ de modo a se destacar o fato que essas grandezas são, nesse modelo, discretas.

é feita por intermédio de células sexuais, ou gametas, geradas a partir da meiose⁵ das palavras genomas de cada um dos pais.

Uma versão sexuada do modelo Penna também foi usada a fim de simular o fato de que os homens envelhecem primeiro que as mulheres, obtendo resultados compatíveis com dados observados[22]. Assim sendo, ele foi exaustivamente usado no modelamento de fenômenos como os descritos acima, onde a evolução temporal da população a leve para um ponto fixo que podia ser zero, ou extinção, ou outro valor finito qualquer[34]. Uma vez que o modelo Penna se mostrou tão versátil, ele seria capaz de exibir alguma outra forma de comportamento diferente daqueles que vimos acima? Tais comportamentos poderiam existir na natureza?

3.4 O modelo Penna exibindo caos

Na verdade o modelo Penna é capaz de exibir algo bastante mais complexo do que um ponto fixo[35, 36]. Para entendermos como tal comportamento se origina vamos fazer um estudo mais detalhado de como se processa sua dinâmica. Sejam as seguintes grandezas:

- i) N_0 : população inicial (número de indivíduos no instante zero).
- ii) N_t : população no instante t .
- iii) N_{max} : número máximo de indivíduos que o ambiente suporta.
- iv) N_t^V : número de indivíduos que, no instante t , morrem de velhice. Isto é, aqueles cujas idades se igualam ao tamanho da suas palavras-genoma.
- v) N_t^T : número de indivíduos que morrem pois alcançaram o limite de T doenças no instante t .
- vi) a_t^R : fração de indivíduos que, no instante t , estão aptos a reproduzir.
- vii) P_t : fração dos indivíduos que sobreviverão às limitações do ambiente.

De acordo com a dinâmica do modelo, em um instante de tempo $t + 1$, o número de indivíduos será função dos seguintes fatores no instante t : dos indivíduos que sobreviverem às limitações ambientais (fator de Verhulst), dentre esses, descontam-se aqueles que morrem de velhice e de doenças. Dos que sobraram, aqueles que forem sexualmente maduros contribuem com B filhos. Analiticamente:

$$N_{t+1} = [P_t N_t - N_t^T - N_t^V](1 + a_t^R B) \quad (3.3)$$

⁵No modelo sexuado, a meiose se faz via *crossing over*. O crossing-over é um fenômeno onde se dá uma troca das seções dos cromossomos homólogos dos pais, tornando possível uma maior variabilidade da carga genética contida nos gametas.

ou

$$N_{t+1} = \left[\left(1 - \frac{N_t}{N_{max}} \right) N_t - N_t^T - N_t^V \right] (1 + a_t^R B) \quad . \quad (3.4)$$

Fazendo uma mudança de variáveis de modo que trabalhem com quantidades relativas, temos

$$X = \frac{N}{N_{max}} \quad , \quad (3.5)$$

temos

$$X_{t+1} = [X_t(1 - X_t) - X_t^T - X_t^V](1 + a_t^R B) \quad . \quad (3.6)$$

Assumindo que a porcentagem da população que morre de velhice ou de doenças pode ser expressa como uma fração da população total temos:

$$X_t^T = a_t^T X_t \quad e \quad (3.7)$$

$$X_t^V = a_t^V X_t \quad , \quad (3.8)$$

assim sendo, a equação (3.7) se torna:

$$X_{t+1} = (1 + a_t^R B) X_t (1 - a_t^T - a_t^V - X_t) \quad , \quad (3.9)$$

e, finalmente, chamando

$$\beta_t = 1 - a_t^T - a_t^V \quad , \quad (3.10)$$

e

$$K_t = 1 + a_t^R B \quad , \quad (3.11)$$

temos

$$X_{t+1} = K_t X_t (\beta_t - X_t) \quad . \quad (3.12)$$

É interessante comparar a equação que obtivemos acima, com o famoso mapa logístico de *Feigenbaum*

$$X_{t+1} = KX_t(1 - X_t) \quad , \quad (3.13)$$

cujo comportamento de rota para o caos é muito bem conhecido. A única diferença que temos aqui é o fator β e o K dependente do tempo. Diferente do mapa logístico, aqui K não possui um valor predefinido. Ele nem ao menos tem uma dependência funcional explícita com o tempo, sendo obtido da relação entre os tamanhos da população entre dois “anos” consecutivos. A figura 3.6 mostra o comportamento obtido para K_t .

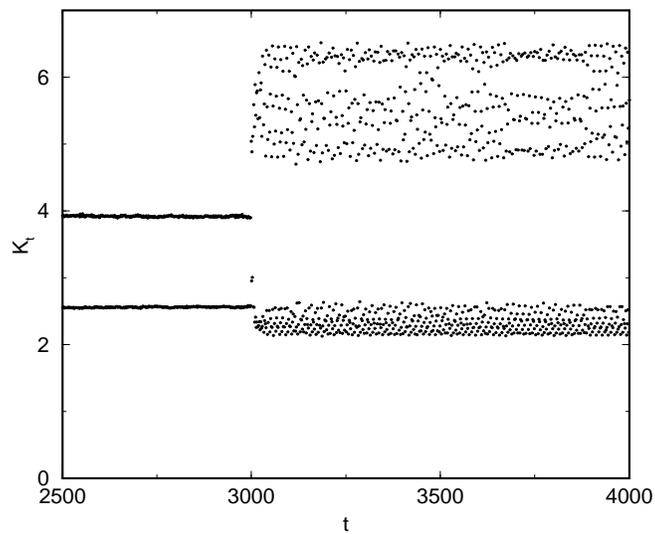


Figura 3.6: Evolução de K_t com o tempo t , em dois regimes diferentes, um ciclo 2, para $t < t_o$ e outro para $t > t_o$, onde $t_o = 3000$. Os parâmetros gerais são: $N_0 = 10^5$, $N_{max} = 1.5 \times 10^6$, $M = 1$, $T = 6$ e $R = 4$. O parâmetro B é tal que $B = 20$ para $t < t_o$ e $B = 35$ para $t > t_o$. O tempo total de simulação é de $t = 20000$.

Desse modo, algum comportamento complexo pode ser obtido no modelo de Penna, desde que controlemos os fatores responsáveis pelo crescimento da população: aumentando a taxa de natalidade B e fazendo $R < T$ de modo a assegurar que os indivíduos sexualmente imaturos morrerão apenas pelo fator de Verhulst.

A figura 3.7 mostra a evolução temporal da população quando os parâmetros são ajustados da seguinte maneira: $N_0 = 10^5$, $N_{max} = 1.5 \times 10^6$, $M = 1$, $T = 6$, $R = 4$. Nesse gráfico foram ajustados dois valores para B , sendo $B = 20$ para $t < t_o$ e $B = 35$ para $t > t_o$, para $t_o = 3000$. Podemos ver o comportamento de período 2 na primeira fase se desdobrando em algo aparentemente caótico na segunda fase. As figuras 3.6 e 3.7 mostram

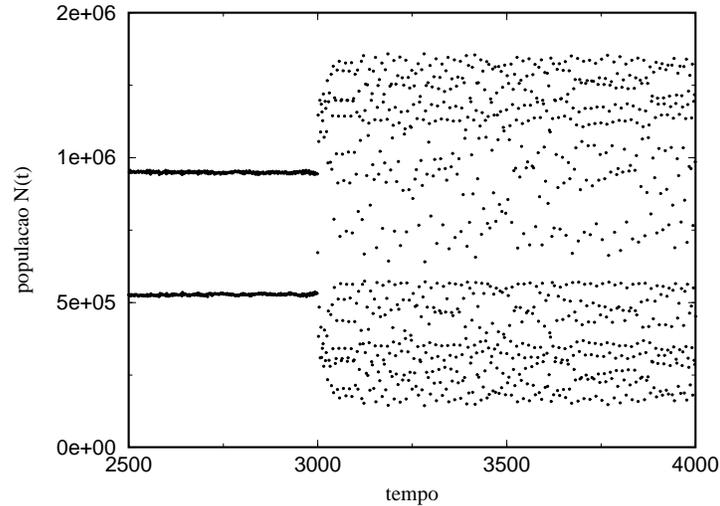


Figura 3.7: Evolução temporal do modelo Penna assexuado nos mesmos regimes mostrados anteriormente. Essa simulação foi feita com os mesmos parâmetros da figura 3.6.

dois comportamentos distintos, antes de depois de $t_o = 3000$, onde as taxas de natalidades B , são diferentes. O propósito em se mostrar esses dois regimes não é apenas didático, e sim porque esse parece ser o único modo de levá-lo a apresentar esse comportamento. A dinâmica aparentemente caótica presente em $t > t_o$ surge graças a grandes oscilações geradas por uma alta taxa de natalidade ($B = 35$ para essa região), assim como uma alta taxa de mortalidade, dado pelo fator de Verhulst, a equação 3.2. Entretanto, ao se iniciar a dinâmica diretamente nesse regime, temos apenas as mortes causadas pelo fator de Verhulst, uma vez que a população ainda é jovem demais para se reproduzir, e assim o sistema caminha para a extinção. É esse fato que impossibilita a reprodução analítica do comportamento que mostramos aqui.

3.4.1 Análise do atrator

A análise da série temporal foi feita usando-se a técnica de reconstrução do atrator introduzida por Takens e Mañè, conhecida como *embedding theorem*[37, 38, 39]. Esse teorema diz que se uma variável escalar, por exemplo $x(t)$, abriga uma estrutura multi-dimensional no espaço de fase, tal estrutura pode ser revelada se criarmos um espaço de novos vetores, dados por: $y(t) = [x(t), x(t+L), x(t+2L), \dots, x(t+L(d_e - 1))]$. Nesse tipo de reconstrução dois parâmetros têm fundamental importância, o intervalo de tempo L e a dimensão de imersão d_e . Após essa reconstrução, temos a dimensão de imersão do atrator, e é possível o cálculo dos expoentes característicos de Lyapunov[40].

O intervalo de tempo L é importante quando trabalhamos com uma série que não é gerada por uma mapa discreto (como um sistema de equações diferenciais, por exemplo),

ou quando temos uma série que possui muito ruído. O parâmetro L é diretamente ligado com a criação de informação do sistema. Se tomarmos um intervalo de tempo muito grande, qualquer correlação entre $x(t)$ e $x(t+L)$ é perdida, uma vez que sistemas caóticos são intrinsecamente instáveis. Em contrapartida, uma escolha muito pequena de L pode destruir a independência entre $x(t)$ e $x(t+L)$. Falando de outro modo, significa que não permitidos que o sistema crie novas informações a respeito do espaço de estados. A figura 3.8 mostra o efeito que aumentar o intervalo de tempo L tem sobre as séries temporais criadas pelo modelo Penna. Ela mostra a gradual perda de correlação entre N_t e N_{t+L} a medida que L cresce. O gráfico de N_t versus N_{t+L} chama-se *Mapa de Retorno*. O mapa de retorno é uma eficiente ferramenta para se observar o comportamento de uma série temporal. Ao plotar-se um elemento de uma série versus o seguinte podemos identificar pontos-fixos, ciclos, atratores, e mesmo um comportamento descorrelacionado. Na figura 3.8 a assinatura da perda de correlação é a tendência do atrator em preencher o plano, à medida que se aumenta L .

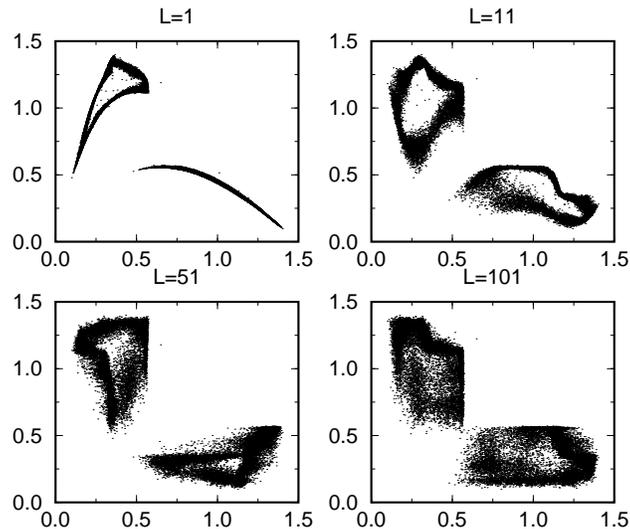


Figura 3.8: Mapa de retorno (N_{t+L} versus N_t) obtido no regime caótico para quatro valores de L . Na figura podemos observar a gradual perda de correlação entre N_t e o próximo ponto N_{t+L} . Temos aqui 30.000 pontos na série, sendo que os primeiros 5000 foram descartados. Os eixos estão em milhões de indivíduos.

A escolha de uma correta dimensão de imersão é um pouco mais crítica nesse tipo de análise. Um correto valor de d_e significa que estamos projetando nosso sistema em um espaço R^{d_e} , com isso, removemos todas sobreposições de órbitas advindas da projeção do atrator em um espaço com uma dimensão menor. De modo a entender melhor o problema, vamos imaginar um simples experimento. Tome-se um objeto cuja dimensão de imersão seja 3, como uma mola, por exemplo e, usando uma lanterna, projetamos uma sombra dessa mola em uma parede. Nessa sombra (que nada mais é que a projeção da mola em

um espaço R^2) podemos ver partes da mola que se cruzam, quando na verdade isso não é verdade. Isso acontece porque estamos projetando um objeto em um espaço com uma dimensão de imersão menor do que o do objeto em questão. As partes do objeto que parecem estar juntas e que na verdade não estão são chamadas de *Falsos Vizinhos* e achar uma correta dimensão de imersão significa remover completamente esses falsos vizinhos. Em nosso caso específico, a série temporal é fruto de um mapa discreto, e é dada pelo número de indivíduos a cada “ano”. Ou seja, temos uma série N_t ao invés de $N(t)$, onde $1 \leq t \leq t_{max}$ e $t_{max} = 30000$ (compare com a trajetória dada por 2.3 no capítulo 2). De modo a simplificar nossa notação, começamos a contar o tempo a partir da mudança de B para o regime caótico, isto é, nossa nova variável $t = t - t_o$.

Vimos acima que o modelo Penna gera suas séries temporais de um modo discreto, de maneira semelhante aos mapas de Feigenbaum e Hénon. Entretanto, ele tem uma importante diferença: o modelo Penna não é um modelo determinístico como os mapas acima (o modelo usa variáveis aleatórias para, por exemplo, introduzir mutações nos filhos). Considerando que todas as teorias e ferramentas desenvolvidas para se caracterizar caos, incluindo os expoentes de Lyapunov, foram desenvolvidas sobre sistemas determinísticos, a aplicação de tal teoria em um sistema não determinístico pode não ser correto. A abordagem usada aqui é a de investigar se o componente aleatório do sistema nos permite trabalhar e analisar a parte não probabilística (determinística) do mesmo. É muito importante aqui fazer uma distinção entre o sistema que estamos trabalhando e um sistema com um ruído aleatório. No nosso caso, o “ruído”, se é que podemos chamá-lo assim, é parte inerente do sistema, e ele cria trajetórias que verdadeiramente satisfazem a dinâmica e não trajetórias alteradas por um ruído espúrio. Assim sendo, nossa intenção aqui é verificar se podemos definir um atrator, assim como os expoentes de Lyapunov, sem remover nenhuma variável aleatória. Tal análise foi feita gerando-se 10 séries com os mesmos parâmetros e variando-se apenas a semente do gerador de números aleatórios, calculando então, a dimensão do atrator em todos esses casos. Também usamos uma série dez vezes maior ($N_0 = 10^6$ e $N_{max} = 1.5 \times 10^7$) para se certificar que o tamanho do sistema não influi nos resultados, o que de fato se comprovou. De modo a assegurar que os resultados não fossem “viciados” pelo gerador de números aleatórios usado, outro gerador foi usado, o R250[41]. Mesmo com a troca do gerador, nenhuma mudança significativa foi notada.

A figura 3.9 mostra os resultados obtidos quando se calcula a dimensão do atrator (d) segundo várias dimensões de imersão diferentes (d_e). O cálculo da dimensão do atrator é feito através do método da contagem de caixas⁶ para várias dimensões de imersão, como pode ser visto no gráfico à esquerda da figura 3.9. Esse gráfico mostra a dimensão fractal do atrator vista segundo diferentes dimensões de imersão, isto é feito através do cálculo das inclinações das várias retas, sendo que cada reta representa a contagem de caixas

⁶O método da contagem de caixas tem esse nome porque ela faz o uso de caixas de vários tamanhos, usadas para recobrir o atrator. Conta-se quantas caixas são usadas para um total recobrimento, muda-se o tamanho da caixa e repete-se a operação.

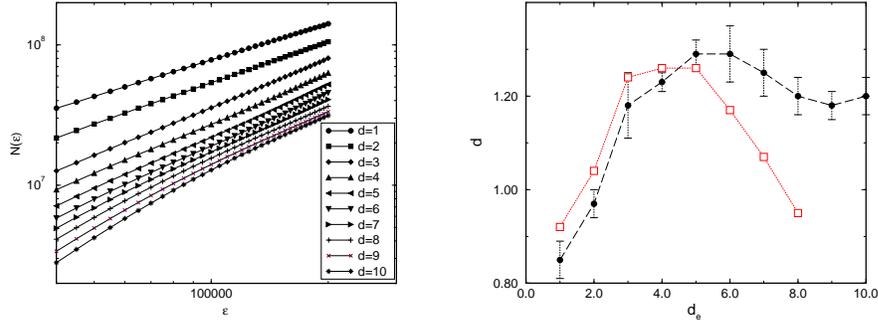


Figura 3.9: Dimensão do atrator versus dimensão de imersão obtidas nas séries geradas pelo modelo Penna para dois tamanhos de população: círculos pretos para 1.5×10^6 , e quadrados brancos para uma população 10 vezes maior. Cada ponto representa a média da dimensão obtida para 10 séries diferentes.

respectiva a cada dimensão. No nosso caso temos o cálculo para $d_e = 1$ até $d_e = 10$. Por sua vez o gráfico à direita mostra já os valores calculados da dimensão fractal em função de sua dimensão de imersão correspondente.

Podemos notar como a dimensão do atrator tende a não crescer mais quando a dimensão de imersão supera um determinado valor, no caso $d_e > 5$ aproximadamente. Esse gráfico mostra efetivamente duas coisas. Em primeiro lugar, podemos ver que existe realmente um atrator, e que sua dimensão é de $d \sim 1.2$ imerso em um espaço de dimensão $d_e \sim 5$. Em segundo lugar, o fato de d se saturar a medida que d_e aumenta, mostra que a parte determinística do sistema não é afetada por sua componente probabilística. Se fizéssemos a mesma análise em uma série puramente aleatória tal saturação nunca seria atingida, a dimensão d crescería indefinidamente com d_e .

Os parâmetros que quantificam a dinâmica são os expoentes de Lyapunov, que descrevem como as órbitas se comportam no espaço de fase. O algoritmo usado aqui para se calcular os expoentes assegura seu módulo apenas para valores positivos[40]. Quanto aos valores negativos, sabemos apenas que eles são de fato negativos, mas desconhecemos sua magnitude. Nesse algoritmo, a dependência da dimensão de imersão d_e e do intervalo de tempo L é dado pela expressão $d_e = (d_m - 1)L + 1$, onde d_m é a dimensão da matriz usada no cálculo dos expoentes.

Os resultados obtidos para os valores dos expoentes de Lyapunov estão mostrados na figura 3.10, onde, ao invés de se usar a dimensão de imersão d_e , foi usada a dimensão da matriz, d_m . Uma vez que o algoritmo usado no cálculo dos expoentes só assegura os resultados positivos, somente esses são mostrados nos. Esse gráfico mostra os expoentes de Lyapunov em função de d_m para dois casos distintos. No gráfico à esquerda temos $L = 1$ e assim sendo d_e e d_m são equivalentes. Os resultados foram comparados para dois sistemas com tamanhos diferentes: $N_{max} = 1.5 \times 10^6$ (triângulos cheios), e para N_{max} dez vezes maior (círculos vazios). Podemos notar que os expoentes são independentes do tamanho do sistema, ou seja, a dinâmica também apresenta tal independência. Entretanto, de

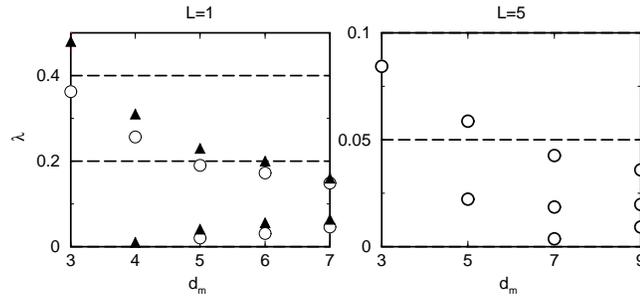


Figura 3.10: Expoentes de Lyapunov versus dimensão da matriz d_m . O gráfico à esquerda foi obtido para $L = 1$ ($d_e = d_m$): triângulos cheios representando o sistema com $N_{max} = 1.5 \times 10^6$ e círculos abertos para um sistema 10 vezes maior. O gráfico à direita foi obtido usando-se $L = 5$ ($d_e = 5d_m - 4$). Barras de erro são da ordem do tamanho do símbolo.

acordo com Eckmann *et al.* [40], o persistente decréscimo dos valores positivos desses expoentes é sinal da presença de um ruído aleatório no sistema. Um modo de remover a influência desse ruído é aumentando o intervalo de tempo L . Os resultados obtidos para $L = 5$ são mostrados na figura 3.10 à direita. Aqui temos $d_e = 5d_m - 4$. Podemos ver aqui que alguns pequenos expoentes positivos aparecem.

3.4.2 Conclusões

Embora a maioria dos modelos de dinâmica populacional estejam aptos a prever caos, tal comportamento é raramente observado na natureza. Na verdade não existe ainda uma única evidência de existência de comportamento caótico na natureza, por isso o uso de modelos computacionais de modo a se ajustar os dados experimentais [42, 43, 44, 45]. Essa falha em se detectar caos pode ser fruto da dificuldade em se estudar as séries temporais reais, que são tipicamente curtas e ruidosas. Outro fator que contribui para o não aparecimento de caos é o sexo [46]. A reprodução sexuada mostra uma reduzida propensão em exibir caos. Isso se dá porque ela tende a produzir melhores resultados que a assexuada, via recombinação genética. Assim sendo, a tendência a uma alta taxa de mortalidade é reduzida. Outro fator redutor de caos é a migração entre várias populações diferentes. Porém, em algumas populações específicas, onde tais inibidores não atuam com muita rigidez, podemos encontrar algo muito próximo do caos. A mariposa *Opheroptera brumata* é um exemplo.

A *Opheroptera brumata* é um inseto que vive em carvalhos *Quercus robur* e possui um ciclo de vida muito bem definido. Os adultos emergem do solo em novembro/dezembro, reproduzem, e suas larvas formam casulos em maio, e assim permanecem até a próxima

estação, quando o ciclo recomeça. Nesse caso, o comportamento caótico observado nas populações dessa mariposa é produzido através de uma forte competição entre fatores ambientais (tempo e predadores) e uma alta taxa reprodutiva. Outro ingrediente importante nesse caso é o ciclo reprodutivo muito bem definido que é apresentado pela brumata, sendo melhor explicado pela adoção de um modelo com tempo discreto, ao invés de um com tempo contínuo.

Em nossa análise das séries temporais produzidas pelo modelo Penna, resultou no aparecimento de alguns expoentes de Lyapunov positivos, porém pequenos. Tal cenário é bastante similar ao proposto por Kaneko [47], chamado de *homeocaos*. Diferentes hipóteses têm sido propostas nas últimas décadas para explicar os mecanismos segundo os quais a natureza trabalha. Tais hipóteses tentam fazer uma conexão entre comportamentos experimentais ou observacionais e modelos matemáticos ou computacionais. Desse modo, todas elas possuem um caráter bastante especulativo.

Duas dessas teorias têm sido bastante citadas ao tentarem explicar a evolução e a dinâmica dos sistemas vivos: são elas a teoria da “fronteira do caos” e o “homeocaos”. A idéia por trás da fronteira do caos é a de que nem o regime linear nem o caótico seriam bons lugares para os sistemas vivos se desenvolverem[14]. A instabilidade intrínseca que os sistemas caóticos possuem eliminaria a capacidade do sistemas de se recuperar de uma pequena perturbação que pudesse ser introduzida pela natureza. Um sistema vivo puramente caótico não seria capaz de manter suas propriedades sob constantes mudanças causadas por fatores ambientais, como espaço, alimento, predadores etc. Em contrapartida, um regime ordenado, linear, também não seria uma boa solução, uma vez que tornaria o sistema congelado, incapaz de atingir novas configurações, de responder aos desafios evolutivos e, em consequência, impossibilitando o sistema de produzir a tremenda diversidade presente na natureza. Entretanto, na fronteira entre o caos e a ordem, o sistema poderia tirar vantagem da complexidade dada pelo regime caótico assim como da estabilidade provida pela região linear. A teoria da fronteira do caos requer que o sistema mantenha-se encerrado em uma estreita região do espaço de parâmetros, de modo a evitar as regiões caótica e linear. Tal limitação é removida na teoria do “homeocaos”.

Estados estáveis são adequados somente a ambientes estáveis, o que não é o caso do problema estudado aqui, onde temos uma competição de forças opostas: recursos limitados e alta taxa de natalidade. O problema é que sistemas vivos estão sob fortes interações não lineares e, mesmo assim, conseguem manter um certo grau de estabilidade e diversidade. A idéia aqui é que o homeocaos poderia executar essa função de uma maneira melhor que um ponto fixo ou caos. As três características básicas que distinguem o homeocaos são as seguintes: (i) caos fraco, ou seja, os expoentes de Lyapunov são positivos e próximos de zero; (ii) alta-dimensionalidade, existem vários expoentes positivos; e (iii) o sistema exibe uma estabilidade e robustez contra perturbações externas. O caos fraco é necessário de modo a existir estabilidade dinâmica, e assim sendo, temos pequenas oscilações quando uma perturbação externa é introduzida. Em um quadro de forte caos, grandes oscilações

podem levar o sistema a exibir valores de população próximas a zero, levando à extinção. Uma vez que o homeocaos é suportado em uma região maior que a dinâmica governada por um ponto crítico (a fronteira caos-ordem), ele seria mais robusto a uma mudança de parâmetros.

Capítulo 4

MORFOGÊNESE

4.1 Introdução

A criação de novas formas e novas estruturas durante o desenvolvimento dos organismos é a definição que está por trás da palavra morfogênese, significado que está contida já na origem do vernáculo, feito da fusão de dois outros: morfo, do grego *mórphes*, forma e gênese, do grego *gênesis*, nascimento, criação, geração.

É realmente espantoso o que acontece, por exemplo, com um ovo de galinha, que após algumas semanas de incubação, resulte em uma ave completamente formada. Em um período de tempo relativamente curto, uma simples célula sofre tal conjunto de divisões, transformações e reorganizações que possibilita o sistema atingir um estado onde temos várias células diferentes originando diferentes órgãos e tecidos, e todos trabalhando em conjunto de uma forma incrivelmente cooperativa e organizada. A beleza de tal fenômeno vem intrigando muitos cientistas desde épocas passadas, como Aristóteles, considerado o primeiro embriologista conhecido na história, que executou o experimento de abrir uma “janela” em uma casca de um ovo de galinha observando as transformações sofridas pelo embrião durante as três semanas de incubação.

A primeira tentativa de se explicar a criação da forma de um ser vivo foi a teoria do *homúnculo*. Quando o ser ia se reproduzir, ele produziria um gameta com uma cópia exata de si mesmo no seu interior, naturalmente que tal cópia era em uma escala bastante reduzida. Quando o gameta que possuía o homúnculo fecundasse o outro gameta, toda a informação de forma era transferida e o único problema a ser enfrentado pelo novo ser seria o crescimento. Nessa linha de raciocínio, não haveria aumento de complexidade e sim apenas um aumento de tamanho.

É claro que atualmente a ciência avançou muito nesse assunto se compararmos com a idéia

do homúnculo. Entretanto, a morfogênese ainda é um problema que desafia cientistas de vários campos. Em tempos onde a interdisciplinaridade atingiu uma importância capital nas ciências, a morfogênese deixou de ser um assunto exclusivo de biólogos e atingiu outras áreas, principalmente a de física de sistemas complexos. Essa quebra de fronteiras foi possível, em grande parte, graças a atuação de alguns cientistas ousados e visionários. Entre eles está D'arcy Thompson, que em seu clássico trabalho *On Growth and Form*, consegue fazer com que campos como a matemática, a geometria e a morfologia coexistam [48]; e Turing, cujo trabalho de 1952 em sistemas não lineares de difusão e reação de agentes bioquímicos é uma referência obrigatória em estudos de emergência de padrões complexos, como acontece no desenvolvimento dos seres vivos[49].

4.2 Desenvolvimento embrionário

Ao contrário de seres unicelulares que se reproduzem por fissão ou conjugação, os multicelulares não nascem totalmente formados. Esses organismos atingem suas formas finais após um processo relativamente lento de transformações, com um progressivo aumento de complexidade chamado de desenvolvimento. Na verdade, em muitas espécies, o desenvolvimento continua mesmo após o crescimento, como acontece com o sistema reprodutor do ser humano, que só se torna totalmente funcional vários anos após o nascimento.

Na maioria dos casos, o desenvolvimento de um organismo multicelular começa com apenas uma célula, o ovo fertilizado chamado zigoto, que é formado a partir da fusão do gameta masculino, ou espermatozóide, com o gameta feminino. Após a fertilização, o desenvolvimento do embrião experimenta quatro fases distintas ¹[50, 51]:

- Clivagem: após ser fecundado, o ovo inicia uma série de divisões mitóticas ² que acontecem a uma taxa extremamente rápida, originando um aglomerado de células denominado mórula. Ao final da clivagem, as células, agora chamadas de blastômeros tendem a formar uma esfera oca denominada blástula.
- Gastrulação: quando a clivagem diminui sua taxa, ou simplesmente pára, os blastômeros iniciam uma série de movimentos onde trocam suas posições relativas dentro do meio. Geralmente a gastrulação se dá por meio de uma invaginação da blástula, criando uma estrutura com três camadas distintas de células. A camada exterior, a ectoderme, é responsável pela criação das células da epiderme e do sistema nervoso.

¹Uma vez que a variedade de animais na natureza é extremamente grande, vários tipos de desenvolvimento embrionário podem existir, entretanto, a maioria dos padrões morfogênicos podem ser descritos como uma combinação e/ou uma variação desses estágios. Mais ainda, é comum que um ou mais estágios se superponham.

²A mitose é um processo de divisão celular em que são geradas células com o mesmo complemento cromossômico que a célula original. Difere da meiose por essa levar à formação de células com metade da carga cromossômica da célula que as originaram. A produção de gametas é possível graças à meiose, enquanto que as células somáticas usam a mitose para se dividir.

A camada intermediária, ou mesoderme, dá origem a vários órgãos, como coração, rins, gônadas, assim como tecidos conectivos (ossos, tendões, músculos) e células sanguíneas. Finalmente, a camada interior, ou endoderme, é associada com a criação do tubo digestivo e seus órgãos associados, como pâncreas e fígado.

- **Organogênese:** uma vez que as três camadas estão estabelecidas, as células agora interagem umas com as outras produzindo os órgãos. Vários órgãos são formados a partir de diferentes camadas, e é bastante comum que a parte externa de alguns órgãos seja originada de uma camada enquanto a parte interna seja produto de outra camada. Durante a organogênese as células podem promover longas migrações do seu lugar de origem até suas posições finais. Algumas espécies apresentam um estágio intermediário no final de sua organogênese, como acontece com os anfíbios, por exemplo. Após seu nascimento, que se dá na forma de larvas, o organismo experimenta uma série de metamorfoses até atingir sua forma final.
- **Crescimento e maturação:** nesse estágio a maioria dos órgãos recém formados adquirem capacidade funcional. Nesse ponto, uma importante diferenciação celular acontece, quando uma porção do citoplasma é colocado de lado, originando as células germinativas, as precursoras dos gametas. Essas células então migram para as gônadas, onde se diferenciam em gametas em um processo chamado gametogênese. A produção dos gametas só é completada quando o organismo atinge sua maturidade sexual, o que se dá geralmente após seu nascimento.

Uma vez que esse trabalho é centrado basicamente nos dois primeiros estágios do desenvolvimento embrionário, a clivagem e a gastrulação serão mais bem detalhadas no texto.

4.2.1 Clivagem

Após a fertilização, o zigoto, agora com um novo potencial genético, começa realmente a produzir um organismo multicelular. Isso acontece em todas as espécies conhecidas, onde uma série de divisões mitóticas, chamadas de clivagens, divide o enorme volume do citoplasma do ovo, em um grande conjunto de pequenas células nucleadas, chamadas blastômeros.

Durante a clivagem, o volume total do citoplasma se mantém constante, sendo que o grande volume do zigoto é distribuído em um número cada vez maior de células cada vez menores. A seqüência de mitoses se dá com o ovo inicialmente se dividindo em dois, depois em quatro, em oito e assim por diante a uma taxa furiosamente alta, que não é encontrada nem mesmo em células tumorais. Um ovo de sapo, por exemplo, se divide em 37.000 células em apenas 43 horas. Na mosca *Drosophila*, 50.000 células são formadas em 12 horas. Como consequência desse rápido crescimento, a relação entre o volume citoplasmático e o volume nuclear se torna menor à medida que a clivagem avança.

Além de seu caráter temporal, a clivagem também possui uma organização espacial que acontece segundo dois fatores principais: (1) a quantidade de proteína nutritiva para o embrião (gema) distribuída no citoplasma do ovo, e (2) fatores relacionados com a forma de como os cromossomos estão distribuídos durante as mitoses. De um modo geral a gema inibe a clivagem. Em zigotos relativamente pobres de gema a clivagem é dita como *holoblástica*, o que significa que ela atinge todo o ovo de um modo uniforme. Em ovos onde a concentração de gema já é razoável, sua distribuição é que determina onde a clivagem ocorre e o tamanho relativo dos blastômeros. Quando um pólo de um ovo é relativamente pobre em gema, as divisões celulares se dão nele de forma mais rápida do que no pólo onde a concentração é maior. Esses pólos são chamados de pólo animal e pólo vegetal respectivamente. Em zigotos que contém grandes porções de gema, a clivagem é dita *meroblástica*, onde apenas uma parte do zigoto sofre clivagem. Por sua vez a clivagem meroblástica pode ser discoidal, como acontece em ovos de aves, ou superficial, como se dá em insetos, dependendo se a gema está localizada em um lado (*telolecithal*) ou no miolo do citoplasma (*centro-lecithal*), respectivamente. A tabela 4.1 mostra os principais tipos de clivagem, relacionada com a concentração de gema para várias espécies.

Tabela 4.1: Classificação dos tipos de clivagem. [51]

Tipo de Clivagem	Posição da gema	Simetria	Animais
Holoblástica (clivagem completa)	Isolecithal (oligolecithal)	Radial	Equinodermas, <i>Amphioxus</i>
	(esparsa, fracamente distribuída)	Espiral Bilateral Rotacional	Moluscos, Anelídeos Ascidians Mamíferos
	Mesolecithal (moderadamente telolecithal)	Radial	Anfbios
Meroblástica (clivagem incompleta)	Telolecithal (gema densamente concentrada em um pólo do ovo)	Bilateral Discoidal	Molúscos cefalópodes Répteis, peixes e aves
	Centrolecithal (gema concentrada no centro do ovo)	Superficial	Artrópodes

A gema é uma adaptação evolutiva que permite ao embrião se desenvolver sem o auxílio de uma fonte externa de nutrientes. Animais que se desenvolvem sem o uso da gema tendem a se desenvolver rapidamente em um estágio de larva, facilitando assim o trabalho de se alimentar. No caso dos mamíferos, onde o ovo também carece de gema, a natureza adotou outra estratégia, a placenta. Durante o longo período de gestação dos mamíferos, a placenta tem a função de suprir o feto com comida e oxigênio. Do lado oposto estão os ovos dos insetos, peixes, répteis e pássaros. Quase todo o volume desses ovos é ocupado por gema, uma vez que o ovo deve nutrir o feto sem o uso de placenta ou aparecimento de um estágio larval. Entretanto, a forma de concentração de gema não é o único fator determinante do tipo de clivagem, existem também padrões herdados da divisão celular que se superpõem aos vínculos criados pela gema. Isso pode ser visto em ovos do tipo isolecithal, que possuem muito pouca gema presente, mesmo assim, em tais ovos quatro tipos de clivagens podem ocorrer: radial, espiral, bilateral e rotacional.

A clivagem radial é a mais simples que um organismo pode apresentar. Ela começa com uma divisão que é feita por um plano que passa diretamente pelos pólos animal e vegetal, dividindo o ovo em duas células iguais, essa clivagem é chamada de meridional, porque corta o ovo através de seus pólos, como meridianos em um globo. A segunda divisão acontece segundo um plano perpendicular ao primeiro, mas ainda assim ela é meridional, cortando as duas células em seus pólos. Na terceira divisão, agora equatorial, separa o pólo animal do vegetal. Daqui em diante acontece uma alternância de clivagens meridionais e equatoriais, resultando em um embrião formado de blastômeros arranjados em linhas horizontais ao longo de uma cavidade central. Então, os blastômeros se movem de modo a formar uma esfera oca chamada de blástula, e a cavidade central recebe o nome de blastocel. A clivagem radial possui esse nome porque durante seu curso, ela sempre mantém uma simetria radial que se mantém até a gastrulação.

A principal diferença que a clivagem espiral apresenta em relação à radial está na orientação de suas divisões. Ao invés de seguirem os planos meridionais e equatoriais, elas acontecem de forma oblíqua, formando uma configuração em forma de espiral. Esse arranjo tende a maximizar a área de contato entre as células, buscando o padrão mais termodinamicamente estável, como uma sopa de bolhas. A outra diferença é que embriões com clivagem espiral promovem poucas divisões antes de sua gastrulação, tornando possível o estudo do destino de cada uma das células de sua blástula. A blástula produzida aqui não possui blastocel e é chamada de estereoblástula. A figura 4.1 mostra uma comparação entre as clivagem radial e espiral.

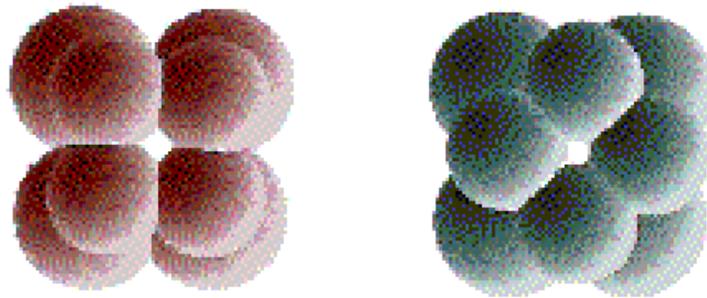


Figura 4.1: Esquema comparativo entre a clivagem radial, à esquerda, e a espiral, à direita. Note como na clivagem espiral há um aumento da área de contato entre as células [52].

O terceiro tipo de clivagem é a bilateral, que leva esse nome porque ela produz organismos que possuem uma completa simetria bilateral, com o lado esquerdo sendo uma imagem de espelho do lado direito. O mais interessante nesse tipo de clivagem é a primeira divisão, cujo plano em que ela acontece define o único plano de simetria do organismo. A segunda divisão é meridional como a primeira, mas não passa pelo centro do ovo. Desse modo ela cria duas grandes células anteriores e duas posteriores menores. Após as próximas 3 divisões, o caráter bilateral do embrião se torna claro. A clivagem cessa quando atinge o

estágio de 32 células. Então a gastrulação começa.

Finalmente, o último tipo de clivagem holoblástica é a chamada de rotacional, a que enquadra todos os mamíferos. A clivagem rotacional é de longe a mais difícil de se estudar, primeiramente porque os ovos dos mamíferos são os menores que existem em todo o reino animal. Para se ter uma idéia, o zigoto humano tem cerca de um milionésimo do volume de um ovo de um sapo. A outra dificuldade é o fato que as fêmeas mamíferas ovulam obedecendo períodos de tempo muito curtos se comparados com outras espécies. Para complicar, os embriões mamíferos se desenvolvem dentro de outro organismo ao contrário de ambientes externos. À parte dessas dificuldades, somente nos dias recentes é que tornou-se possível o estudo do desenvolvimento embrionário dos mamíferos, graças ao aperfeiçoamento de técnicas *in vitro*. A clivagem dos mamíferos acontece segundo uma taxa que está entre umas das mais lentas de todas, a primeira mitose ocorre entre 12 a 24 horas após a fertilização. A segunda diferença fundamental está na orientação única que os blastômeros assumem nas divisões, a primeira clivagem se dá de forma meridional, como ocorre nas clivagens radiais e bilaterais; porém, a segunda divisão acontece segundo planos perpendiculares. Dessa forma um dos blastômeros se divide meridionalmente e o outro equatorialmente. A terceira maior diferença da clivagem dos mamíferos é que nem todas suas células se dividem ao mesmo tempo, assim sendo a evolução temporal do zigoto não segue o padrão de 1, 2, 4, 8, ..., 2^n células, e é comum encontrar-se números ímpares de células. Além do que foi visto acima, a clivagem dos mamíferos ainda guarda uma grande diferença em relação às outras espécies que é o fenômeno da compactação, vide figura 4.2. De acordo com seu modo de divisão, os blastômeros dos mamíferos assumem

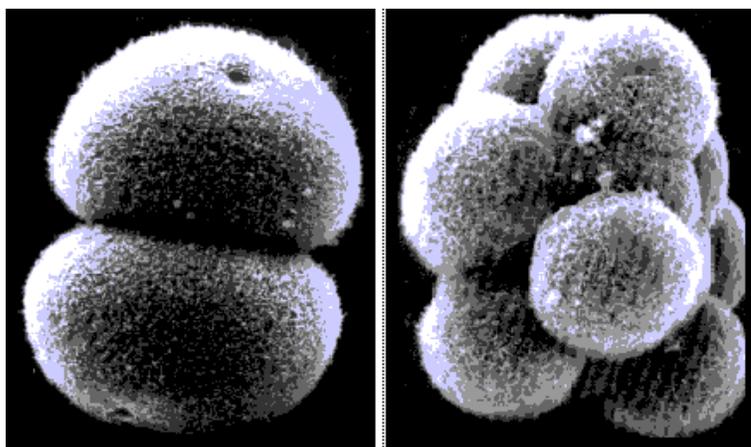


Figura 4.2: Fotos dos estágios de 2 células e mórula, respectivamente, mostrando o desenvolvimento de um embrião de camundongo. Note a compactação que o sistema assume na fase final[52].

um arranjo com bastante espaço entre eles, espaço esse que é mantido até o estágio de 8 células. Da quarta clivagem em diante, os blastômeros iniciam uma radical mudança em seu comportamento. Eles agora tendem se aglomerar, maximizando seus contatos com os outros blastômeros e formando uma massa compacta de células, chegando a selar

o interior da esfera.

Em um outro extremo estão as clivagens meroblásticas, ou também chamadas de clivagens incompletas. Aqui, a maior diferença está no fato que a clivagem não atinge todo o ovo, acontecendo em apenas uma parte do citoplasma do zigoto, devido à forma como a gema está distribuída no ovo. O primeiro tipo de clivagem incompleta acontece nas aves, répteis e peixes e é chamada de discoidal. Uma vez que os ovos de tais espécies é quase todo dominado por gema, a região virtualmente ativa para a clivagem é um pequeno disco localizado no pólo animal do ovo, que recebe o nome de blastodisco. A figura 4.3 mostra a clivagem de uma espécie de peixe conhecido como peixe-zebra. Podemos ver claramente as duas regiões distintas, uma com várias células, onde ocorreu a clivagem, e a outra composta apenas do citoplasma do ovo que contém a gema.

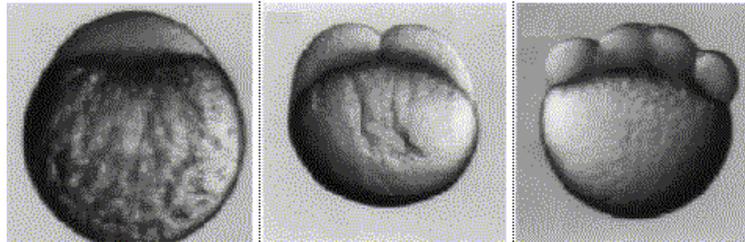


Figura 4.3: Clivagem discoidal do peixe-zebra, mostrando estágios iniciais de antes da primeira clivagem, foto mais à esquerda, até após a segunda divisão, foto à direita.[52].

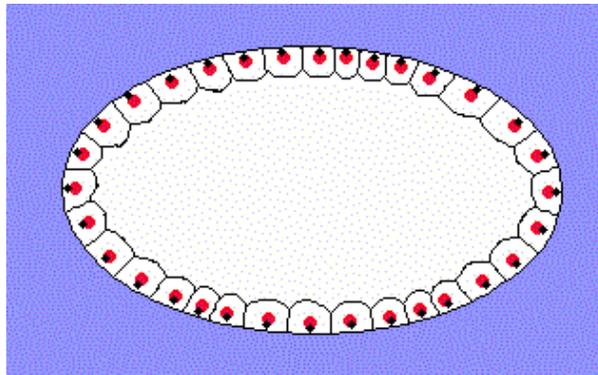


Figura 4.4: Clivagem superficial da drosófila. O aparecimento das células superficiais nesse tipo de desenvolvimento se dá somente após a décima terceira clivagem, antes disso apenas os núcleos estão posicionados e não há membrana a não ser a do próprio ovo[52].

O segundo tipo de clivagem é a superficial, que acontece na maioria dos artrópodes. Nos ovos desses animais a gema está concentrada na parte interna do ovo, desse modo as divisões acontecem apenas na “casca” do zigoto. Uma particularidade da clivagem dos artrópodes é que as células são formadas somente depois que os núcleos se dividem. Primeiramente o núcleo do zigoto se divide várias vezes na parte interior do ovo, então

esses núcleos migram para a periferia onde a mitose continua. O embrião é nesse estágio chamado de blastoderme sincitial, o que quer dizer que todos os núcleos estão contidos em um citoplasma comum, não havendo membranas celulares além da do ovo propriamente dito. Somente após a décima terceira clivagem é que há o aparecimento de células, como pode ser vista no esquema da figura 4.4.

4.2.2 Gastrulação

A gastrulação é um processo de movimentação altamente organizado onde as posições relativas entre as células são mudadas de uma maneira bastante drástica. Durante a gastrulação, temos o estabelecimento de um corpo formado de diferentes camadas que terão destinos diferentes na formação dos órgãos do embrião. As células que darão origem aos órgãos endodérmicos e mesodérmicos, ou seja, os órgãos mais internos e os intermediários, são levadas para o interior do embrião, e aquelas que formarão a pele e o sistema nervoso movem-se para a superfície exterior. Quando a gastrulação cessa, temos como produto um embrião formado de três camadas, uma ectoderme exterior, uma endoderme interior e uma mesoderme intersticial.

Os movimentos celulares ocorridos na gastrulação são altamente complexos e organizados. Entretanto, os vários tipos de gastrulação presentes no reino animal podem ser descritos como combinações de poucos tipos de movimentos, a saber:

- *Epíbole*. Movimentação de um grupo de células, geralmente da ectoderme, que migram como um todo, de modo a circundar camadas mais profundas do embrião.
- *Invaginação*. Introdução de uma camada de células de modo a formar uma nova camada interior. Algo parecido com o que acontece quando comprimimos uma região de uma bola macia de borracha.
- *Involução*. Quando uma camada mais externa se expande e recobre as superfícies internas das células exteriores.
- *Ingressão*. Migração de células individuais de camadas externas para camadas internas.
- *Delaminação*. Separação de uma lâmina celular em duas ou mais lâminas paralelas.

Para um melhor entendimento, a figura 4.5 mostra um esquema com os tipos básicos de movimentação celular que aparecem na gastrulação da maioria dos organismos.

De modo a termos uma idéia de alguns dos vários tipos de gastrulação, mostraremos os padrões iniciais básicos apresentados por algumas espécies, no caso os equinodermas, os anfíbios, os pássaros e os mamíferos.

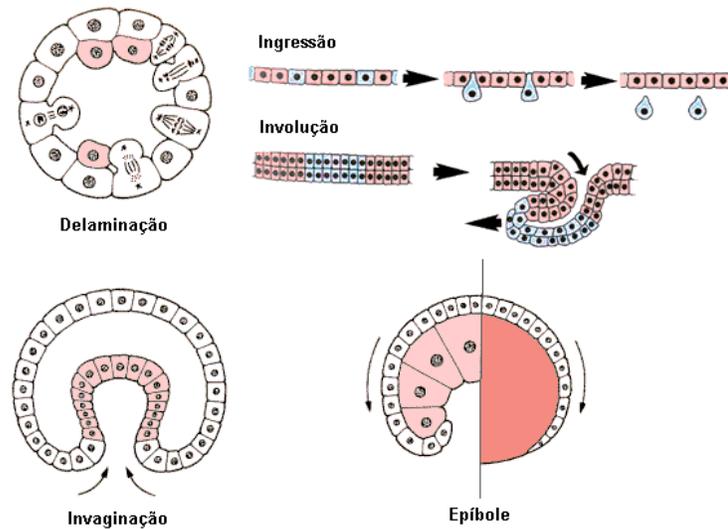


Figura 4.5: Principais tipos de movimentação celular que podem ocorrer durante a gastrulação embrionária. Praticamente quase todas as espécies apresentam dinâmicas de gastrulação que podem ser descritas como uma combinação desses 5 tipos[52].

No caso dos equinodermas, a gastrulação se dá sobre uma blástula razoavelmente esférica, formada por uma única camada com cerca de 1000 células. Algum tempo após a formação da blástula, um de seus lados, chamada de região vegetal da blástula, começa a se achatar, e algumas células próximas a esse lado começam a mudar. Tais células, aparentemente começam a se mover de modo aleatório em direção ao interior da blástula, eventualmente se fixando nesse interior, provavelmente por razões de aderência com a blastocel. A seguir, a região achatada da blástula começa a se curvar para dentro, ocupando de 1/4 até metade da região da blastocel, quando subitamente a invaginação pára. O embrião lembra uma bola onde uma região de sua superfície foi comprimida para dentro, formando uma região invaginada, que recebe o nome de arquêntero, e uma abertura chamada de blastopóro. Como vimos anteriormente, a blástula dos anfíbios é bastante diferente da dos equinodermas, uma vez que sua clivagem não é completa. Como acontece nos equinodermas, a gastrulação dos anfíbios se dá por meio de uma invaginação de um conjunto de células, produzindo um arquêntero e um blastopóro. Entretanto, nos anfíbios a gastrulação não começa na parte vegetal da blástula, e sim em uma região marginal próxima ao equador da mesma, onde os hemisférios animal e vegetal se encontram. A figura 4.6 mostra as invaginações que ocorrem durante as gastrulações dos equinodermas e dos anfíbios, podemos notar como as invaginações partem de pontos dispostos em regiões diferentes, seguindo diferentes orientações.

A gastrulação dos mamíferos, répteis e aves são, sem sombra de dúvida, as mais complexas existentes no reino animal, e não é nosso objetivo detalhá-las, uma vez que esse trabalho não tem a pretensão de ir tão longe. Entretanto, a formação da gástrula nesses três grupos tem algumas peculiaridades dignas de serem citadas. As aves e os mamíferos são espécies descendentes dos répteis, e desse modo seus movimentos de gastrulação possuem

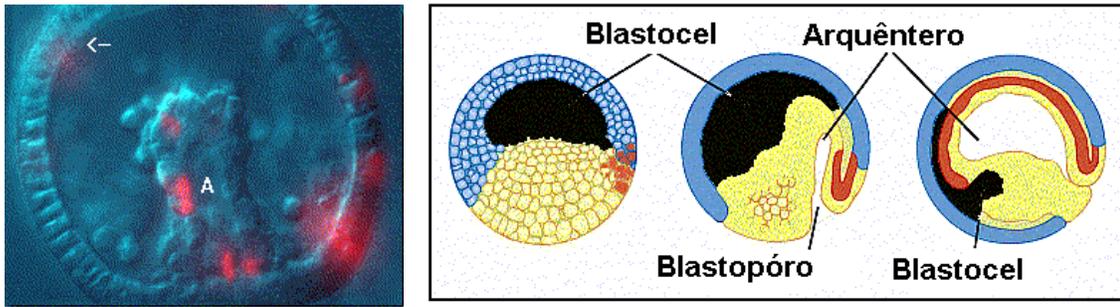


Figura 4.6: Diferentes tipos de invaginações que acontecem nas gastrulações dos equinodermas (foto à esquerda) e dos anfíbios (direita). A letra branca A na foto representa o arquêntero, abaixo desse se encontra o blastopóro. Note como a invaginação dos anfíbios se dá segundo uma orientação diferente da dos equinodermas[52].

muito em comum, o que é bastante espetacular, já que a clivagem nas aves e répteis é completamente diferente da clivagem dos mamíferos, devido à presença de gema. O que é espantoso, é que os padrões de gastrulação das aves e répteis, que se desenvolveram como uma adaptação aos ovos com gema, também aparecem no desenvolvimento dos zigotos desprovidos de gema dos mamíferos. O ovo do mamífero se desenvolve como se existisse em seu interior, uma esfera de gema imaginária, seguindo instruções que parecem mais apropriadas a seus ancestrais, cujos ovos se desenvolviam em ambientes externos.

O fenômeno da gastrulação, assim como todo o desenvolvimento embrionário, ainda é um grande problema em aberto para biólogos, físicos ou qualquer outro ramo da ciência que, por meio de seus próprios métodos, o venha a estudar. Vimos, nos exemplos dados acima, que a gastrulação se apresenta de várias formas, de acordo com a espécie de cada organismo. Dentro de tamanha diversidade, duas questões básicas devem delimitar qualquer tentativa de se construir modelos de morfogênese, são eles:

- Em primeiro lugar, parece importante definir qual a escala que devemos nos posicionar de modo a definir corretamente o problema. Seria essa escala supra-molecular, ou ainda supra-celular, de modo a considerarmos todo o complexo maquinário celular como uma entidade cuja função é simplesmente a de executar ordens provenientes de um nível superior. Isso é o mesmo que definir qual seria a unidade celular de migração, se seriam células individuais ou se essas células fazem parte de algum tipo de conjunto celular.
- Em segundo lugar está a definição de quais são os responsáveis por ditar as regras de formação embrionária. Os fatores responsáveis por toda a complicada movimentação celular são causados por agentes externos ao sistema, ou esses fatores são inerentes, intrínsecos ao mesmo? Ou mais, tais agentes poderiam ser frutos de uma interação não linear entre fatores externos e internos.

4.3 A gastrulação vista como um sistema complexo

Fisicamente falando, a gastrulação apresenta algumas características que a tornam um fenômeno interessante do ponto de vista de sistemas complexos. A primeira, e talvez a mais óbvia de todas, é o gradativo aumento de complexidade que o sistema experimenta em função do tempo. Vimos, no começo desse capítulo, que a formação completa de um organismo como uma galinha não leva mais do que algumas semanas. Mesmo para o ser humano, o tempo gasto na gestação é bastante curto se levarmos em conta o nível de complexidade atingido.

Os sistemas biológicos parecem ser os melhores exemplos de como desenvolver padrões complexos em um período de tempo relativamente curto³.

Evidentemente é muito difícil colocar o aumento de complexidade de um embrião em bases quantitativas, entretanto, alguns aspectos qualitativos podem ser levantados dependendo-se do tipo de sistema em estudo. No caso específico estudado aqui, a assinatura de aumento de complexidade da morfogênese está no aparecimento de órgãos e tecidos com funções específicas dentro do metabolismo do ser, criados a partir de uma única célula, o ovo. À medida que um embrião se desenvolve, suas células se tornam irreversivelmente ligadas a uma determinada e específica linha de desenvolvimento. Esse comportamento pode ser evidenciado em experimentos onde um tecido embrionário foi extraído e enxertado em outra parte. Por exemplo, a parte dorsal da ectoderme de um embrião de anfíbio é responsável por gerar os tecidos cerebrais, enquanto que a parte ventral tem como destino a epiderme. Entretanto, se nos primeiros estágios da gastrulação, um tecido dorsal for enxertado em uma região ventral e vice-versa, ambos se desenvolverão conforme as suas novas posições. Se esse mesmo procedimento for executado em um estágio mais avançado da gastrulação, o resultado será bem diferente, com os dois tecidos seguindo o destino aos quais estavam originariamente fadados, ou seja, criando tecido cerebral e epiderme em lugares errados [50].

A segunda característica é a simetria. Praticamente a maioria dos casos de desenvolvimento embrionário exhibe uma redução em sua ordem de simetria em algum instante de seu processo⁴. Em alguns organismos a quebra espacial de simetria se dá já durante seu processo de clivagem, como acontece na clivagem bilateral, que define completamente o único eixo de simetria do organismo. Em outros, a quebra de simetria acontece durante

³É muito importante aqui estabelecer uma escala tempo de modo a que possamos definir o que é “curto” ou o que é “longo”. Nossa preocupação é o tempo que um sistema vivo leva de modo a produzir um padrão, seja esse um padrão morfológico, uma resposta imunológica etc. Seria muito diferente se fôssemos considerar o tempo que tais sistemas levaram se desenvolvendo a ponto de aprenderem a apresentar tais respostas, e então entraríamos em uma escala de tempo evolucionista que, como nos ensinou Darwin, é muito longa.

⁴Os poucos casos de desenvolvimento associados com um aumento de simetria são aqueles relacionados com metamorfoses, onde geralmente uma larva origina um adulto que possui um maior número de planos de simetria.

a gastrulação. Se pensarmos em uma blástula holoblástica transformando-se em uma gástrula, temos uma redução da ordem de simetria da ordem de $\infty \rightarrow 1$, ou seja, um corpo com infinitos planos de simetria é reduzido a outro com apenas um plano.

Uma vez que o ovo fecundado contém **toda** a informação necessária para formar um organismo multi-celular complexo, podemos concluir que nenhum agente externo toma parte nas reduções da ordem de simetria experimentadas durante o desenvolvimento embrionário. Tal processo é chamado de *quebra espontânea de simetria* e é a principal evidência de que a morfogênese pode ser um sistema auto-organizado [12]. É importante notar que o que chamamos de espontâneo não significa que sejam fruto do nada, e sim que não temos mais efeitos especificamente ligados a suas causas.

Sistemas capazes de quebras espontâneas de simetria não obedecem às regras do determinismo clássico. Suas interações não lineares assim como suas realimentações definem uma nova classe de processos e sistemas com propriedades altamente não clássicas. Dentre elas está a não uniformidade de causa-efeito; em tais sistemas, pequenas causas podem gerar efeitos muito grandes; e mais, causas estritamente locais podem gerar efeitos não localizados e vice versa. Outra regra do determinismo clássico violada por esses sistemas é o princípio da superposição. Tal princípio prega que se uma causa A gera um efeito R e uma causa A' gera um outro efeito R' , então as causas A e A' agindo em conjunto, ou $A + A'$, geram um efeito $R + R'$. Aqui, causas agindo em conjunto podem gerar resultados que não podem ser descritos como uma combinação dos efeitos obtidos separadamente para cada uma dessas causas.

De acordo com o que foi discutido acima, vemos que a abordagem clássica de causa-efeito é, nesse tipo de problema, bastante inadequada. Sob o ponto de vista da auto-organização, ela deve ser substituída por outros conceitos, como estabilidade e instabilidade (uma vez que somente com instabilidades é que se torna possível o aparecimento de eventos “espontâneos”). Se atribuírmos à morfogênese um caráter auto-organizado, não devemos procurar as causas que levam a determinados processos de desenvolvimento do embrião, e sim tentar descrever as interações não lineares fundamentais que comandam um determinado processo.

4.4 Um modelo auto-organizado para a gastrulação

De acordo com a teoria de auto-organização, vamos construir um modelo que imite de forma qualitativa a principal característica da fase inicial da gastrulação: a invaginação de um grupo de células.

É óbvio que, sendo um modelo, ele está sujeito a uma série de limitações e simplificações. A primeira e mais drástica delas é a bidimensionalidade. De forma a simplificar o modelo e diminuir o esforço computacional o nosso embrião virtual cresce em uma matriz

bidimensional $N \times N$. Usando-se um sistema de coordenadas helicoidal, podemos representar cada elemento da matriz, seja ela bi ou tridimensional, por apenas um índice. Seja uma matriz M bidimensional $N \times N$, cada sítio pode ser expresso como:

$$S_1 = M_{1,1}; \quad S_2 = M_{1,2}; \quad S_N = M_{1,N}; \quad S_{N+1} = M_{2,1}; \quad S_{2N+1} = M_{2,N}; \quad S_{N^2} = M_{N,N}$$

Desse modo, cada elemento da matriz pode ser identificado por apenas um número, ao invés de dois, diminuindo-se pela metade o esforço computacional em se identificar cada elemento dessa matriz. Cada sítio i pode conter um valor $S_i = 0, 1, 2, \dots, C$; onde S_i corresponde a um sítio vazio se $S_i = 0$ ou S_i pode assumir um dos C diferentes tipos caso contrário. No nosso caso específico $C = 2$, sendo que as diferenças entre os sítios $S_i = 1$ e $S_i = 2$ serão explicadas mais adiante. A dinâmica começa fazendo-se o sítio central da matriz igual a 1, ou seja, $S_{ic} = 1$, de modo a representar o ovo fecundado. Todas as outras posições são zeradas.

O processo inicial de fabricação de uma blástula começa com k sucessivas divisões do sítio central, obedecendo-se as seguintes regras:

1. Toda divisão celular é do tipo mitótica, ou seja, a célula filha é uma cópia exata da mãe. No nosso modelo isso significa que as células representadas por $S_i = 1$ originam novas células do mesmo tipo.
2. Quando da divisão, as novas células tendem a ocupar os sítios vagos que estiverem mais próximos.
3. Não havendo sítios vagos o rearranjo é feito via movimento browniano em duas dimensões até que um sítio vago seja alcançado, como no item 2.

De acordo com as regras definidas acima, o nosso sistema experimenta um crescimento geométrico do tipo $1, 2, 4, 8, \dots, 2^k$ células aglomeradas de forma circular, e todas iguais à célula inicial ($S_i = 1$), como pode ser visto na figura 4.7. Ao atingir o valor pré-determinado de k , as divisões cessam e o sistema é preparado para a gastrulação. Durante o processo de simulação da clivagem em nosso modelo, várias simplificações são feitas. A primeira delas acontece ao considerarmos a clivagem como perfeitamente holoblástica, com as células se dividindo de forma uniforme por todo o ovo. Em segundo lugar, desprezamos completamente a geometria das divisões. A terceira simplificação é feita quando paramos completamente a clivagem antes de que blástula se forme. Na verdade é muito comum que o próximo evento ocorra sem que o primeiro tenha terminado completamente, com uma superposição dos estágios.

De modo a simular a blástula, mudamos os tipos dos sítios ocupados de acordo com as seguintes regras:

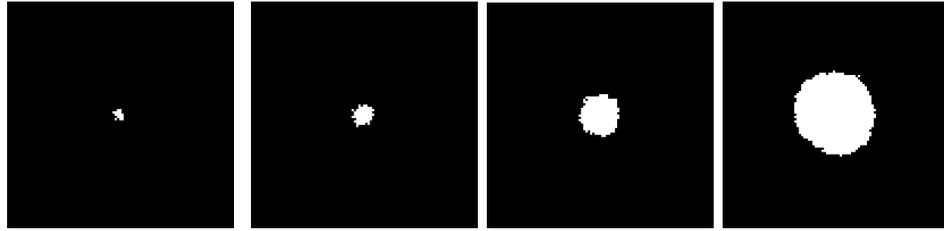


Figura 4.7: Etapas da construção da blástula. Vemos aqui quatro fases da dinâmica da divisões em uma matriz $N \times N$, com $k = 4$, $k = 6$, $k = 8$ e $k = 10$ iterações respectivamente. Nesse estágio todos os sítios/células são do tipo 1 ($S_i = 1$).

1. Os sítios com pelo menos um vizinho vazio ($S_i = 0$), continuam do mesmo tipo ($S_i = 1$). A vizinhança é definida como sendo os 8 vizinhos próximos (o porquê dessa definição será dada mais adiante, quando introduzirmos a movimentação celular).
2. Os demais sítios são mudados para um tipo 2 ($S_i = 2$).

Após essa “diferenciação” temos uma blástula formada de uma “pele” de sítios tipo 1, ou blastômeros, e uma cavidade formada de sítios tipo 2, ou a blastocel, como pode ser vista na figura 4.8. Na verdade, apenas os sítios com $S_i = 1$ representam uma célula propriamente dita. O uso de dois tipos diferentes para representar regiões vazias é justificado porque a blastocel é um meio diferente da região externa, uma vez que ele recebe substâncias secretadas pelas células.

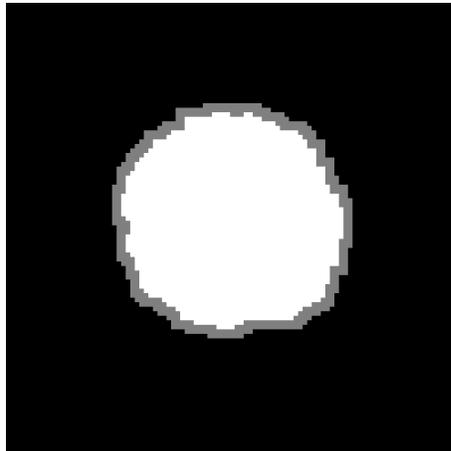


Figura 4.8: Simulação da blástula. Nesse estágio os tipos das sítios/células são mudados. O interior, a parte mais clara, representam os sítios onde $S_i = 2$ ou a blastocel, enquanto que a camada superficial, cinza, são os sítios onde $S_i = 1$, representando os blastômeros. O resto dos sítios são vazios ($S_i = 0$). A simulação acima foi feita com $k = 11$ em uma matriz S de 101×101 .

Após formada a blástula, entramos na parte mais importante do modelo, que é a simulação dos estágios iniciais da gastrulação. A principal característica da gastrulação é a drástica mudança relativa nas posições das células. No nosso modelo, tal movimentação celular é

feita segundo uma dinâmica de Monte Carlo obedecendo-se a minimização de uma energia do tipo Potts dada pela seguinte Hamiltoniana:

$$\mathcal{H} = -J_1 \sum_{i,j} \delta_{S_i, S_j} - J_2 M \quad , \quad (4.1)$$

onde J_1 e J_2 são parâmetros e M é uma matriz do mesmo tamanho de S e representa a quantidade relativa de substâncias morfogênicas dissolvidas no meio. A somatória $\sum_{i,j}$ se dá usando-se os oito vizinhos mais próximos. Isso é necessário pois a interação em conjunta dos 4 vizinhos próximos e dos 4 vizinhos seguintes⁵ é necessária para se simular os efeitos de atração “molecular”, assim como a rigidez e a tensão superficial[53].

A escolha de tal Hamiltoniana foi feita de modo a cobrir os dois modos pelos quais acredita-se que as células embrionárias usam para obter informação espacial: através de uma interação celular direta e por meio de um gradiente de substâncias difusas no meio, chamadas de *morfogênicos*. A interação direta entre as células está representado no primeiro termo do Hamiltoniano, que é uma fração da energia relacionada com as interações de uma célula e suas vizinhas mais próximas. Tal tipo de abordagem baseia-se na *Hipótese de Adesão Diferencial*[54], que explica a movimentação celular como uma minimização das energias de contato entre as interfaces das células. Tal hipótese foi testada com sucesso em modelos de *cell sorting*, onde as células executam migrações de tamanho muito superior ao seu diâmetro, de modo a reparar tecidos danificados ou então de se criar novos como é o caso da gastrulação.

No segundo termo do Hamiltoniana é introduzida uma matriz M que tem o mesmo tamanho que a matriz meio S . Essa matriz pode ser vista como um “campo” morfogênico, pois ela contém a informação a respeito das concentrações relativas de morfogênicos que estão difusas no meio (ou na matriz S). É esse segundo termo o responsável pela transmissão de informações espaciais além daquelas obtidas via interação célula/célula. O uso de um gradiente de morfogênicos nesse trabalho é, em grande parte, suportado pelo trabalho de Cummings[55], que relaciona a curvatura gaussiana de uma camada de células como função da concentração de morfogênico presente no meio. A diferença básica é que todos os trabalhos que fazem uso de concentração de morfogênicos o usam como componentes de equações diferenciais de difusão desses elementos. Dependendo-se das condições de fronteira dadas ao problema e às restrições impostas ao mesmo, a forma surge como uma solução dessas equações[55, 56]. Entretanto, no nosso trabalho não dispomos de equações de difusão, sendo que toda a movimentação celular se dá via minimização de uma energia local.

A gastrulação propriamente dita é feita através de um processo de Monte Carlo com a seguinte dinâmica:

⁵Em redes quadradas ou retangulares é comumente chamado de vizinhos próximos os 4 vizinhos dispostos nas posições NORTE, SUL, LESTE e OESTE. Os vizinhos próximos seguintes são os dispostos nas posições NOROESTE, SUDESTE, SUDOESTE e NORDESTE.

1. Zeram-se todos os elementos da matriz M .
2. Escolhe-se um sítio do tipo 1.
3. Sorteia-se um vizinho desse sítio.
4. Se o vizinho sorteado for do tipo 0 ou 1, o sorteio é abandonado e volta-se ao item 2.
5. Caso o sorteio seja aceito, ou seja, o vizinho escolhido seja do tipo 2, essa é empurrada pelo blastômero que ocupa seu lugar. Ao efetuar esse movimento, a célula tipo 1 puxa todas suas vizinhas junto, como se fosse uma “fita” de células tipo 1, mantendo constante o número de células do tipo 1 e 2.
6. A troca acima será aceita com probabilidade 1 se $\Delta E < 0$ e com probabilidade $e^{-(\Delta E/T)}$ se $\Delta E > 0$. ΔE é a diferença de energia antes e depois da troca. Caso a troca não seja aceita, os sítios voltam a ter os seus valores originais e retorna-se ao item 2.
7. Se a troca é aceita, o valor do morfogênico do novo sítio, M_i é incrementado. Nesse instante cria-se uma difusão de morfogênicos em direção ao sítio que efetuou o movimento, aumentando a concentração nessa região e, ao mesmo tempo, diminuindo a das regiões distantes, de modo que a concentração total se mantenha constante. Cria-se assim um mecanismo que previne o aparecimento de invaginações em outras regiões.
8. Escolhe-se um novo sítio do tipo 1 e repete-se toda a dinâmica a partir do item 2.

4.5 Resultados e conclusões

Ao se rodar o modelo com a dinâmica de Monte Carlo, nota-se duas características fundamentais do mesmo: a primeira é sua grande robustez. Ou seja, o sistema é imune a pequenas mudanças dos parâmetros, que são basicamente J_1 , J_2 e T . Essa é uma característica bastante desejável em sistemas biológicos, pois os fazem capazes de assimilar perturbações que podem ser inseridas pelo meio onde vivem, sem que isso se torne algo catastrófico para o organismo. A segunda característica é a tendência do modelo em atingir uma configuração de energia mínima, onde as movimentações cessam, sem a interferência externa.

O parâmetro J_1 é o responsável pela interação direta entre uma célula e seus vizinhos, através do contato via membrana, enquanto que J_2 controla quanto o campo morfogênico influi na dinâmica do sistema. De fato, o segundo termo do Hamiltoniano, e seu parâmetro J_2 , tem o papel mais importante desse modelo e é ele o que o diferencia de outros trabalhos. Ao fazermos $J_2 = 0$ anulando completamente a influência da matriz morfogênica, caímos

em um caso puro de minimização da energia de contato entre as células tipo 1. Tal caso só não é idêntico ao apresentado em [54] uma vez que aqui temos apenas um tipo de célula além do que as regras definidas para a dinâmica são bastante diferentes.

A figura 4.9 mostra duas simulações feitas com $J_2 = 0$, ou seja, sem qualquer influência do campo morfogênico, e variando-se apenas o parâmetro J_1 (em todas as simulações feitas temos $N = 101$, $k = 11$ e 1000 passos de Monte Carlo, para as figuras geradas com parâmetros diferentes desses últimos, os mesmos estarão descritos nos rodapés das mesmas). Nessa figura podemos ver como a movimentação celular se estende de uma maneira qualitativamente uniforme por toda a camada superficial da blástula. De fato, com apenas o primeiro termo da Hamiltoniana, é impossível se obter um efeito de quebra espontânea de simetria espacial uma vez que, ao supormos que todos os sítios estão sujeitos às mesmas flutuações, todos eles possuem a mesma probabilidade de executarem um movimento que pode ser aceito pelas condições de energia impostas ao sistema.

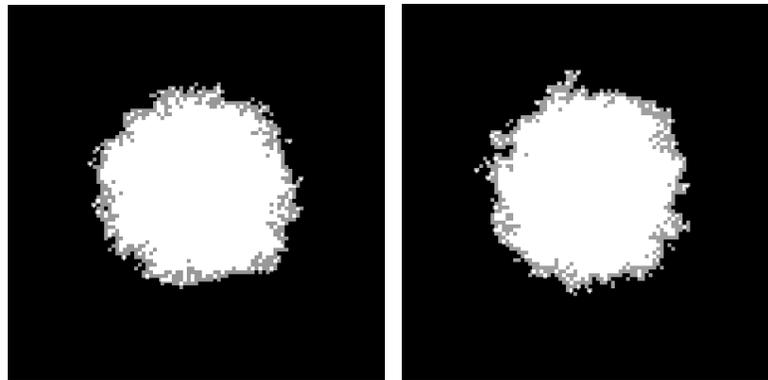


Figura 4.9: Simulação da movimentação celular mediante a minimização do Hamiltoniano com $J_2 = 0$. Para a figura à esquerda temos $J_1 = 1$ e $J_1 = 2$ para a direita. Podemos ver como a movimentação dos blastômeros se dá de forma homogênea por toda a superfície, não se obtendo nenhuma quebra de simetria espacial.

Ao se incluir o “campo” morfogênico presente no segundo termo do Hamiltoniano, temos uma mudança drástica no comportamento do nosso sistema. Os resultados das simulações com o campo morfogênico ativado pode ser visto nas figuras a seguir, onde aparecem o sistema propriamente dito à esquerda, bem como a matriz de morfogênicos resultante à direita. As figuras 4.10 e 4.11 mostram os resultados obtidos para o mesmo conjunto de parâmetros, $J_1 = 2.0$, $J_2 = 1.0$ e $T = 0.2$ mas variando-se apenas a semente do gerador de números aleatórios. Ao compararmos ambas as figuras podemos ver que as diferentes flutuações introduzidas levam ao aparecimento de estruturas semelhantes, porém com a invaginação ocorrendo em pontos diferentes, devido às diferentes configurações da matriz M , geradas durante o processo de Monte Carlo. Nesses últimos casos fica claro o aparecimento de uma região preferencial de movimentação celular (representada pela área mais escura do campo morfogênico, nas figuras 4.10 e 4.11 à direita), gerando a quebra de simetria espacial desejada ao modelo, em contraste com o comportamento apresentado

na figura 4.9. O aparecimento dessa região se dá de forma auto-organizada, uma vez que nenhum agente externo ao mesmo é necessário para sua formação, ou seja, ela é exclusivamente fruto dos elementos do sistema aliados à sua dinâmica.

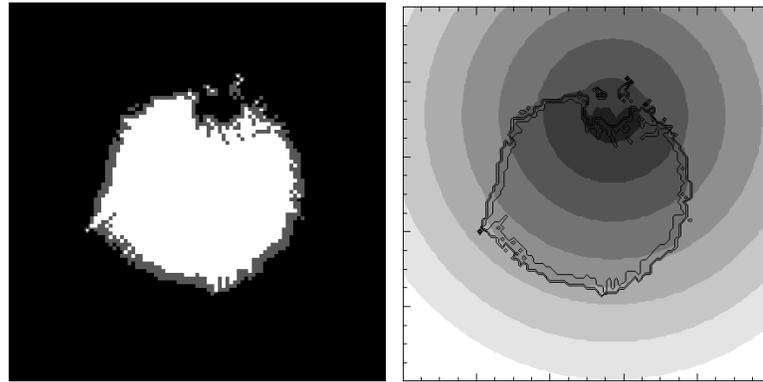


Figura 4.10: Simulação da movimentação celular para $J_1 = 2.0$ e $J_2 = 1.0$ e $T = 0.2$. A figura da esquerda mostra a matriz meio S enquanto que a figura da direita mostra um contorno de S superposta com o campo morfogênico M . As regiões mais escuras representam maiores concentrações de morfogênicos.

O componente responsável pela auto-organização e conseqüente quebra espontânea de simetria do sistema é a matriz M . Quando o movimento de um bastômero é aceito, a concentração de morfogênico sobre aquele sítio é aumentado, e um processo de difusão em direção a esse sítio começa. Esse processo tende a aumentar a concentração nos sítios próximos àqueles em que o movimento aconteceu, diminuindo a concentração nos sítios mais afastados, criando algo como um “campo escalar” de concentrações relativas de morfogênicos. Uma vez que esse campo M está presente no Hamiltoniano, criamos aqui um ciclo que é a chave para que a auto-organização apareça nesse modelo. Basicamente, quando o processo tem início, temos $M = 0$ e somente o primeiro termo do Hamiltoniano tem um papel relevante na dinâmica. Entretanto, à medida que movimentos vão sendo aceitos, o campo morfogênico começa a se formar e por sua vez começa interferir nos próximos movimentos.

É importante chamar a atenção para o tipo bastante especial de Monte Carlo que se desenvolve aqui. No nosso caso o Hamiltoniano possui uma componente, o campo morfogênico, que varia com o tempo. Uma movimentação celular implica em uma mudança da energia do sistema, ou seja, do Hamiltoniano, que por sua vez reflete no subsequente movimento das células. Esse ciclo, juntamente com a não linearidades da dinâmica, são as chaves que tornam possível a auto-organização do sistema. O uso de realimentações desse tipo foi bastante estudado no trabalho de Stuart Kauffman[14], onde é usado o conceito de ciclos autocatalíticos. Esses ciclos recebem esse nome porque os produtos gerados dentro deles (como, por exemplo, em um processo metabólico) podem afetar o próprio funcionamento do ciclo, acelerando ou desacelerando o processo, ou podendo levar o mesmo a estados específicos dentro do espaço de estados possíveis ao sistema. Em seu

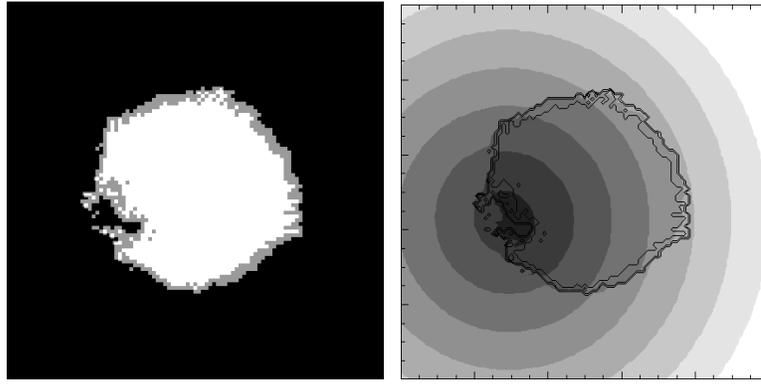


Figura 4.11: O mesmo que a figura 4.10, porém usando-se uma outra semente no gerador de números aleatórios.

trabalho, Kauffman especula que processos auto-organizados devido à presença de tais ciclos, podem ser responsáveis pela emergência de ordem e de complexidade em sistemas naturais. Exemplos de processos assim foram vistos no capítulo 2.

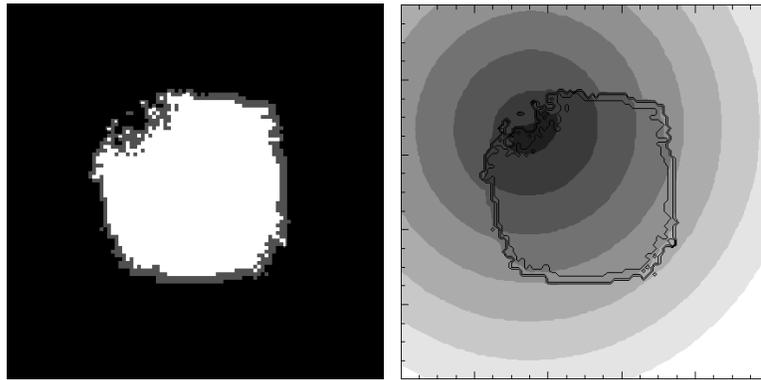


Figura 4.12: Movimentação celular para $J_1 = 1.5$, $J_2 = 0.8$ e $T = 0.2$. O sistema continua a buscar uma região preferencial de invaginação, mesmo com outro conjunto de parâmetros.

A figura 4.12 mostra uma nova simulação do sistema, agora para um novo conjunto de parâmetros, onde $J_1 = 1.5$, $J_2 = 0.8$ e $T = 0.2$. Podemos notar que o sistema continua a apresentar uma quebra de simetria espacial, mesmo com esses novos parâmetros. Essa é uma propriedade desejável em sistemas desse tipo, uma vez que o permite “viver” em uma região não muito estreita do espaço de parâmetros. Desse modo, qualquer perturbação que não leve o sistema para fora dessa região, não afetará o destino final do mesmo. É isso que define, de uma maneira qualitativa, a robustez de um sistema.

Assim como a própria dinâmica do modelo define uma região onde haverá a invaginação, ela também define um estado de energia mínima onde nenhuma movimentação dos blastômeros é mais aceita, e nesse ponto o sistema pára. Podemos ver tal comportamento através da figura 4.13, que mostra o modelo em vários instantes de tempo diferentes. Primeiramente em $TS = 10$ nota-se como é formada uma região de invaginação que

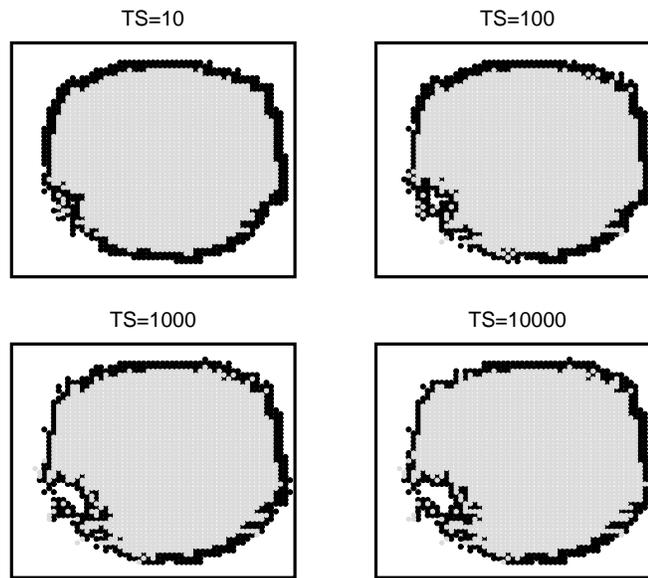


Figura 4.13: Simulação da movimentação celular para $J_2 = 2.0$ e $J_1 = 1.0$ e $T = 0.2$ mostrados para diversos instantes de tempo dados pelo passos de Monte Carlo (TS). Note a pouca variação entre os instantes $TS = 1000$ e $TS = 10000$ indicando que o sistema tende a um estado final.

vai crescendo à medida que o tempo passa. Entretanto, quando passamos de $TS = 1000$ para $TS = 10000$ o sistema sofre muito poucas variações em seu estado. Em seres vivos, entretanto, isso não acontece. A gastrulação é seguida de movimentos ainda mais complexos que têm como objetivo a criação dos órgãos, ou organogênese.

O modelo desenvolvido nesse trabalho não possui condições e nem tem a pretensão de explicar o processo embrionário além dos estágios iniciais da gastrulação. Na verdade ele responde satisfatoriamente à pergunta de como uma região pode se diferenciar das demais, quando todas estão submetidas às mesmas regras e mesmas condições iniciais. Pode ser provável que o Hamiltoniano descrito pela equação 4.1 seja uma aproximação para tempos curtos ou poucos tipos de células, de uma expressão bastante mais complexa onde todas as combinações entre todos os tipos de células e o campo morfogênico estariam presentes. Ao tratarmos as células como estruturas que respondem à instruções vindas de um nível superior, como as definidas pelas condições de energia dadas pelo Hamiltoniano, estamos nos posicionando em um nível supra-molecular e mesmo supra-celular. Nesse ponto de vista cada célula é considerada um autômato cuja missão é a de executar movimentos simples, mas que, devido às interações do sistema, se tornam sob o ponto de vista do conjunto de células, altamente coordenados e organizados, e assim sendo, todo o complexo maquinário intra-celular é visto como um algo capaz que executar tais tarefas, tornando o trabalho de modelamento bastante mais fácil.

Como foi visto acima, uma das partes principais do modelo é a matriz de morfogênicos M , entretanto, pouco foi falado da natureza de tais morfogênicos. Na verdade, uma vez que o processo ainda não é bem entendido, fica difícil definir quais são os seus integrantes.

O que temos hoje são conjecturas e prováveis candidatos ao cargo de morfogênicos, que podem ser incluídos ou excluídos dependendo do modelo. As hipóteses mais aceitas são as que definem os morfogênicos como substâncias que afetam a estrutura celular através de mudanças no seu citoesqueleto, e as relacionadas com mecanismos de adesão entre as células. Um dos mais prováveis candidatos é a proteína *tyrosine phosphatase* (RPTP). A RPTP é muito parecida com outra proteína, a *tyrosine kinase*, que é uma das responsáveis pela ativação da divisão celular. A molécula RPTP age sobre os resíduos da kinase, sendo também responsável pela divisão celular. Uma vez que duas proteínas estão envolvidas em com o mesmo processo celular bioquímico, especula-se que a RPTP pode estar associada com o controle da forma da célula. A molécula RPTP aparece em duas formas, a $RPTP_\mu$ e a $RPTP$. Evidências mostraram que tais moléculas estão envolvidas em processos de *sorting* de células (como visto na seção anterior, sobre a Hipótese de Adesão Diferencial), e tal propriedade é considerada como uma das características desejáveis a um candidato a morfogênico, entre outras [55].

O modelo apresentou outras características secundárias que merecem ser comentadas. A primeira é uma fraca influência da temperatura T . Na verdade o parâmetro T não representa a temperatura real do sistema, mas mede o que podemos chamar de grau de mobilidade do mesmo. Quando maior T mais “maleável” é o sistema. A pouca influência de T nesse sistema pode ser explicada por um argumento de espaço, ou melhor dizendo, de pouco espaço. Uma vez que somente as células tipo 1 são as que se movimentam, e sendo elas ligadas de modo a formar uma estreita “casca”, isso torna sua mobilidade muito mais restrita aos fatores descritos no Hamiltoniano e a fatores geométricos do que à sua temperatura. Não adianta um sistema ter mobilidade se ele não possui espaço para se mover. Do ponto de vista computacional, o mesmo se mostrou bastante rápido. Com 1000 passos de Monte Carlo um sistema com $N = 101 \times 101$, $k = 11$ roda em menos de 1 minuto, e para $N = 1001 \times 1001$, $k = 14$ ele gasta cerca 26 minutos em uma estação de trabalho Alfa-Digital de 500Mhz. Uma listagem da fonte em C do programa está disponível no Apêndice A.

4.5.1 A versão tridimensional

O modelo para a gastrulação também foi implementado em uma versão tridimensional, com os mesmos resultados obtidos no modelo em duas dimensões. Essa versão em nada se difere da anterior a não ser pelo fato da existência de mais uma dimensão. Assim sendo, a matriz S e a matriz de morfogênicos M são do tipo $N \times N \times N$. Toda a lógica do modelo em duas dimensões se mantém para essa versão, de modo que não há necessidade de detalhá-la novamente.

A figura 4.14 mostra a blástula obtida por essa versão, onde foi feito um corte para que possamos ver o interior.

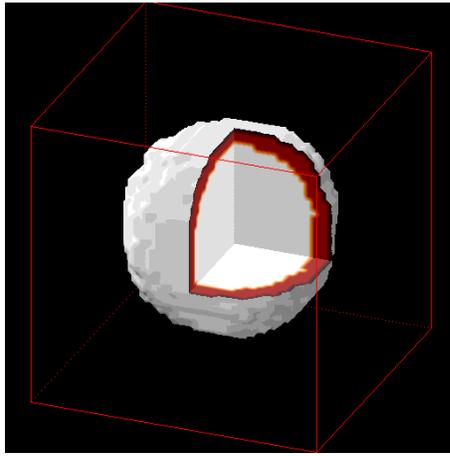


Figura 4.14: Simulação tridimensional da blástula. Essa figura é semelhante a figura 4.8, porém agora em três dimensões.

A figura 4.15 mostra a gastrula simulada através da minimização da energia da Hamiltoniana 4.1. A observação da invaginação através dessa figura é bastante difícil, uma vez que ela ocorre no seu interior. A visualização torna-se melhor se cortarmos a figura e expormos o seu interior, como ocorre na figura 4.16, onde podemos ver cortes efetuados em um mesmo local, na matriz S , à esquerda, e na matriz de morfogênicos M , à direita.

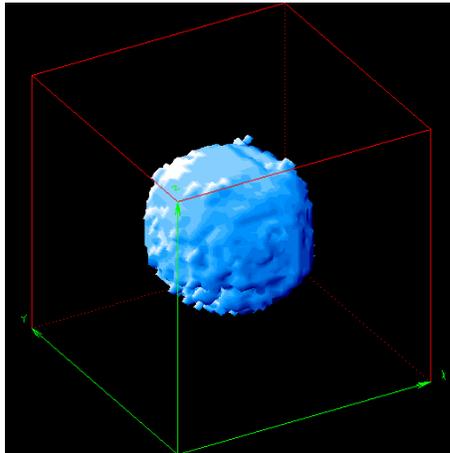


Figura 4.15: Simulação da movimentação celular mediante a minimização da Hamiltoniana com $J_1 = 2.0$, $J_2 = 1.0$ e $T = 0.2$ para a versão tridimensional.

Efetuando-se os cortes nos lugares corretos, podemos ver que o sistema novamente exhibe uma invaginação que se faz em uma região preferencial, evidenciando mais uma vez o caráter de quebra de simetria espacial que desejávamos. Comparando os dois cortes da figura 4.16, podemos notar também que, novamente, tal região aparece graças à uma maior concentração de morfogênicos nessa área, de acordo com nossas hipóteses anteriores.

A despeito do esforço computacional, a versão em três dimensões também rodou em um

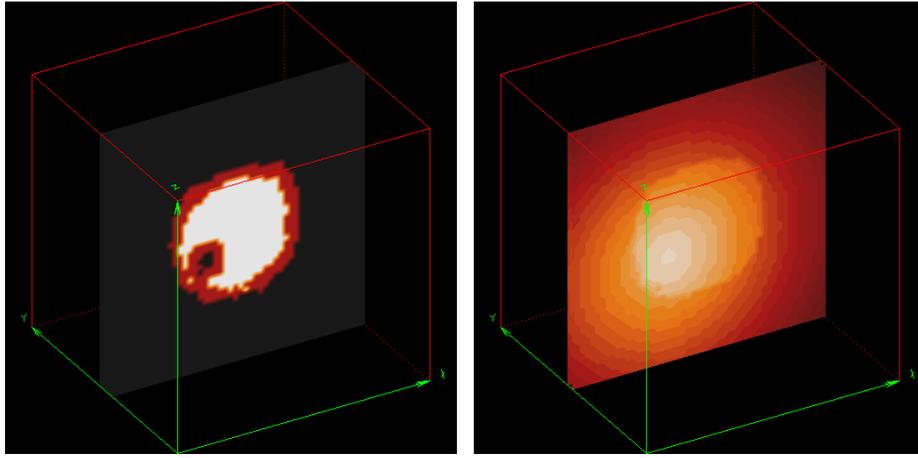


Figura 4.16: Vista em corte da simulação da movimentação celular. Na figura à esquerda temos um corte da figura 4.15, e à direita o mesmo corte feito agora na matriz de morfogênicos M , onde as regiões mais escuras representam uma maior concentração de morfogênicos. Os parâmetros aqui são os mesmos da figura 4.15.

tempo relativamente curto. Para 1000 passos de Monte Carlo, um sistema com $N = 101 \times 101 \times 101$, $k = 11$, gastou pouco mais de 2 minutos. Em um sistema maior, com $N = 151 \times 151 \times 151$ e $k = 11$ iterações, gastou-se 30 minutos em estações Alfa-Digital de 667 Mhz.

4.6 Perspectivas futuras

O trabalho descrito nesse capítulo está longe de estar encerrado, e por isso achei conveniente colocar aqui algumas das ramificações possíveis a ele. Os itens abaixo podem servir como um ponto de partida para estudos a partir do modelo descrito nesse trabalho; são eles:

1. Estudo de casos mais realistas. Regulando-se como a clivagem ocorre, podemos obter uma blástula que se aproxime de vários organismos diferentes. Por exemplo, simulando um ovo de ave, podemos estipular regras que façam a divisão celular ser diferente em regiões onde há gema ou não.
2. Com a adição de uma maior quantidade de tipos de células, pode-se escrever um Hamiltoniano mais complexo, e assim tentar-se buscar novos comportamentos.
3. Um sistema que simule divisão e reorganização celular pode ser adequado para estudar problemas relacionados com regeneração de tecidos ou órgãos.
4. Comportamentos similares ao que aparece nas invaginações da gastrulação estão presentes em outros sistemas diferentes, por exemplo, na gênese dentária[57] e nas hemácias.

Dentro da dinâmica da formação do dente em embriões, existe um estágio denominado fase de capuz, que recebe esse nome porque as invaginações do epitélio interno do esmalte, criam uma estrutura semelhante a um capuz. Um comportamento semelhante aparece nas hemácias.

Capítulo 5

CONCLUSÃO

A teoria dos sistemas complexos, englobando todas as suas características, é um objeto de estudo que ainda carece de um melhor entendimento e merece ser amadurecido. Mesmo assim, ela já nos possibilita o entendimento de alguns problemas do mesmo modo que abre novos caminhos para a abordagem de outros. O grande desenvolvimento que hoje se experimenta em estudos sobre complexidade se deve aos poderosos recursos computacionais disponíveis. A simulação em computadores tornou-se uma abordagem indispensável em certos casos, tanto que o termo experimentos *in silico*, já se adiciona aos *in vitro* e *in vivo*.

Nesse trabalho vimos dois capítulos radicalmente diferentes: um sobre teorias de envelhecimento em dinâmica de populações e outro com respeito a morfogênese. Vimos no capítulo 3 que os conceitos de Fronteira do Caos e Homeocaos podem ser as abordagens definitivas para o entendimento da dinâmica dos sistemas vivos, de como ela pode ser tão diversa e ao mesmo tempo tão coerente e estável. A auto-organização é outro conceito importante, que, segundo meu ponto de vista ainda não recebeu a atenção devida. É verdade que a criticalidade auto-organizada tem estado em evidência em função dos trabalhos de Per Bak, no entanto, o estudo de fenômenos complexos envolvendo realimentações e ciclos auto-catalíticos ainda engatinha. Vimos no capítulo 4 que a teoria de sinérgica se mostra uma boa ferramenta para a explicação da emergência de ordem ou de um aumento de complexidade em um sistema. É importante deixar claro que tanto as idéias de vida na fronteira do Caos, quanto o de auto-organização de sistemas orgânicos ainda são hipóteses, que foram testadas e confirmadas apenas em experimentos simulados em computador, ou seja, *in silico*. Promover os meios de se constatar a veracidade e a aplicabilidade de tais teorias *in vivo* e *in vitro* deve ser o próximo passo importante.

Talvez seja a capacidade de unir problemas das mais diferentes áreas, a principal vantagem da teoria dos sistemas complexos. Ela torna possível o convívio, nesse trabalho, de

discussões sobre terremotos, enchentes, quasares, sistemas imunológicos, origem da vida, diferenciação celular, envelhecimento e embriogênese. Aqui, a ciência da complexidade serviu para tornar mais próximo a biologia e a física. Acredito, porém, que ela seja capaz de fazer o mesmo para várias ciências, aumentando a interseção entre os campos de pesquisa e tornando a interdisciplinaridade uma coisa mais palpável.

Referências

- [1] E. L. Stott, N. F. Britton, J. A. Glazier e M. Zajac, *Mathematical and Computer Modelling* **30** 183 (1999).
- [2] R. M. Z dos Santos e A. T. Bernardes, *Phys. Rev Lett.* **14** 3034 (1998).
- [3] K. Kaneko, *Physica D* **103** 505 (1997).
- [4] P. Davies, *The New Physics* (Cambridge Press, Cambridge, 1992).
- [5] H. M. Nussenzveig, *Complexidade & Caos* (UFRJ, Rio de Janeiro, 1999).
- [6] B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature* (Freeman, New York, 1983).
- [7] J. Feder, *Fractals* (Plenum, New York, 1988).
- [8] P. Bak, *How Nature Works* (Springer, New York, 1996).
- [9] R. C. Hilborn, *Chaos and Nonlinear Dynamics* (Oxford, New York, 1994).
- [10] R. May, *Science* **186**, 645 (1974).
- [11] M. Debrun, M. E. Q. Gonzales e O. Pessoa. Jr, *Auto-Organização Estudos Interdisciplinares* (Unicamp, São Paulo, 1996).
- [12] W. Stein e F. J. Varela, *Thinking About Biology* (Addison-Wesley, New York, 1993).
- [13] S. J. Gould, *Vida Maravilhosa Wonderful Life* (Schwarcz, São Paulo, 1990).
- [14] S. Kaufmann *At Home in the Universe* (Oxford University Press, New York, 1995).
- [15] A. Nascentes, *Dicionário Etimológico da Língua Portuguesa* (Rio de Janeiro, 1955).
- [16] M. R. Rose, *Evolutionary Biology of Aging* (Oxford, New York, 1991).
- [17] L. D. Muller e M. R. Rose, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **93** 15249 (1996).
- [18] *German statistical office*
- [19] M. Y. Azbel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **91** 12453 (1994).
- [20] M. Y. Azbel, *P. Roy. Soc. Lond. B* **263** 1449 (1996).

- [21] *Berkeley Mortality Database* demog.berkeley.edu/wilmoth
- [22] J. Schneider, S. Cebrat, D. Stauffer, *Int. J. Mod Phys C* **5** 721 (1998).
- [23] S. Austad *Exp. Gerontology* **36** 599 (2001).
- [24] L. Partridge e N. H. Barton, *Nature* **362** 305 (1993).
- [25] S. Secerbegovic, *Medical Hypotheses* **48** 531 (1997).
- [26] T. Finkel e N. J. Holbrook, *Nature* **408** 239 (2000).
- [27] G. Lenaz, *Biochimica et Biophysica Acta* **1366** 53 (1998).
- [28] R. DePinho *Nature* **408** 246 (2000).
- [29] T. B. L.Kirkwood e S. T. Austad, *Nature* **408** 233 (2000).
- [30] S. F. Gilbert, *Developmental Biology* (Sinauer Associates Inc., Massachusetts, 1994).
- [31] B. Charlesworth, *Genetica* **91** 11 (1993).
- [32] T. J. P. Penna, *J. Stat. Phys* **78** 1692 1995
- [33] S. M. Oliveira, T. J. P. Penna e D. Stauffer, *Physica A* **215** 298 (1995).
- [34] A. T. Bernardes, *Annual Reviews of Computational Physics IV*, **359** (1996).
- [35] A. T. Bernardes, J. G. Moreira e A. Castro-e-Silva, *Eur. Phys. J. B* **1**, 393-396, (1998).
- [36] A. Castro-e-Silva e A. T. Bernardes aceito para publicação na *Physica A*.
- [37] R. Mañé, D. Rand e L. S. Young, *Dynamical Systems and Turbulence, Warwick 1980* (Springer, Berlin, 1981), p. 230
- [38] H. D. I. Abarbanel, *Analysis of Observed Chaotic Data* (Springer, New York, 1996).
- [39] N. Fiedler-Ferrara e C. P. C. Prado, *Caos, uma introdução* (Edgard Blücher, SP, 1994).
- [40] J. -P. Eckmann, S. Oliffson Kamphorst, D. Ruelle e S. Ciliberto, *Phys. Rev. A* **34** 4971 (1986).
- [41] S. Kirkpatrick, E. P. Stoll, *Journal of Computational Physics* **2**, 517-526 (1981).
- [42] D. Brown, P. Rothery, *Models in Biology: Mathematics Statistics and Computing* (Wiley, New York, 1993).
- [43] N. C. Stenseth, K.-S. Chan, E. Franstad and H. Tong, *Proc. R. Soc. London B* **265**, 1957-1968 (1998).

- [44] B. E. Kendall *et al.*, *Ecology* **265**, 1789-1805 (1999).
- [45] R. F. Costantino *et al.*, *Science* **275**, 389 (1997).
- [46] G. D. Ruxton, *J. Theor. Biol.* **175**, 595-601 (1995).
- [47] K. Kaneko, *Artificial Life* **1**, 163-177 (1994).
- [48] D. Thompson, *On Growth and Form* (Cambridge University Press, Cambridge, 1961).
- [49] A. M. Turing, *Phil. Trans. R. Soc. London B* **237** 37-72 (1952).
- [50] D. Voet e J. G. Voet, *Biochemistry* (Wiley, New York, 1990).
- [51] S. F. Gilbert, *Developmental Biology* (Sinauer Associates Inc., Massachusetts, 1994).
- [52] *Bill Wasserman's Developmental Biology Page*, www.luc.edu/depts/biology/dev.htm
- [53] A. T. Bernardes, F. G. S. Araújo e J. R. T. Branco, *Phys. Rev. E* **58** 1132 (1998).
- [54] J. C. M. Mombach, J. A. Glazier, R. C. Raphael e M. Zajac *Phys. Rev. Lett* **75** 2244 (1995).
- [55] F. W. Cummings, *Physica D* **79** 146 (1994).
- [56] A. V. Spirov, *Int J Bifurcat Chaos* **5** 991 (1998).
- [57] I. A. Mjör e O. Fejerskow, *Embriologia e Histologia Oral Humana* (Munksgaard, Copenhagen).