

Uma abordagem do crescimento celular via sistemas dinâmicos

A dynamical systems approach to cell growth

Gustavo Bueno Romero* e Ricardo Alves Martins

Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, Brasil

Contato do autor: gustavo.romero@usp.br

Resumo. Este artigo possui dois objetivos. Primeiramente, fazemos uma breve introdução aos elementos conceituais inerentes à embriogênese. Para tanto, dois dos principais modelos matemáticos relacionados, o modelo mecânico de Murray e o modelo de reação-difusão de Turing, são discutidos e suas diferenças conceituais explicitadas. Uma vez feito, propomos um novo modelo utilizando sistemas dinâmicos para representar o crescimento celular. Este novo modelo proposto é estendido de maneira a considerar o desenvolvimento de um tecido composto por duas classes de células. Finalmente, são discutidas as consequências subjacentes a este tipo de abordagem na Biologia.

Palavras-chave. *Sistemas dinâmicos; Reação-difusão; Modelo de Murray; Crescimento celular; Modelagem matemática; Proporção celular.*

Abstract. This article has two objectives. Firstly, we conduct a brief introduction to the conceptual elements of embryogenesis. In this context, two of the most important mathematical models in Developmental Biology, the mechanical model of Murray and Alan Turing's reaction-diffusion model, are discussed and their conceptual differences made explicit. Furthermore, we propose a new model based on Dynamical Systems to represent cellular growth. This new model is extended in order to consider the development of a tissue comprised of two cell types. Finally, we discuss the strengths and weaknesses of this approach in Biology.

Keywords. *Dynamical systems; Reaction-diffusion system; Cellular growth; Murray model; Cellular proportion.*

Recebido 15fev12

Aceito 23jul12

Publicado 30jul14

Introdução

Os organismos apresentam uma imensa riqueza de formas e padrões estruturais. O estabelecimento dos padrões e das formas ocorre a partir do desenvolvimento de uma única célula, durante o desenvolvimento do embrião em animais e durante toda vida nos vegetais. Neste período de desenvolvimento do organismo, novas e variadas estruturas morfológicas são formadas por uma seqüência de processos celulares que seguem, aparentemente, um plano determinado.

Ainda não se sabe como este plano de desenvolvimento é estabelecido, nem se conhece exatamente o(s) mecanismo(s) capaz(es) de gerar(em) o padrão espacial necessário para a construção dos diversos órgãos, e como a informação genética é fisicamente traduzida nos padrões e nas formas necessárias ao correto funcionamento do ser vivo, permanece uma questão aberta e instigante na biologia.

Embora o mecanismo por certo seja geneticamente determinado (Lawrence, 2001), os genes por si só não são capazes de criarem os padrões observados. Os genes, evidentemente, são cruciais no controle da formação de

padrões e formas, mas a genética pouco nos diz sobre o mecanismo real envolvido neste processo. Aparentemente, o código genético apenas fornece o plano para a morfogênese ao invés de uma descrição detalhada desta (Wolpert, 1977).

A determinação da forma, como já foi sugerido por D'Arcy Thompson em 1917 no seu livro "On Growth and Form", encontra-se intimamente relacionada ao crescimento celular. Utilizando as palavras de Thompson, "a forma de um organismo é determinada pela sua taxa de crescimento em várias direções. Portanto, a taxa de crescimento deve ser estudada como uma necessidade preliminar ao estudo teórico da forma" (Thompson, 1992).

Uma abordagem fenomenológica da formação de padrões e da diferenciação celular denominada "Informação Posicional" foi proposta por Wolpert na década de 60. Na tentativa de formalizar estas questões, Wolpert introduziu o The French Flag Problem (FFP) (Wolpert, 1969; Wolpert, 1971; Wolpert, 1981).

O FFP pode ser dividido em duas perguntas que abordam a questão dos padrões e da proporção celular: (a) como células contidas em um espaço retangular podem se diferenciar em bandas adjacentes, compostas por um ter-

ço de células azuis, um terço de células brancas e um terço de células vermelhas, formando algo semelhante à bandeira francesa, e (b) como esse padrão pode ser restabelecido, caso uma parte das células seja removida, formando novamente a proporção entre os três tipos celulares de 1:1:1. O problema apresentado por Wolpert desta forma coloca implicitamente a questão da formação de padrões biológicos e do crescimento celular como processos associados. De fato, para a regeneração de uma estrutura dotada de certo padrão como o sugerido por Wolpert é necessário que haja crescimento celular de tipos celulares diferentes (no caso, azuis, brancos e vermelhos) nas posições corretas e que atinjam as proporções originais.

Contudo, embora tanto a formação de padrões (como Wolpert sugere) quanto a determinação da forma estão associados ao problema das proporções celulares, este último pode ser tratado de forma distinta em relação aos dois primeiros. Como nota Slack (Slack, 2000), o problema da regulação das proporções celulares existe mesmo quando o órgão não tem forma ou padrão precisamente definido, ao menos macroscopicamente, como no caso do fígado. Assim, o problema da regulação entre a quantidade de diferentes tipos celulares que se estabelecem para gerar uma estrutura orgânica, tal como tecidos e órgãos, pode ser pensado separadamente da questão de como os padrões e as formas ocorrem. Nesse sentido, o foco do presente artigo é um modelo matemático para a formação de proporções celulares e a manutenção destas proporções num tecido formado por dois tipos de células.

Modelos Matemáticos

Os modelos matemáticos constituem uma linguagem para a formulação mais precisa de conceitos e permitem levantar questões mais claras a respeito do fenômeno que se investiga, uma vez que a dedução em linguagem comum freqüentemente envolve pressupostos não explícitos, mas que estão envolvidos e não são evidentes.

Alguns modelos matemáticos foram propostos e dão uma indicação do papel da modelagem matemática na tentativa de elucidar os mecanismos básicos envolvidos no desenvolvimento.

A abordagem por meio da "Informação Posicional", proposta por Wolpert e já citada, sugere que as células são pré-programadas para reagir a certas concentrações químicas e se diferenciam de acordo com o gradiente em diferentes tipos de célula, como células da cartilagem, por exemplo. O artigo geral introdutório de Wolpert (Wolpert, 1977) dá uma descrição muito clara e não técnica do desenvolvimento de padrões em animais e o dos conceitos e aplicações do modelo de "Informação Posicional".

O modelo de Wolpert para a embriogênese separa o processo de desenvolvimento em vários passos. O primeiro passo é a criação de um padrão espacial de distribuição das concentrações químicas, a formação de um gradiente químico ou, como é geralmente referido, a formação de um gradiente de morfógeno. Desta forma, a idéia da informação posicional apóia-se sobre uma especificação química, a partir da qual a célula é capaz de ler sua posição, encontrar sua coordenada e então diferenciar-se

de acordo, sofrendo as alterações apropriadas na forma, migrando de acordo com tal gradiente, ativando genes específicos, etc.

É interessante notar que o modelo da "Informação Posicional" não depende dos mecanismos específicos que geram o padrão espacial do gradiente de morfógeno. Isto significa que este modelo não trata dos mecanismos capazes de criar primeiramente o gradiente utilizado pelas células como guia, deixando esta questão aberta.

Um dos modelos mais importantes na biologia do desenvolvimento foi formulado por Alan Turing, envolvido na construção dos primeiros computadores não-mecânicos da história e responsável pela quebra da encriptação da máquina nazista Enigma, durante a Segunda Guerra Mundial. O modelo de reação-difusão, como é conhecido, apresenta um mecanismo teórico possível para o surgimento de padrões em seres vivos. O modelo de Turing é um modelo matemático formulado por meio de equações diferenciais e busca um mecanismo físico-químico capaz de gerar um gradiente que sirva como guia inicial para a morfogênese. As bases dessa teoria foram lançadas por Turing no seu clássico trabalho, "The Chemical Basis of Morphogenesis" (Turing, 1990). Levin e Segel (Levin e Segel, 1985) dão uma descrição breve e clara sobre essa teoria e suas generalizações.

O modelo de reação-difusão de Turing envolve duas substâncias. Uma substância hipotética P promove a produção de mais substância P e também de uma outra substância hipotética S. A substância S, entretanto, inibe a produção da substância P. O sistema de equações diferenciais criados por Turing para descrever esse modelo demonstra que se a substância S difunde mais rapidamente que a substância P, haverá formação de picos de concentrações diferentes para a substância P, ao invés da formação de um meio completamente homogêneo. Isso quer dizer que, sob certas condições, substâncias químicas podem reagir de forma a produzirem um padrão espacial heterogêneo. A difusão até então era considerada um processo estabilizador, daí a grande novidade da idéia proposta por Turing.

O sistema de reação-difusão proposto por Turing não é o único modelo matemático existente na embriologia. De modo geral, as duas visões prevaletentes sobre a geração de padrões que dominaram o pensamento dos embriologistas nos últimos anos são o modelo de reação-difusão de Turing e o modelo mecanoquímico proposto por Oster e Murray, sendo este mais recente do que aquele. Descrições gerais desse último modelo foram feitas por Murray e Maini (Murray e Maini, 1986), por Oster e Murray (Oster e Murray, 1989) e por Murray, Maini e Tranquillo (Murray et al., 1988).

O modelo mecanoquímico leva em consideração, entre outras coisas, o papel que as forças mecânicas exercem durante o processo de morfogênese e sobre a geração de padrões. Uma justificativa para a necessidade de tal abordagem mecânica do desenvolvimento de padrões em termos celulares pode ser inferida a partir de Wolpert, em 1977; "É claro que a célula ovo não contém uma descrição do adulto, mas sim um programa para a sua construção, e tal programa pode ser mais simples do que a descrição.

Forças celulares simples podem dar origem a mudanças complexas na forma de uma estrutura; parece que é mais simples especificar como fazer formas complexas do que descrevê-las”.

Estas duas visões são completamente diferentes. No modelo de reação-difusão, a formação de padrões e a morfogênese acontecem seqüencialmente. Primeiro, o padrão de concentração química é estabelecido, então as células interpretam este padrão químico e diferenciam-se de acordo. Portanto, nessa abordagem, a morfogênese é essencialmente um processo subordinado determinado somente após um padrão químico ter sido formado. As alterações na forma que ocorrem durante a embriogênese não estão incorporadas nesse modelo, sendo este um dos principais problemas desse modelo. Não existe, contudo, qualquer dúvida a respeito do papel crucial desempenhado pelas substâncias químicas durante o desenvolvimento. Já o modelo mecanoquímico de Oster e Murray considera a formação de padrões e a morfogênese como um único processo simultâneo. Neste modelo, o padrão químico e os movimentos celulares das células que formam os tecidos no embrião interagem de forma simultânea para produzir o padrão espacial observado. Desta maneira, um ponto particular a favor desse modelo é que o mecanismo aí proposto tem o potencial de auto-correção.

O desenvolvimento do embrião é geralmente um processo muito estável e pode se ajustar a várias perturbações externas. O modelo de desenvolvimento baseado em padrões químicos pré-formados que servem de guia para a morfogênese não tem a capacidade de auto-correção, o que inviabiliza os ajustes necessários que o embrião deve fazer durante o desenvolvimento.

Apesar das diferenças conceituais entre o modelo de Turing e o modelo de Oster e Murray, ambos são formulados matematicamente utilizando sistemas de equações diferenciais. Desta forma, os dois modelos são sistemas cuja dinâmica dos elementos envolvidos (concentração de células e substâncias, número de células, etc.) é obtida pela resolução das equações diferenciais, que podem ser solucionadas tanto numérica quanto analiticamente, de acordo com a conveniência e complexidade de cada modelo. A forma matemática que é utilizada para a descrição e manipulação destes sistemas é, portanto, a mesma.

Modelagem e Resultados

O crescimento de células que têm a taxa de divisão alterada por certas substâncias pode ser representado por um sistema de equações diferenciais. Esta forma de representar interações entre elementos que atuam uns sobre os outros pode ser encontrada na Ecologia, por exemplo, onde é utilizada para descrever a dinâmica de populações. Um modelo muito utilizado para descrever a interação entre presa e predador, por exemplo, é o modelo de Lotka-Volterra, que é um sistema dinâmico formado por equações diferenciais no qual a oscilação do número de presas e predadores pode ser observada nas soluções desse sistema.

Por exemplo, o sistema 1.1 de equações diferenciais representa um modelo de crescimento para um único

tipo celular. As células aí representadas produzem uma substância hipotética que estimula a divisão celular, aqui chamada de morfógeno. Algumas perguntas interessantes podem ser formuladas a respeito desse sistema, tais como: a população de células nesse modelo atinge um tamanho determinado, ou seja, há um ponto de equilíbrio ou a população cresce indefinidamente?; e se há um ponto de parada para o crescimento, que característica do modelo interfere na quantidade máxima de células que esta população pode atingir?

O sistema 1.1 é uma formulação matemática e não ambígua do modelo acima descrito. A análise desse sistema pode responder de forma precisa às perguntas aqui levantadas.

Neste sistema, a quantidade de células num dado instante é dada por $x(t)$. \dot{x} é a taxa de variação instantânea de $x(t)$, ou seja, é quanto a população celular está variando num dado instante e pode adotar tanto valores positivos, no caso de um aumento no número de células, quanto negativo, no caso de haver diminuição na quantidade de células. A concentração de morfógeno, em unidades arbitrárias, é dada por $y(t)$ e sua variação instantânea no tempo é dada por \dot{y} , sendo que esta concentração é alterada quando há interação de moléculas de morfógeno com células, isto é, quando há consumo de morfógeno.

$$(1.1) \quad \begin{aligned} \dot{x} &= ax - bx^2 + cxy \\ \dot{y} &= G(x) - dxy - ey \end{aligned}$$

As taxas que envolvem a interação entre células e morfógenos presentes no meio são bxy e $-dxy$. Os coeficientes que definem o ganho dessa interação para a taxa de variação do número de células e para a taxa de variação da concentração de morfógeno são diferentes e têm sinais contrários. Isso acontece porque a ligação de um morfógeno a um receptor celular inutiliza a molécula e simultaneamente induz a divisão celular. O coeficiente b determina o ganho da interação entre morfógeno e célula para a taxa de variação da quantidade de células no sistema, enquanto que o coeficiente d determina o ganho dessa mesma interação para a taxa de variação da concentração de morfógeno no sistema.

Como nesse modelo o morfógeno liberado pelas células não permanece indefinidamente no meio e se degrada após certo tempo, o parâmetro e determina a perda de morfógeno devido à degradação natural deste no meio.

As células, as quais poderiam definir um tecido, por exemplo, podem sofrer tanto morte quanto crescimento celular natural, que são processos controlados por mecanismos inerentes à própria célula e independentes da presença de morfógeno respectivamente definidos em termos médios pelos parâmetros c e a .

A análise da estabilidade do sistema é realizada sem a definição explícita da função $G(x)$. Essa função é responsável pela taxa de produção de morfógeno pelas células em um dado instante de tempo e depende exclusivamente da concentração celular no meio. Esta função reflete, em termos médios, os mecanismos aqui não explicitados, de síntese do morfógeno, podendo se aproximar de qualquer função matemática, como uma função exponencial, loga-

rítmica, polinomial, etc. Entretanto, a análise dos critérios de estabilidade realizada com $G(x)$ não definida explicitamente permite determinar as propriedades que $G(x)$ deve ter para tornar o sistema de células estável. Isso possibilita, talvez, uma busca por biomoléculas em dados empíricos com propriedades que satisfaçam esses critérios teóricos, a fim de testar a validade do modelo criado. De qualquer maneira, ao menos duas premissas existem em relação à função $G(x)$: se não há células presentes (i.e., $x = 0$), então $G(x=0) = 0$, ou seja, na ausência de células não há produção de morfógenos; e $G(x) \geq 0$, ou seja, G é, sempre, uma função positiva.

Os pontos de equilíbrio são obtidos pela resolução do sistema quando não há mais variação na concentração das células e dos morfógenos.

Assim, pela resolução do sistema 1.2, obtemos os seguintes pontos de equilíbrio:

$$\begin{aligned} 0 &= ax - bx^2 + cxy \\ 0 &= G(x) - dxy - ey \end{aligned} \quad (1.3)$$

$$\left(0, \frac{G(x^*)}{dx^* + e} \right) \quad (1.2a)$$

$$\left(\frac{(ad - ce) + \sqrt{\Delta}}{2cd}, \frac{G(x^*)}{dx^* + e} \right) \quad (1.2b)$$

$$\left(\frac{(ad - ce) - \sqrt{\Delta}}{2cd}, \frac{G(x^*)}{dx^* + e} \right) \quad (1.2c)$$

onde, $\Delta = (ce - ad)^2 + 4cd(ae + bG(x^*))$. Como $G(0) = 0$, o ponto de equilíbrio (1.2a) fica igual a

$$(0, 0) \quad (1.2d)$$

Além disso, para este modelo não faz sentido uma concentração de células negativas. Então, como $(ad - ce)$ é menor que $\sqrt{\Delta}$, o valor de x^* do ponto 1.2c é negativo e este ponto de equilíbrio não convém.

Uma vez que os pontos de equilíbrio foram determinados, os critérios de estabilidade são obtidos em função dos sinais dos autovalores, λ , que devem todos ter parte real negativa para que o ponto seja estável.

Os autovalores são as raízes do polinômio característico, obtido da seguinte equação matricial: $\det(J - \lambda I) = 0$, onde J é a matriz de coeficientes das equações linearizadas, denominada Jacobiana, e I é a matriz identidade.

Assim, substituindo na equação 1.3 os pontos de equilíbrios válidos para nosso modelo, isto é, os pontos 1.2a e 1.2b, é possível obter o polinômio característico e proceder com a análise dos critérios de estabilidade.

$$\begin{vmatrix} (a + by^* - 2cx^*) - \lambda & bx^* \\ -dy^* + \frac{\partial G}{\partial x} & -dx^* - e - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (1.3)$$

O ponto de equilíbrio 1.2a (0,0) é sempre instável, pois um dos autovalores vale a , ou seja, é positivo. Já o outro ponto de equilíbrio, 1.2b, pode ser estável sob certos critérios.

Para que o ponto 1.2b seja estável é necessário que os autovalores do polinômio característico associado a este sejam negativos na sua parte real. Para tanto, as ine-

quações 1.3a e 1.3b devem ser satisfeitas. A condição da inequação 1.3a é sempre satisfeita, pois suas incógnitas sempre têm valores nulos ou positivos. Assim, basta analisarmos a inequação 1.3b para obtermos os critérios de estabilidade dos pontos em questão.

$$\mathbb{B} = (d + c)x^* + e > 0 \quad (1.3a)$$

$$\begin{aligned} \mathbb{C} &= adx^* + ae + bG(x^*) + bdx^*y^* \dots \\ &- bx^* \frac{\partial G(x^*)}{\partial x} > 0 \end{aligned} \quad (1.3b)$$

Um critério suficiente para que \mathbb{C} seja sempre maior que zero é obtermos uma função $G(x)$ cuja derivada parcial neste ponto de equilíbrio seja negativa, ou seja, $\delta G(x^*)/\delta x$ seja negativa. Esta é uma característica que a função $G(x)$ deve ter para tornar o sistema estável, já que o ponto de equilíbrio em questão é o único que pode apresentar estabilidade.

O critério acima mencionado é apenas suficiente. Isso significa que uma $\delta G(x^*)/\delta x$ positiva também pode resultar em um sistema estável para um certo conjunto de parâmetros. Tendo em vista isso, uma análise numérica pode ser realizada com a intenção de determinar a possível distribuição destes parâmetros que tornam o sistema estável mesmo quando a derivada em questão for positiva. O resultado desta simulação está no gráfico da Figura 1, que relaciona o valor assumido por \mathbb{C} para diferentes valores de $\delta G(x^*)/\delta x$. Note que, para valores negativos de $\delta G(x^*)/\delta x$ sempre obtemos valores de \mathbb{C} positivos.

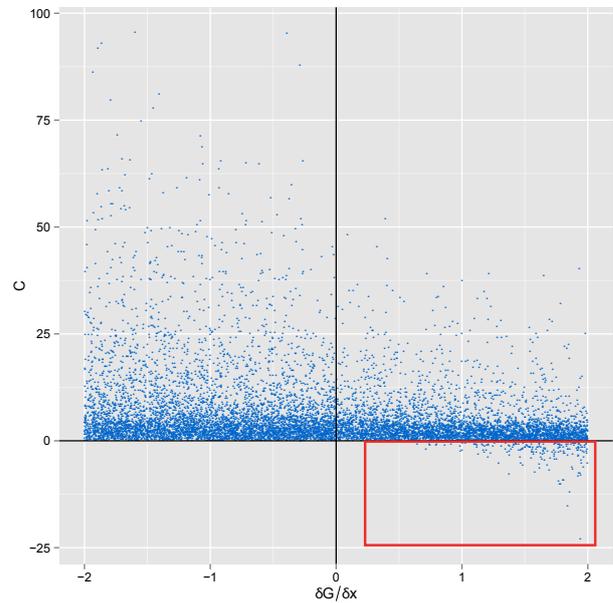


Figura 1. Valores de \mathbb{C} versus $\delta G/\delta x$, obtidos por simulação numérica das equações 1.3a e 1.3b com valores aleatórios dados para os parâmetros do sistema 1.1. Note que a região de $\delta G/\delta x < 0$ está associada, somente, a valores positivos de \mathbb{C} , garantindo a estabilidade do ponto de equilíbrio. Por outro lado, a região $\delta G/\delta x > 0$ pode gerar valores de \mathbb{C} menores do que zero (retângulo vermelho de realce), representando pontos de equilíbrio instáveis.

É claro que o sistema 1.1 não é muito interessante devido ao fato de nele existir apenas um tipo de célula. O sistema 2.1 representa um modelo mais interessante que envolve dois tipos celulares e desta maneira permite a aná-

lise de questões relacionadas à proporção celular.

Este segundo modelo é constituído pelo sistema de equações diferenciais de primeira ordem 2.1. A taxa de variação das concentrações celulares neste sistema está representada por \dot{x} e \dot{z} . $x(t)$ e $z(t)$ representam a quantidade de células que existem num determinado instante no sistema, portanto. \dot{y} e \dot{w} representam a taxa de variação instânea dos morfógenos, sendo que $y(t)$ e $w(t)$ indicam a concentração de morfógenos num certo instante.

O morfógeno y é produzido pelas células do tipo x e, desta maneira, tem a sua taxa de variação afetada pela função $G(x)$ que depende da concentração de células do tipo x . Já o morfógeno w é produzido por células do tipo z e sua taxa de variação é afetada pela função $H(z)$.

Estas funções que afetam a concentração dos morfógenos ($G(x)$ e $H(z)$) e são dependentes da concentração celular, semelhante ao que ocorre com a função $G(x)$ do sistema 1.1, devem ter certas características para o sistema ser estável, embora não tenham sido definidas explicitamente. Assim, considera-se que tanto $G(x)$ como $H(z)$ valuem zero quando não há células no sistema, ou seja, $G(x^*) = 0$ para $x^* = 0$ e $H(z^*) = 0$ para $z^* = 0$. Além disso, estas duas funções nunca assumem valores negativos, pois estão associadas exclusivamente à produção de morfógeno.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= ax + bxw - cx^2 \\ \dot{y} &= G(x) - dy \\ \dot{z} &= ez + fzy - kz^2 \\ \dot{w} &= H(z) - mw \end{aligned} \tag{2.1}$$

$$\begin{aligned} 0 &= ax + bxw - cx^2 \\ 0 &= G(x) - dy \\ 0 &= ez + fzy - kz^2 \\ 0 &= H(z) - mw \end{aligned} \tag{2.2}$$

$$J = \begin{bmatrix} a + bw^* - 2cx^* & 0 & 0 & bx^* \\ \frac{\partial G(x^*)}{\partial x} & -d & 0 & 0 \\ 0 & fz^* & e + fy^* - 2kz^* & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial H(z^*)}{\partial z} & -m \end{bmatrix} \tag{2.3}$$

Quando não há mais variação tanto no número de células quanto na concentração dos morfógenos o sistema 2.1 está em equilíbrio. Esta situação é representada pelo sistema 2.2. Assim, os pontos de equilíbrio de 2.1 são obtidos pela solução do sistema 2.2. Os pontos de equilíbrio, portanto, são:

$$(0, 0, 0, 0) \tag{2.3a}$$

$$\left(0, 0, \frac{e}{k}, \frac{H(z^*)}{m}\right) \tag{2.3b}$$

$$\left(\frac{a}{c}, \frac{G(x^*)}{d}, 0, 0\right) \tag{2.3c}$$

$$\left(\frac{a + bw^*}{c}, \frac{G(x^*)}{d}, \frac{e + fy^*}{k}, \frac{H(z^*)}{m}\right) \tag{2.3d}$$

O polinômio característico é o seguinte para este sistema:

$$\begin{aligned} &(a + bw^* - 2cx^* - \lambda) (-d - \lambda) \dots \\ &(e + fy^* - 2kz^* - \lambda) (-m - \lambda) \dots \\ &-bf \left[\left(\frac{\partial G(x^*)}{\partial x} \right) \left(\frac{\partial H(z^*)}{\partial z} \right) \right] x^* y^* = 0 \end{aligned} \tag{2.4}$$

Os autovalores são obtidos diretamente pela substituição dos pontos de equilíbrio em 2.4. Autovalores positivos indicam instabilidade, enquanto que autovalores negativos estabilidade.

O ponto 2.3a é instável pelos autovalores positivos $\lambda = a$ e $\lambda = e$; o ponto 2.3b é instável pelo autovalor positivo $\lambda = a + bH(z^*)/m$; o ponto 2.3c é instável pelo autovalor positivo $\lambda = e + fG(x^*)/d$. Quanto ao ponto 2.3d, embora não se possa obter diretamente os autovalores, a condição para que este ponto seja estável pode ser obtida apropriadamente. A condição que torna estável este ponto é:

$$\frac{\partial G(x^*)}{\partial x} \frac{\partial H(z^*)}{\partial z} < \frac{cdkm}{bf} \tag{2.5}$$

Esta relação, uma vez obedecida, garante a estabilidade do sistema 2.1. Além disso, como neste sistema há participação de dois tipos celulares, é possível, uma vez conhecida a estabilidade do ponto de equilíbrio 2.3d, estabelecer a relação de proporção entre os tipos celulares quando o sistema atinge o equilíbrio. Isto é importante uma vez que o foco é justamente o estudo dos parâmetros que influenciam na formação das proporções celulares, bem como dos parâmetros que estão relacionados com manutenção destas proporções. A relação de escala entre os dois tipos celulares presentes no sistema 2.1 é, então:

$$\frac{x^*}{y^*} = \frac{ka + kb \frac{H(z^*)}{m}}{ce + cf \frac{G(x^*)}{d}} \tag{2.6}$$

Uma grande quantidade de modelos dinâmicos podem ser formulados de maneira semelhante aos sistemas 1.1 e 2.1. Entretanto, a possibilidade de formulação de um modelo desta maneira não garante que a análise do sistema resultante seja direta. Isto quer dizer que o sistema obtido pode ser de difícil análise e resolução, no qual as condições de estabilidade dos pontos de equilíbrio, por exemplo, sejam tão difíceis de obter que mesmo a análise numérica das condições de equilíbrio não revelará qualquer propriedade significativa sobre o modelo. Além disso, a formulação de um modelo conceitual nesta linguagem matemática de forma alguma assegura qualquer grau de veracidade ao modelo conceitual. Desta forma, a formulação matemática funciona como uma linguagem mais exata e clara para o tratamento do modelo conceitual e das implicações deste.

Discussão e Conclusão

Modelos matemáticos tais como o modelo de reação-difusão de Turing fazem parte dos esforços iniciais para criar uma explicação sobre a emergência das formas biológicas no período anterior ao ano 1953, quando a estrutura do DNA ainda não tinha sido elucidada por Watson e Crick. Estes esforços apostavam não em análises experimentais realizadas em sistemas biológicos, nem em conceitos biológicos, mas sobretudo em modelos físicos e matemáticos baseados em conceitos exclusivamente físicos e químicos.

O fato é que nenhum destes esforços teve um efeito notável no que subsequente emergiu como a estrutura explicativa dominante da biologia (Keller, 2002). Tal estrutura explicativa, como todos sabem, é fornecida pela genética. Nenhum dos modelos aqui apresentados incorpora os genes como uma base para a explicação dos fenômenos relacionados ao desenvolvimento. Assim, de uma perspectiva atual, apenas esse fato coloca estas primeiras tentativas num período histórico diferente e talvez dificulte a aceitação dessa abordagem por parte dos biólogos experimentais (Keller, 2002).

Entretanto, apesar dos avanços significativos no estudo do transcriptoma e do surgimento de novas ferramentas moleculares, a biologia molecular ainda não é capaz de fornecer um modelo explicativo de como a informação contida nos genes é traduzida nos padrões e nas formas estruturais necessárias ao funcionamento dos seres vivos.

Certamente, existe ao longo da história uma dificuldade e uma resistência na aceitação de qualquer explicação mais geral em termos tanto molecular quanto físico-químicos para o desenvolvimento. Cada uma dessas duas abordagens tem atraído a atenção da comunidade científica, mas nenhuma delas foi capaz de criar um modelo de ampla aceitação na biologia do desenvolvimento.

O cálculo e as equações diferenciais são as principais ferramentas para a aplicação da matemática à Biologia, da mesma forma como ocorre na Física, e não devem ser entendidas de maneira alguma como algo melhor para a abordagem dos problemas naturais. Os modelos matemáticos constituem uma linguagem artificial para a formulação mais precisa de conceitos e permite levantar questões mais claras a respeito do modelo que se investiga, uma vez que a dedução em linguagem comum frequentemente envolve pressupostos não explícitos, mas que estão envolvidos e não são evidentes.

A vantagem de utilizarmos símbolos artificiais ao invés de palavras reside na brevidade e clareza das formulações simbólicas. Uma sentença que é extensa se escrita em linguagem comum (e, portanto, a clareza é afetada) pode ser representada simbolicamente e tornar-se muito mais sintética. Brevidade e clareza facilitam a manipulação, comparação e inferência num grau extraordinário. Essas duas vantagens aparecem nas formulações matemática, como nos sistemas aqui apresentadas. Se os matemáticos tivessem ficado confinados a palavras e não utilizado os números e outros símbolos especiais, o desenvolvimento da matemática até o nível atual não teria sido apenas mais

difícil, mas humanamente impossível. Para apreciar essa questão, é preciso apenas uma tentativa de traduzir para linguagem comum uma fórmula tão elementar quanto $(x+y)^3 = \dots$ (dois números arbitrários somados e elevados ao cubo...).

O método simbólico deu aos matemáticos uma vantagem na investigação sobre as propriedades dos números, conjuntos, funções numéricas, etc. O papel dos modelos matemáticos na Biologia talvez seja exatamente este, isto é, juntamente com a experimentação, ajudar a testar os limites de um modelo.

Referências

- Keller EF. 2002. Making sense of life : explaining biological development with models, metaphors, and machines. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.
- Lawrence PA. 2001. Morphogens: how big is the big picture? *Nat Cell Biol* 3, E151-4.
- Levin SA, Segel LA. 1985. Pattern Generation in Space and Aspect. *SIAM Review* 27, 45-67.
- Murray JD, Maini PK. 1986. A new approach to the generation of pattern and form in embryology. *Sci Prog* 70, 539-53.
- Murray JD, Maini PK, Tranquillo RT. 1988. Mechanochemical models for generating biological pattern and form in development. *Physics Reports* 171, 59-84.
- Oster GF, Murray, JD. 1989. Pattern formation models and developmental constraints. *J Exp Zool* 251, 186-202.
- Slack J. 2000. In: Problems of Development: The Microcosm and the Macrocosm. On Growth and Form: Spatio-temporal Pattern Formation in Biology. *Mathematical & Computational Biology*.
- Thompson DW. 1992. On growth and form. New York: Dover.
- Turing AM. 1990. The chemical basis of morphogenesis. 1953. *Bull Math Biol* 52, 153-97; discussion 119-52.
- Wolpert L. 1969. Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *J Theor Biol* 25, 1-47.
- Wolpert L. 1971. Positional information and pattern formation. *Curr Top Dev Biol* 6, 183-224.
- Wolpert L. 1977. The development of pattern and form in animals. Burlington, N.C.: Carolina Biological Supply Co.
- Wolpert L. 1981. Positional information and pattern formation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 295, 441-50.