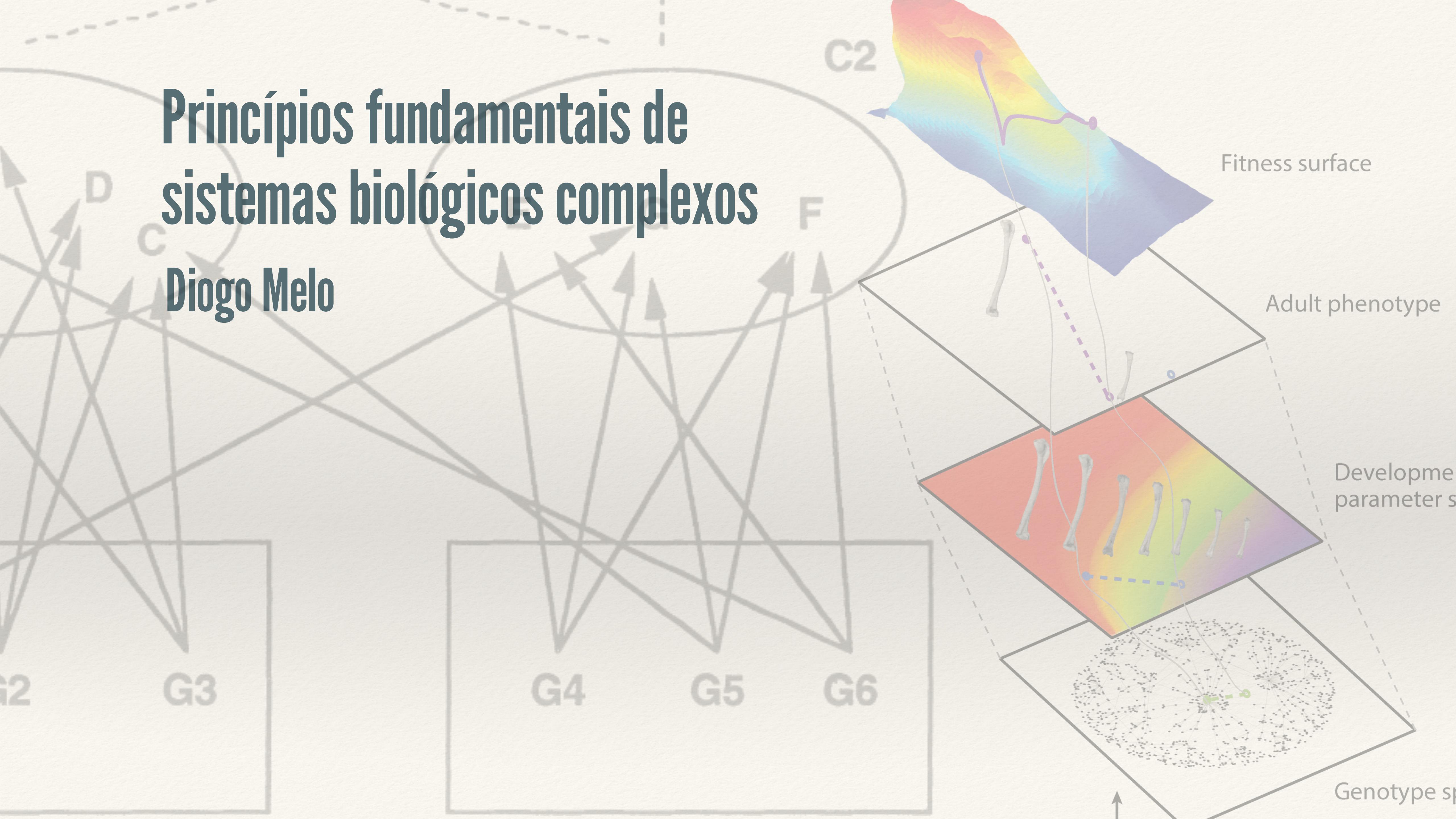


Princípios fundamentais de sistemas biológicos complexos

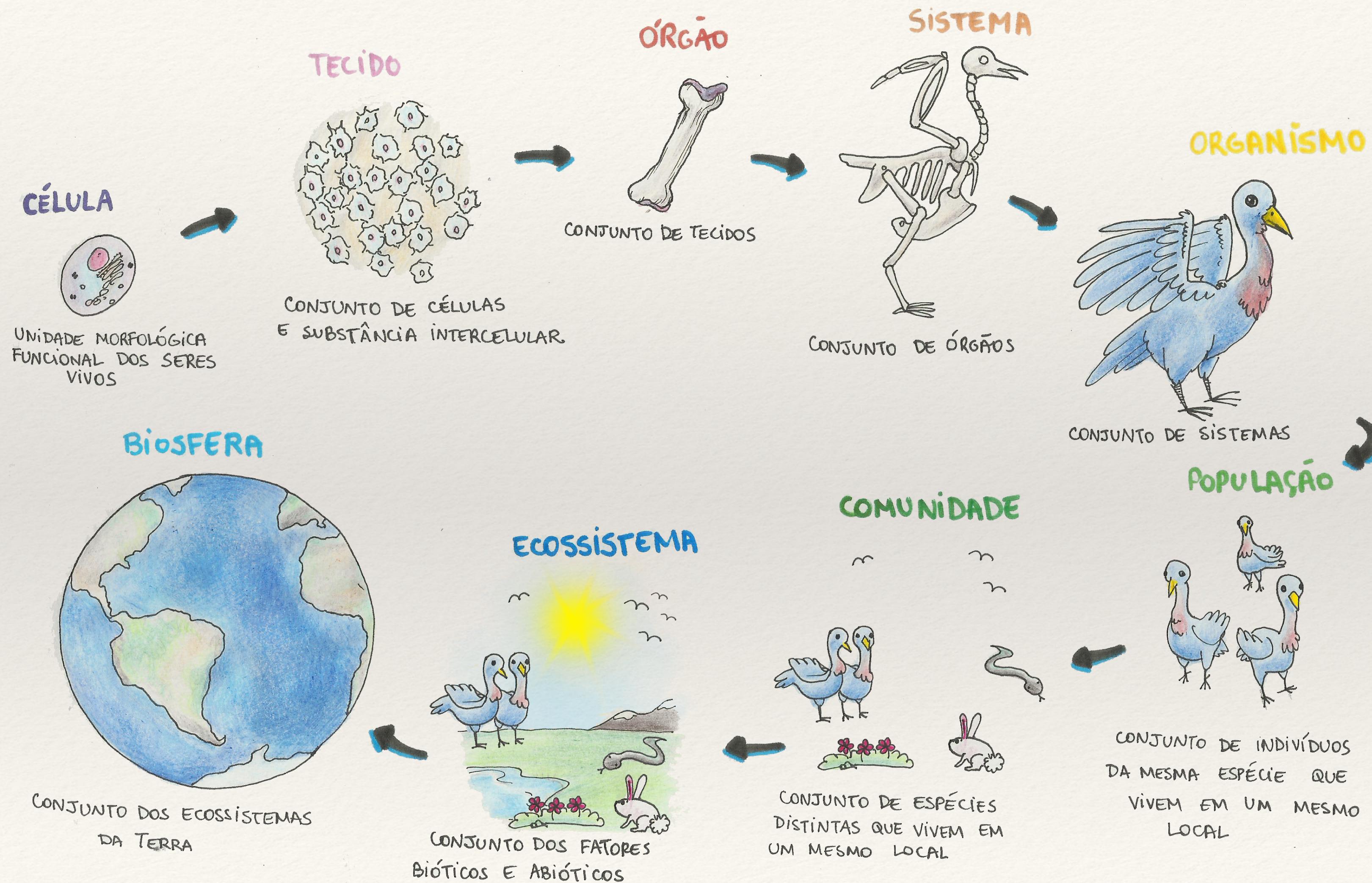
Diogo Melo



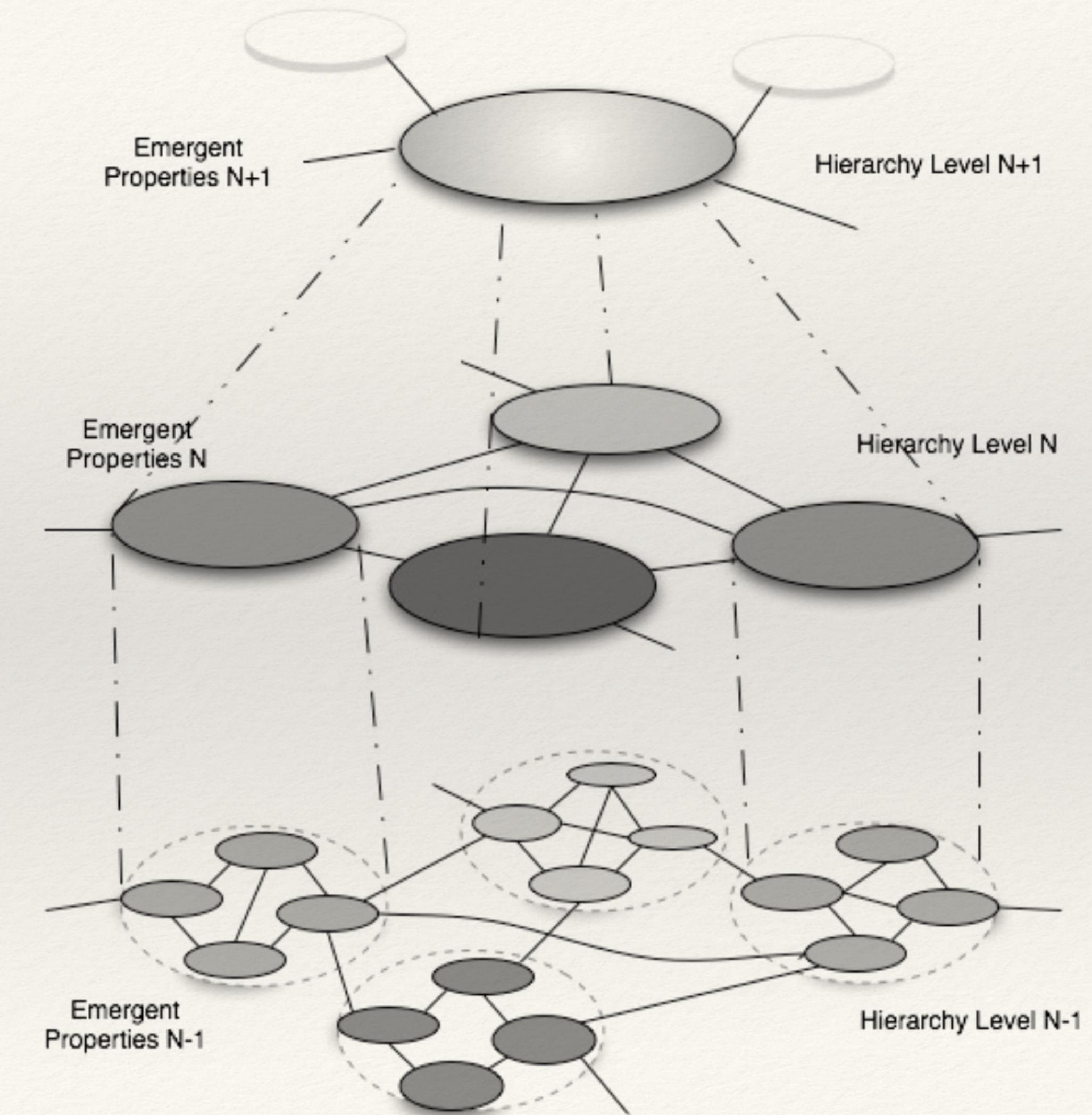
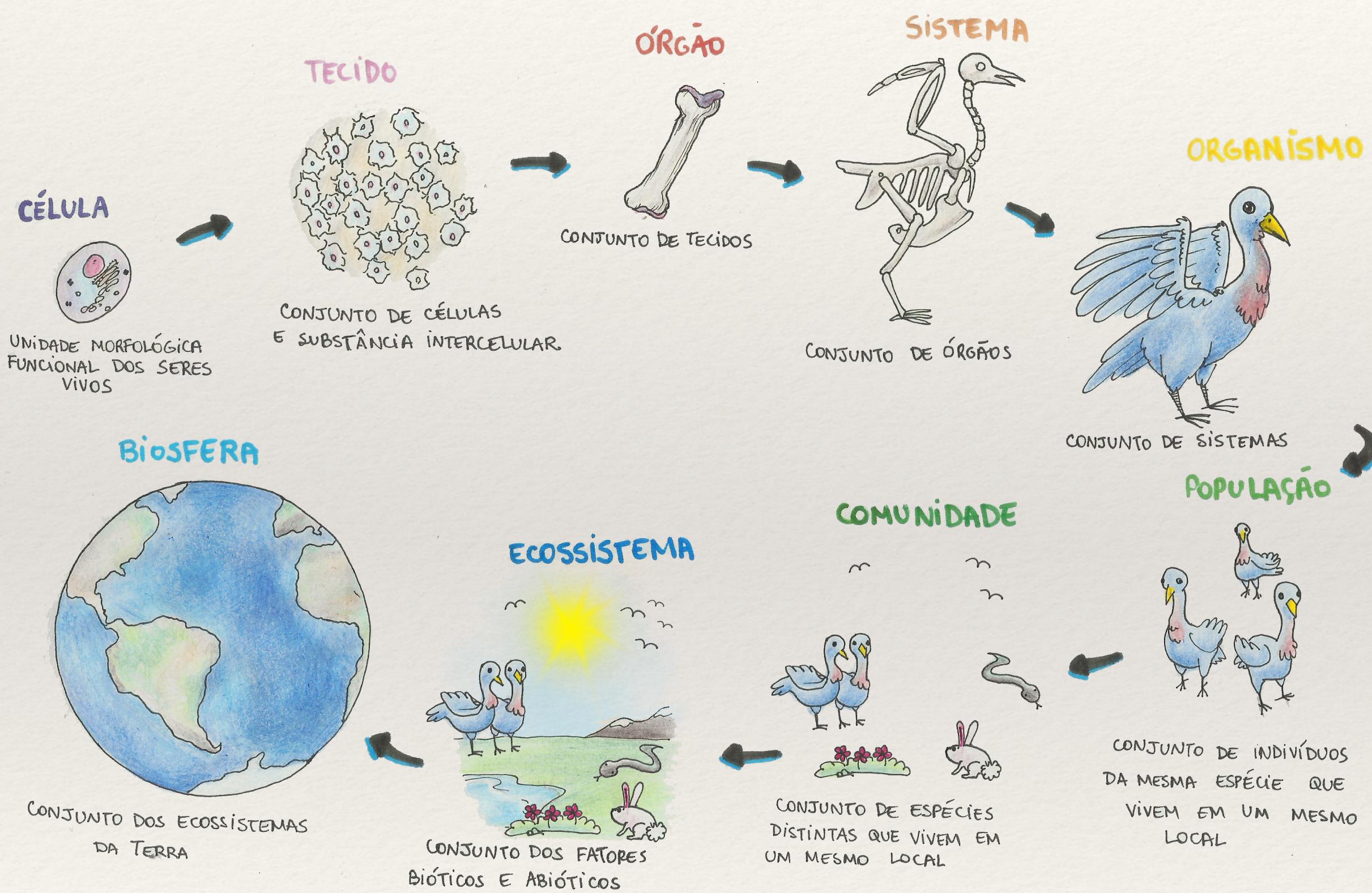
ROTEIRO

- O caráter hierárquico dos sistemas biológicos
- A biologia como ciência histórica
- Condições para a origem da complexidade
- O conceito de fenômenos emergentes em diferentes escalas
- Propriedades de sistemas biológicos complexos

OS SISTEMAS BIOLÓGICOS SÃO INTRINSICAMENTE HIERÁRQUICOS



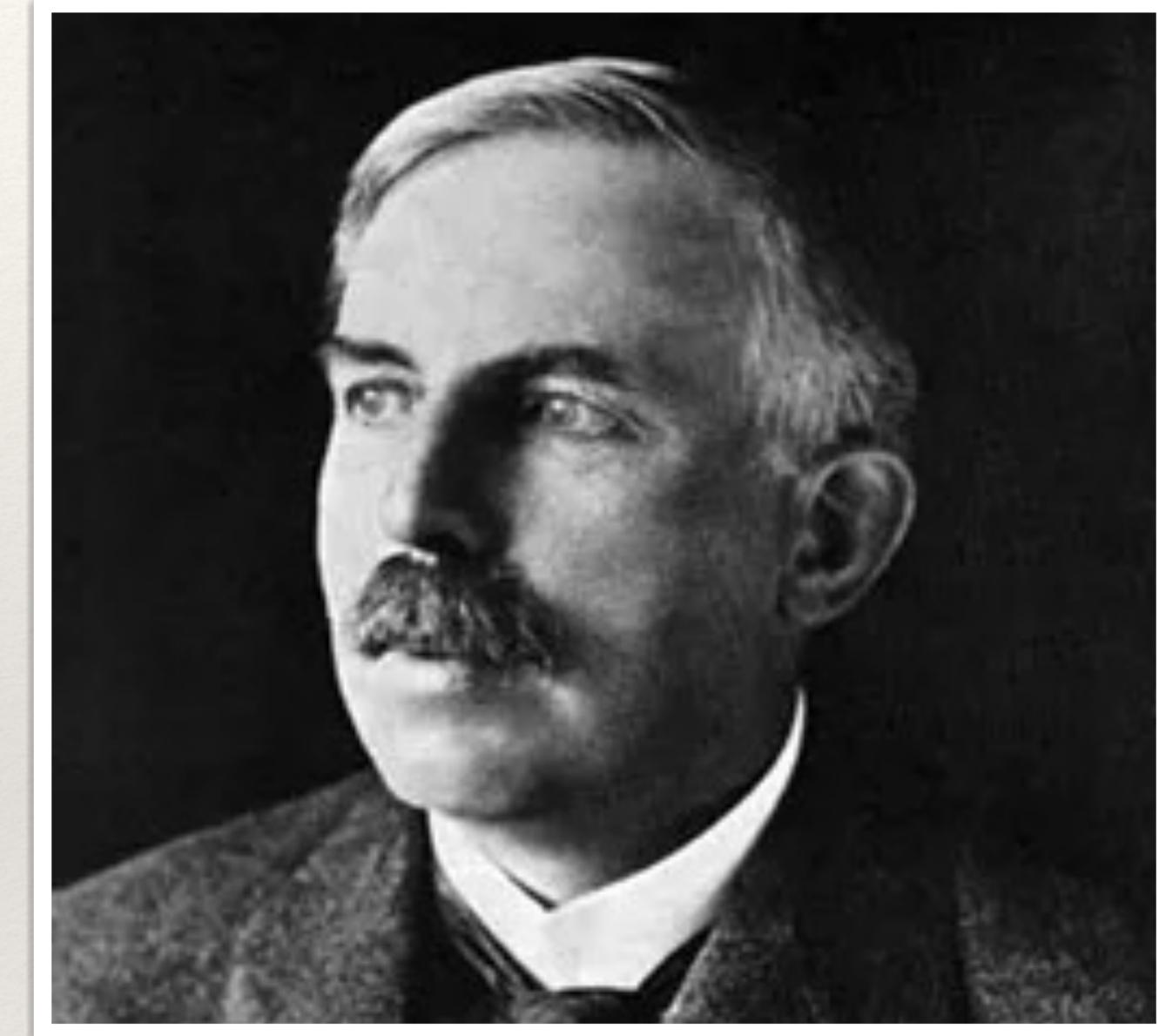
NÍVEIS HIERÁRQUICOS E COMPORTAMENTOS EMERGENTES



FÍSICA E COLEÇÃO DE SELOS

"All science is either physics
or stamp collection."

"Toda ciência é física ou
coleção de selos."

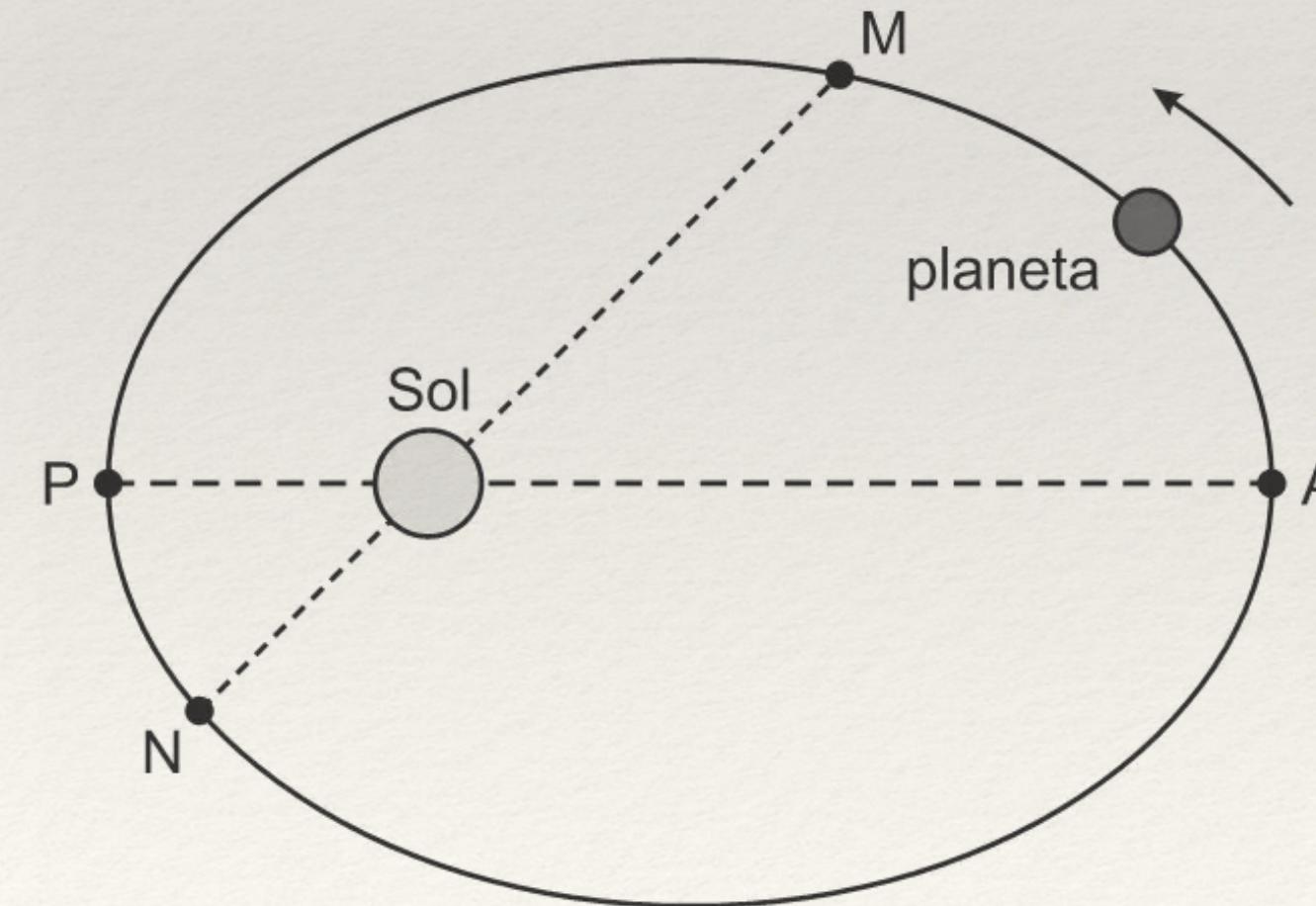


*Ernest Rutherford (1871 - 1937)
Um dos fundadores da física nuclear*

REGRAS SIMPLES E HISTORICIDADE

Física

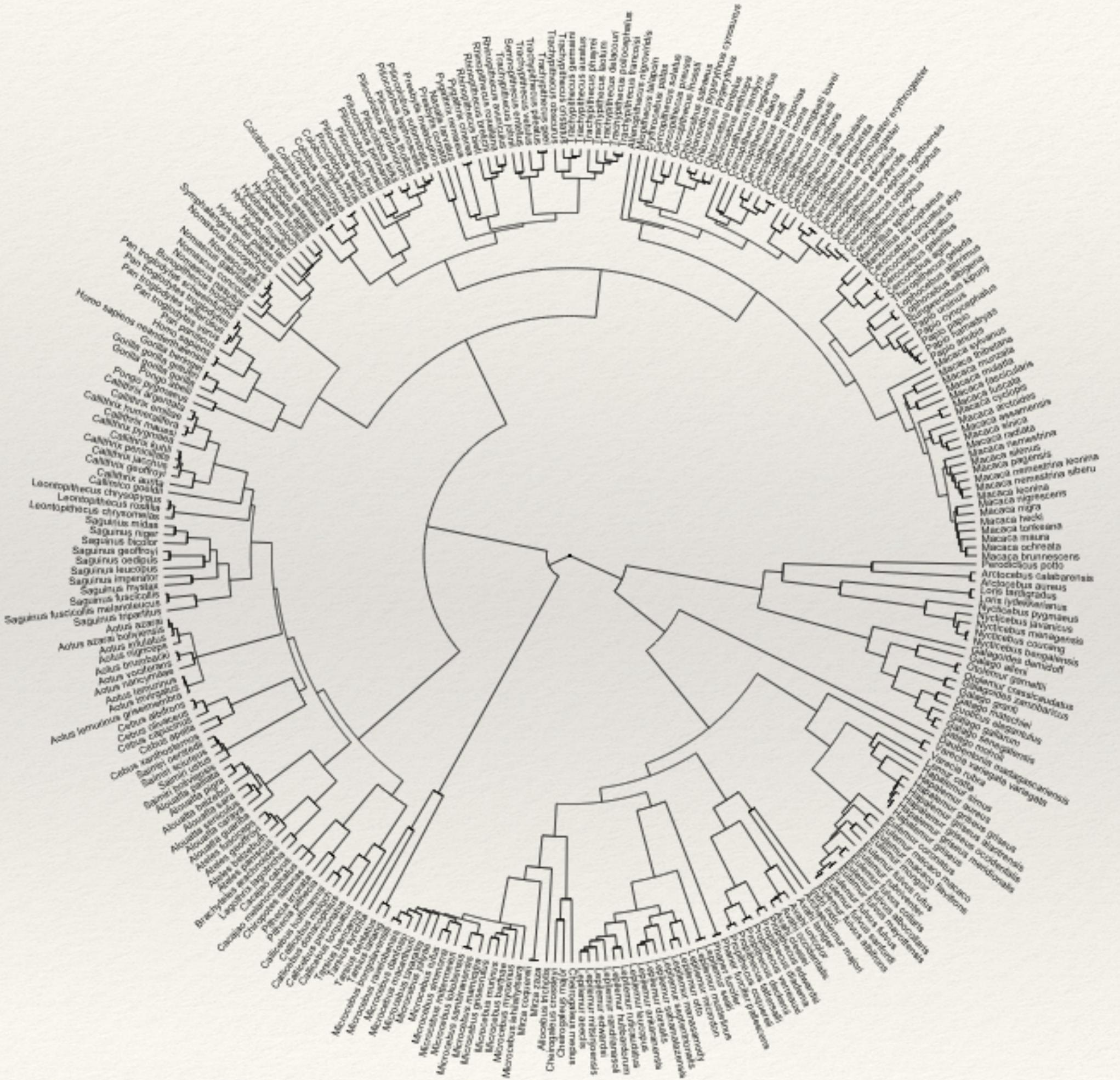
- Leis universais
- Comportamentos que não dependem da história do sistema



Ciências históricas

- Geologia, Biologia, História...
- Leis "universais"
- Comportamentos que dependem da história do sistema
- Generalizações são sempre suspeitas
- Complexidade

A BIOLOGIA COMO CIÊNCIA HISTÓRICA

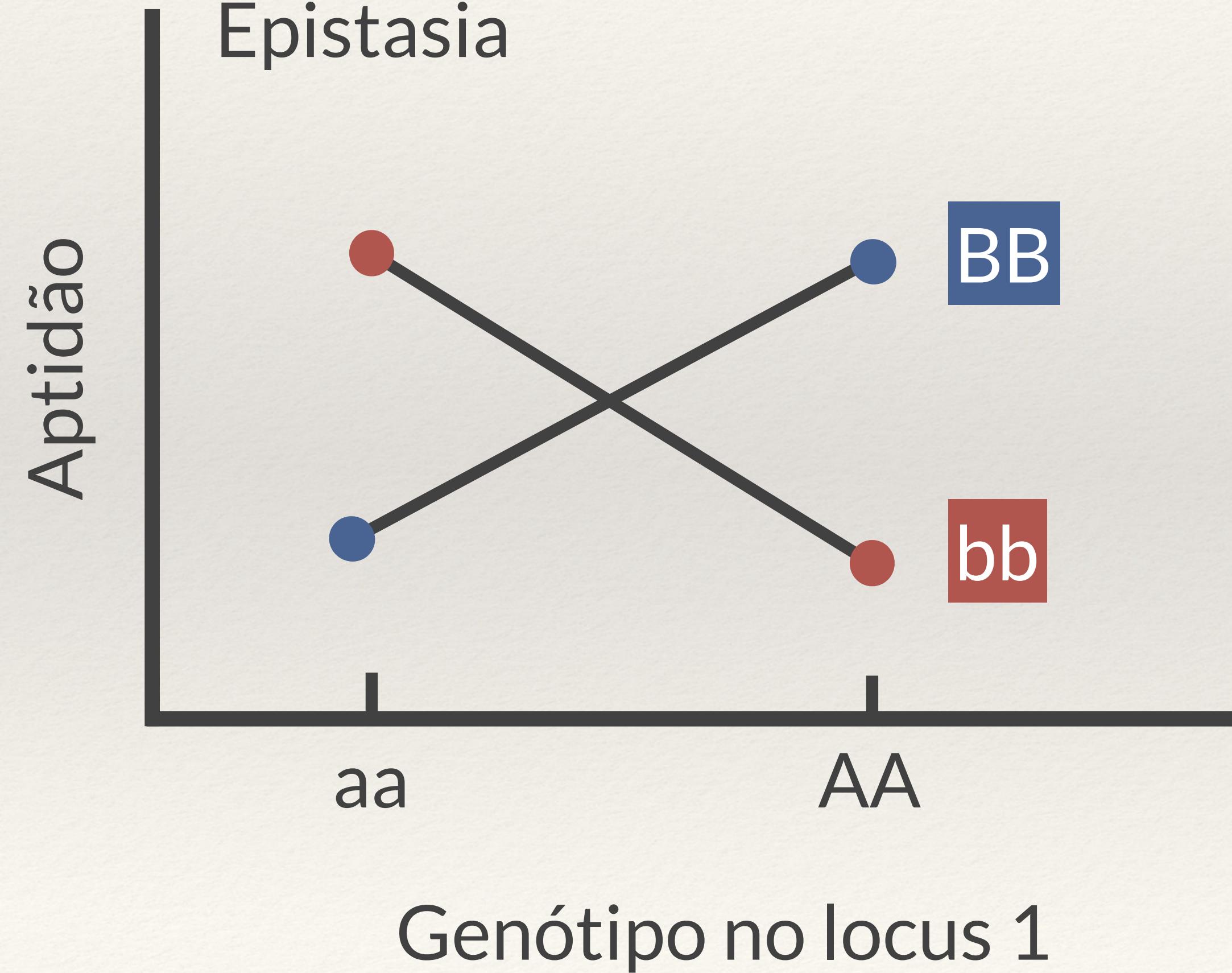


Gould, S. J. *Wonderful life: the Burgess Shale and the nature of history*. (WW Norton & Company, 1989).

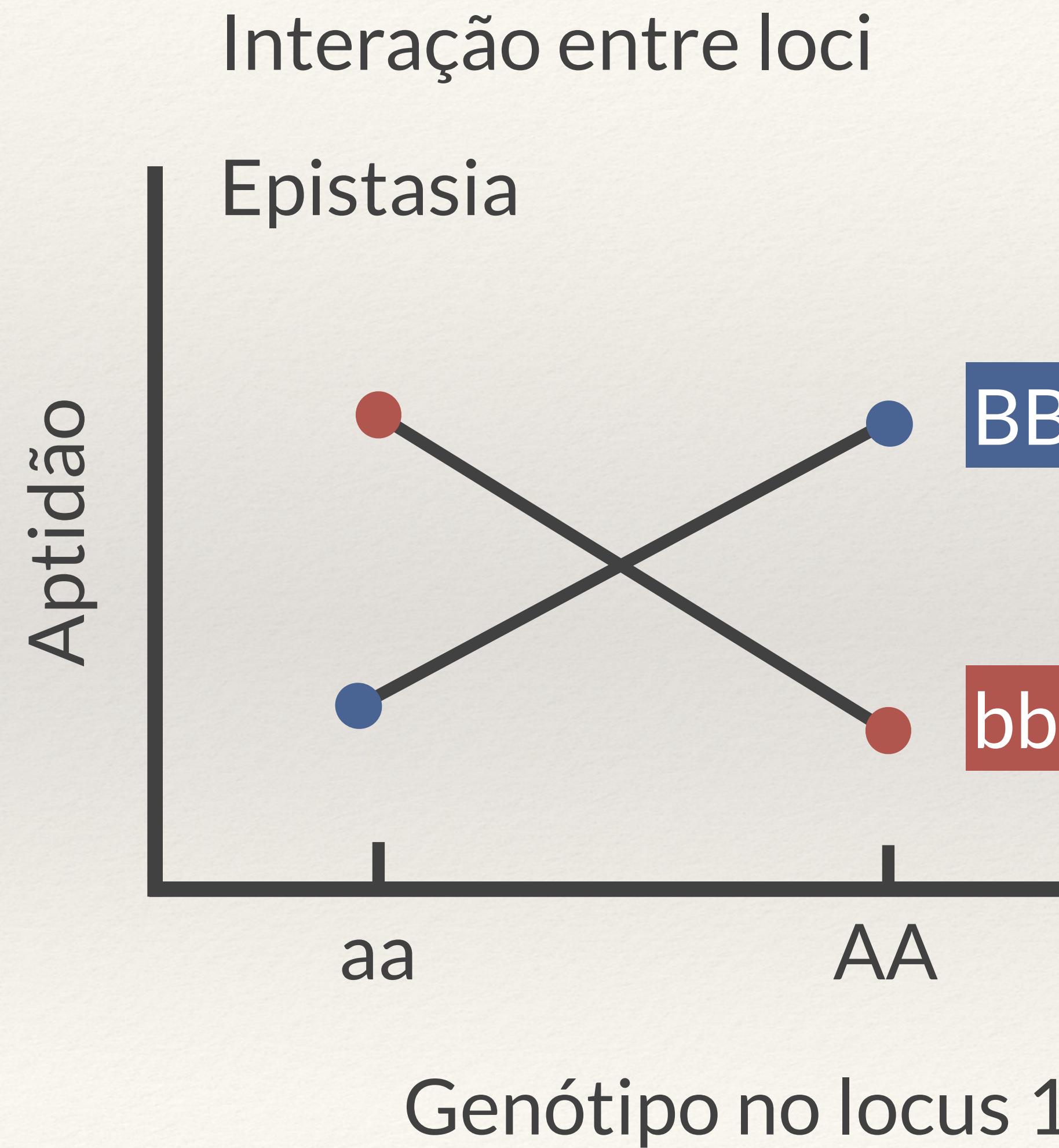
MESMO A MICROEVOLUÇÃO É HISTÓRICA

Interação entre loci

Epistasia



MESMO A MICROEVOLUÇÃO É HISTÓRICA

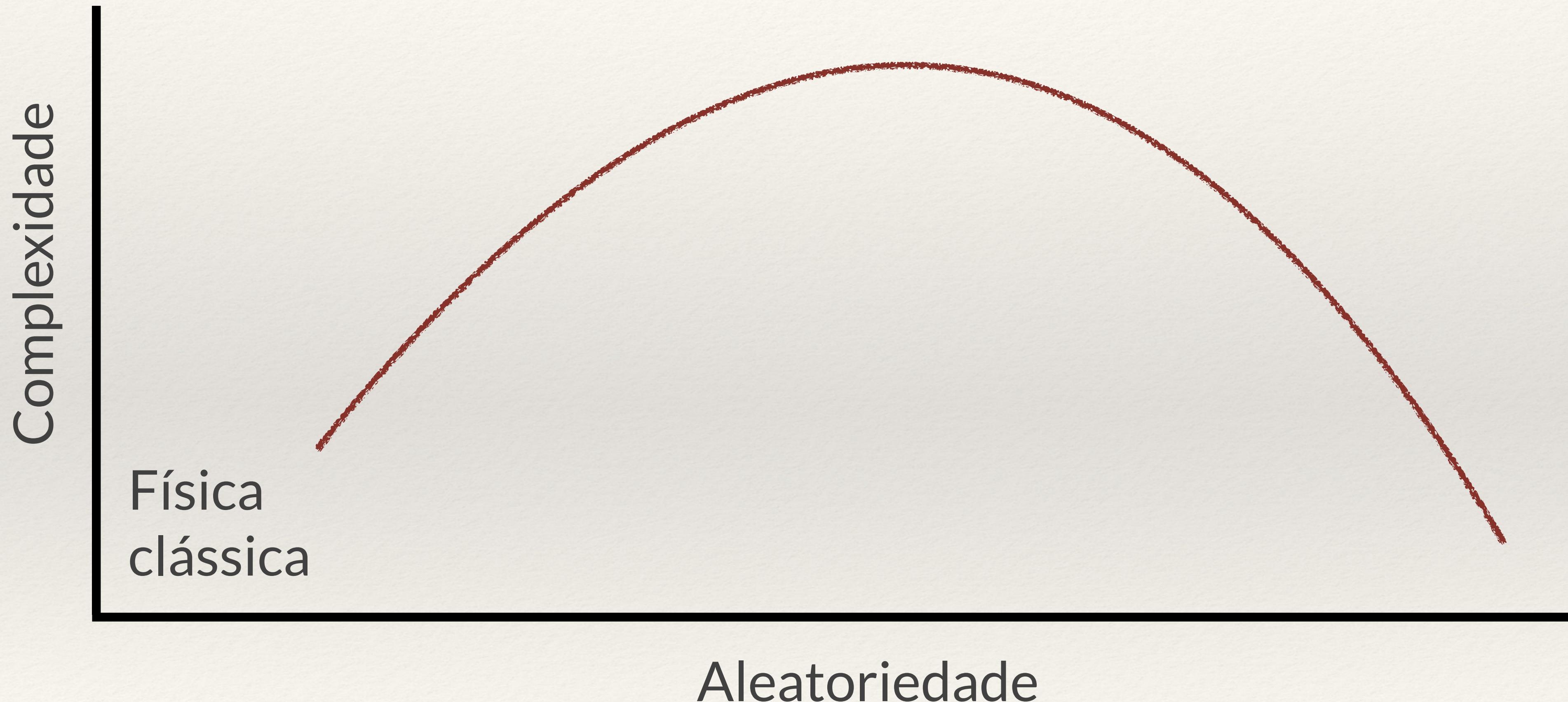


Se o BB é mais frequente
“A” se fixa

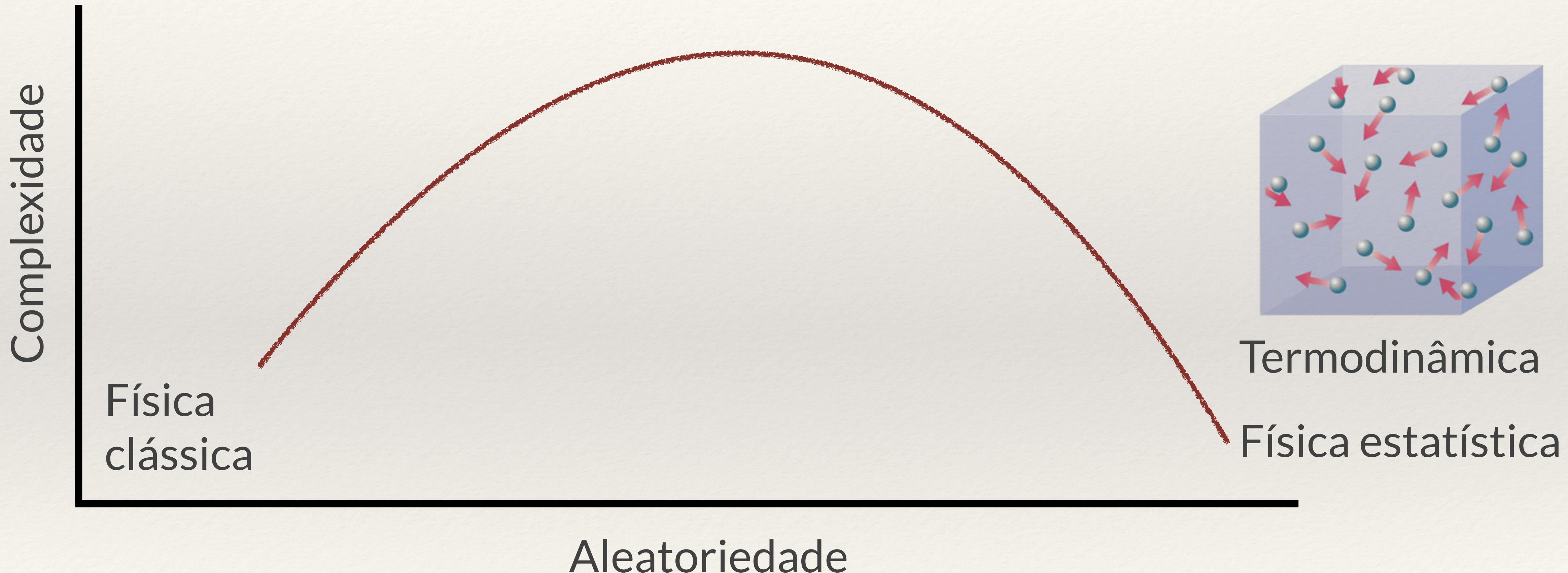
Se o bb é mais frequente
“a” se fixa

QUAIS SISTEMAS SÃO HISTÓRICOS?

ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE



ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE



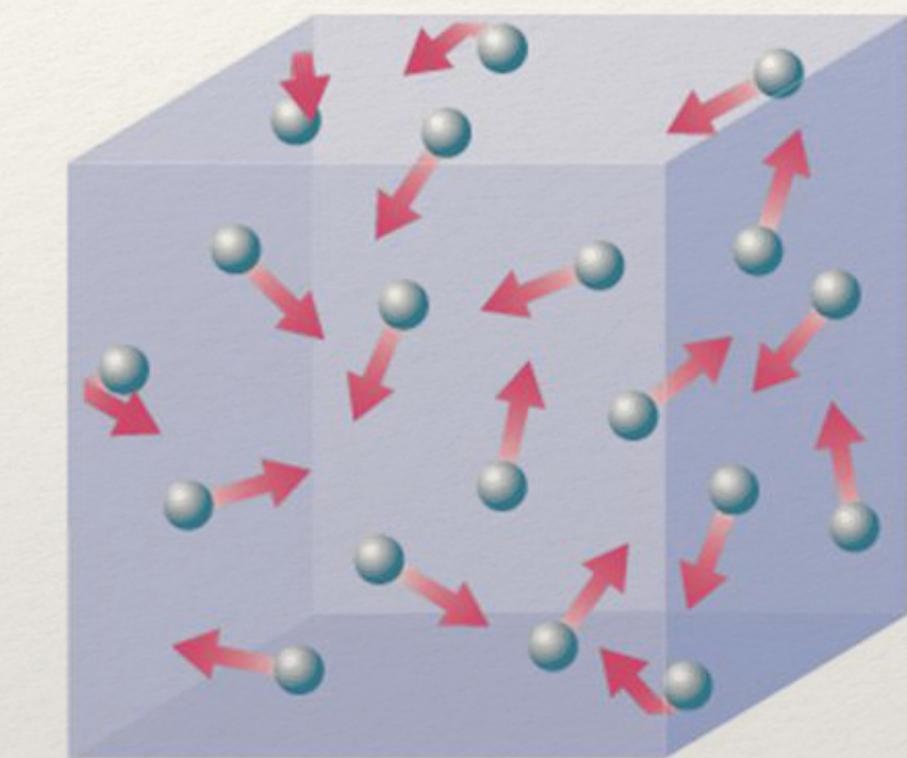
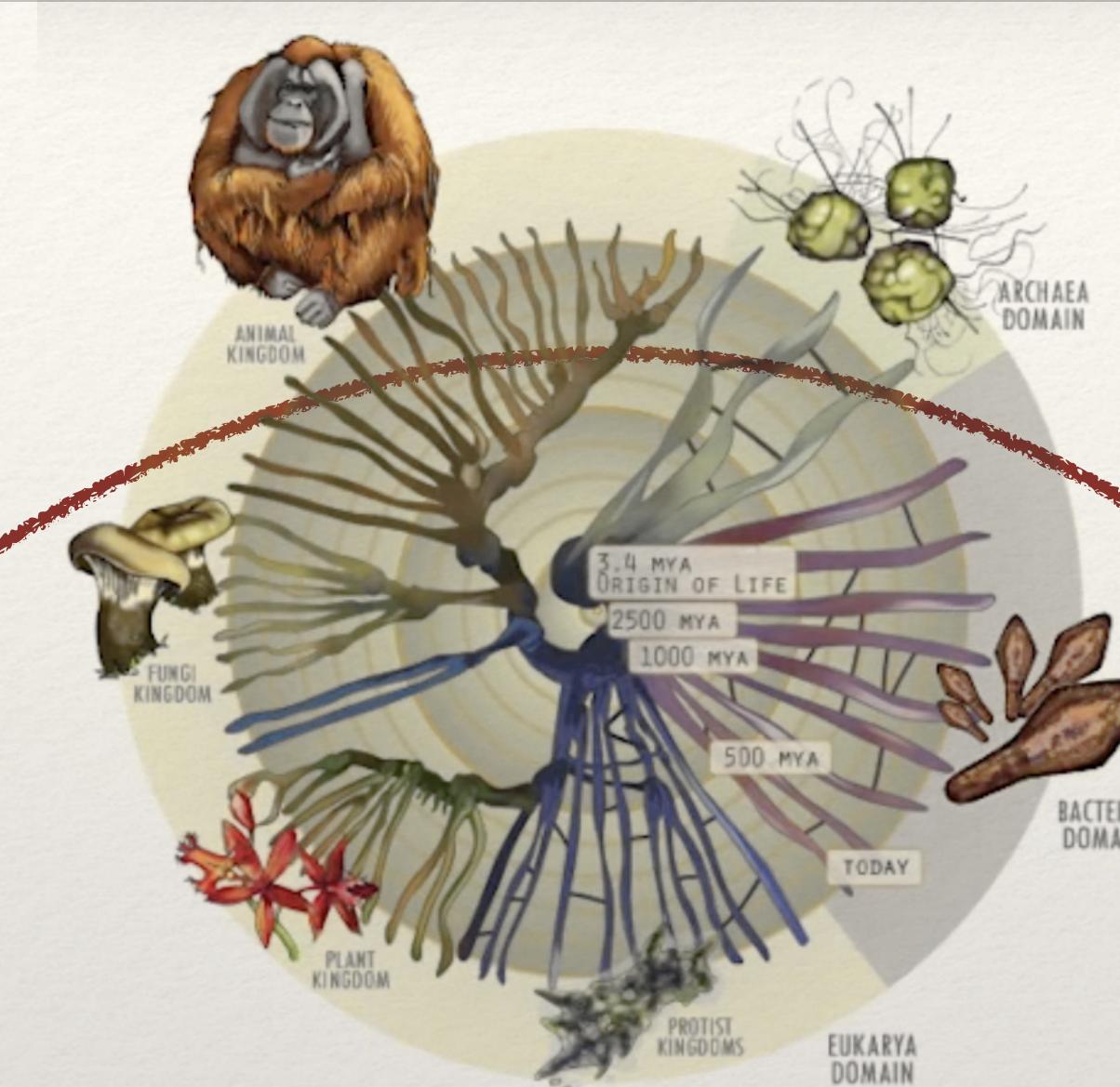
ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE

Complexidade

Física
clássica

Sistemas complexos

Aleatoriedade



Termodinâmica
Física estatística

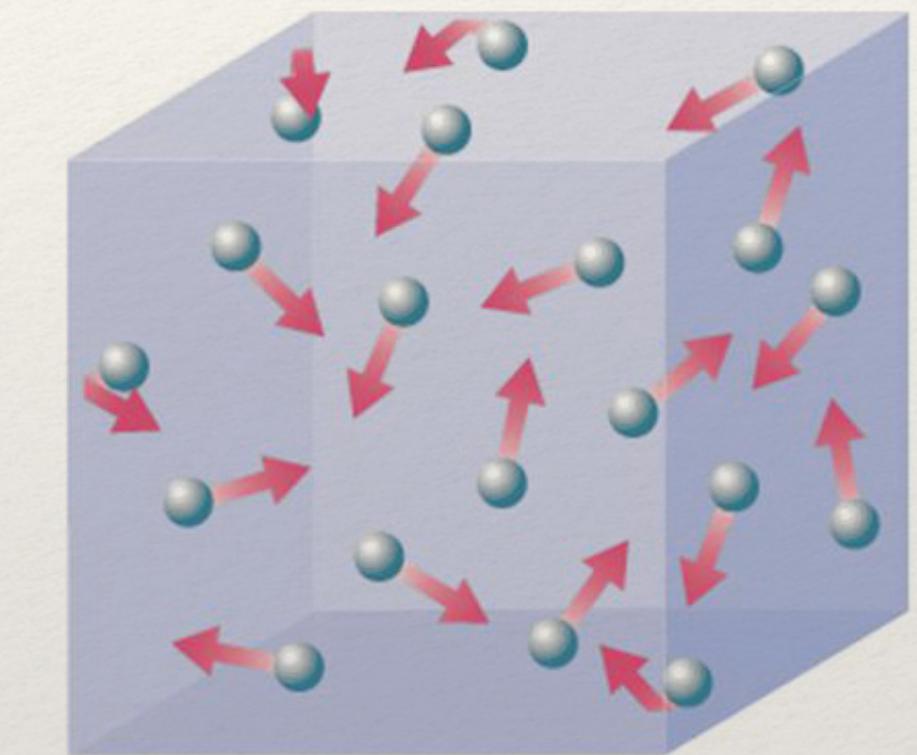
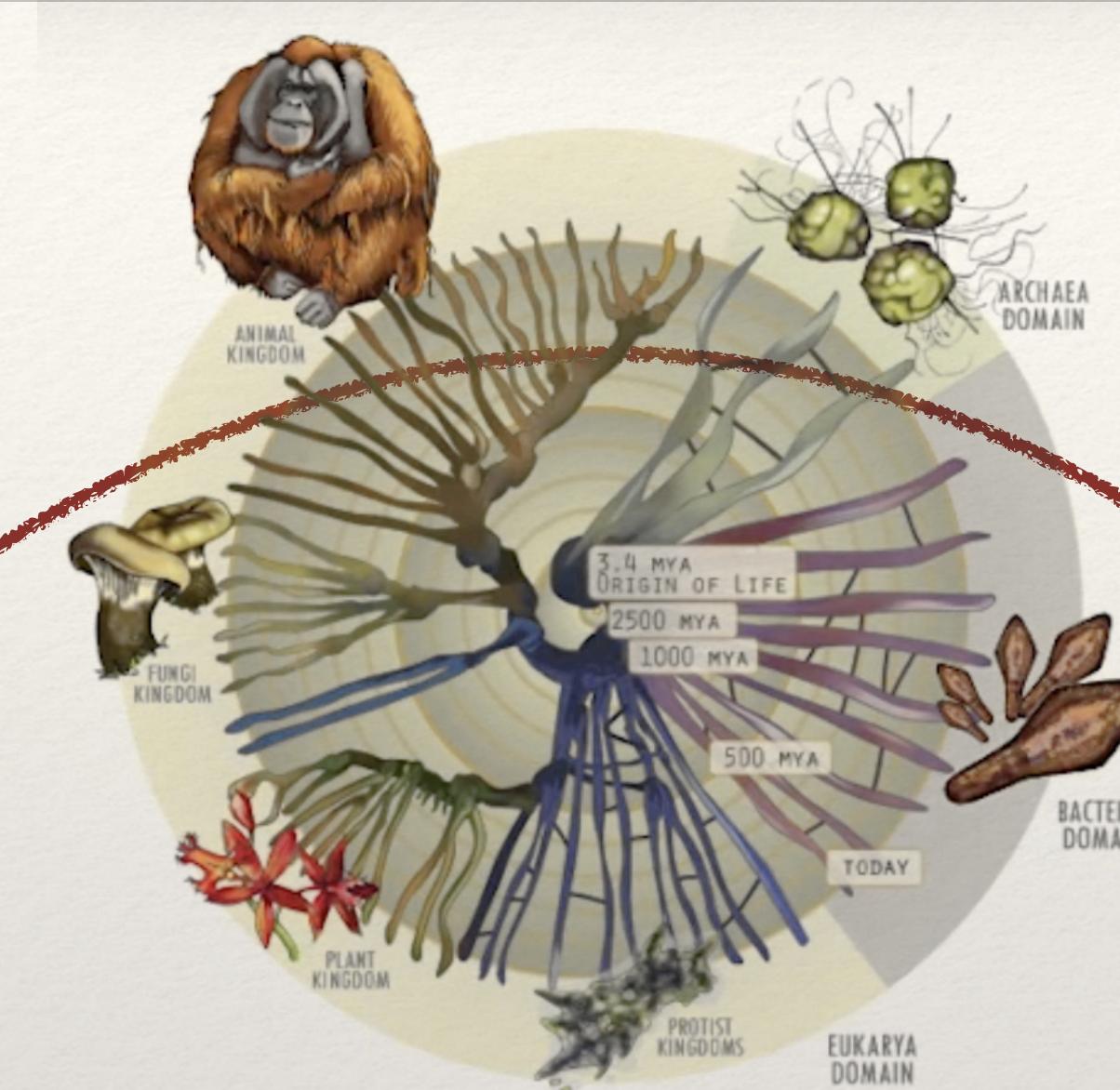
ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE

Complexidade

Física
clássica

Sistemas complexos
Sistemas “vítreos”

Aleatoriedade



Termodinâmica
Física estatística

SISTEMA COMPLEXO

Um sistema biológico apresenta comportamento complexo quando suas interações levam a comportamento emergentes que não estão presentes em níveis de organização inferiores



Interações



Historicidade

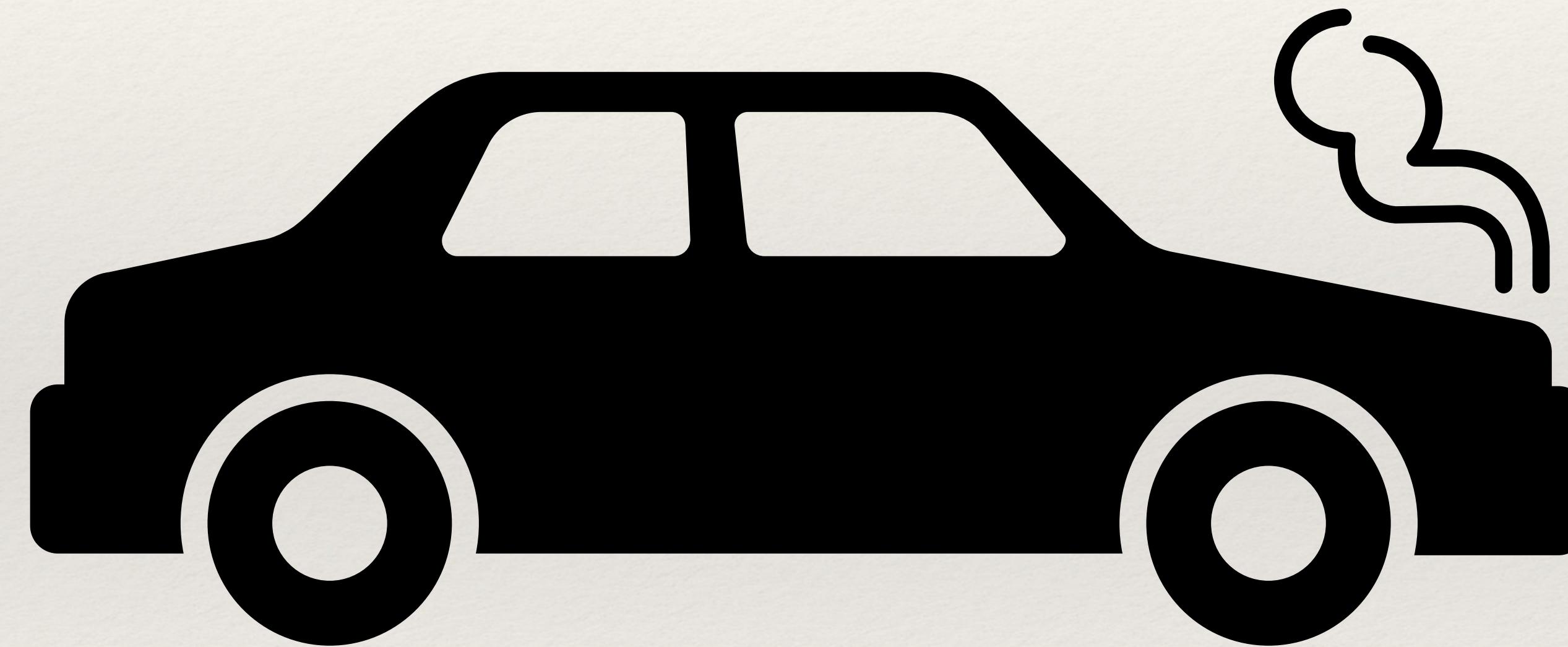
COMO RECONHECER COMPORTAMENTOS EMERGENTES?

“Quando um comportamento é emergente, você não precisa olhar debaixo do capô”

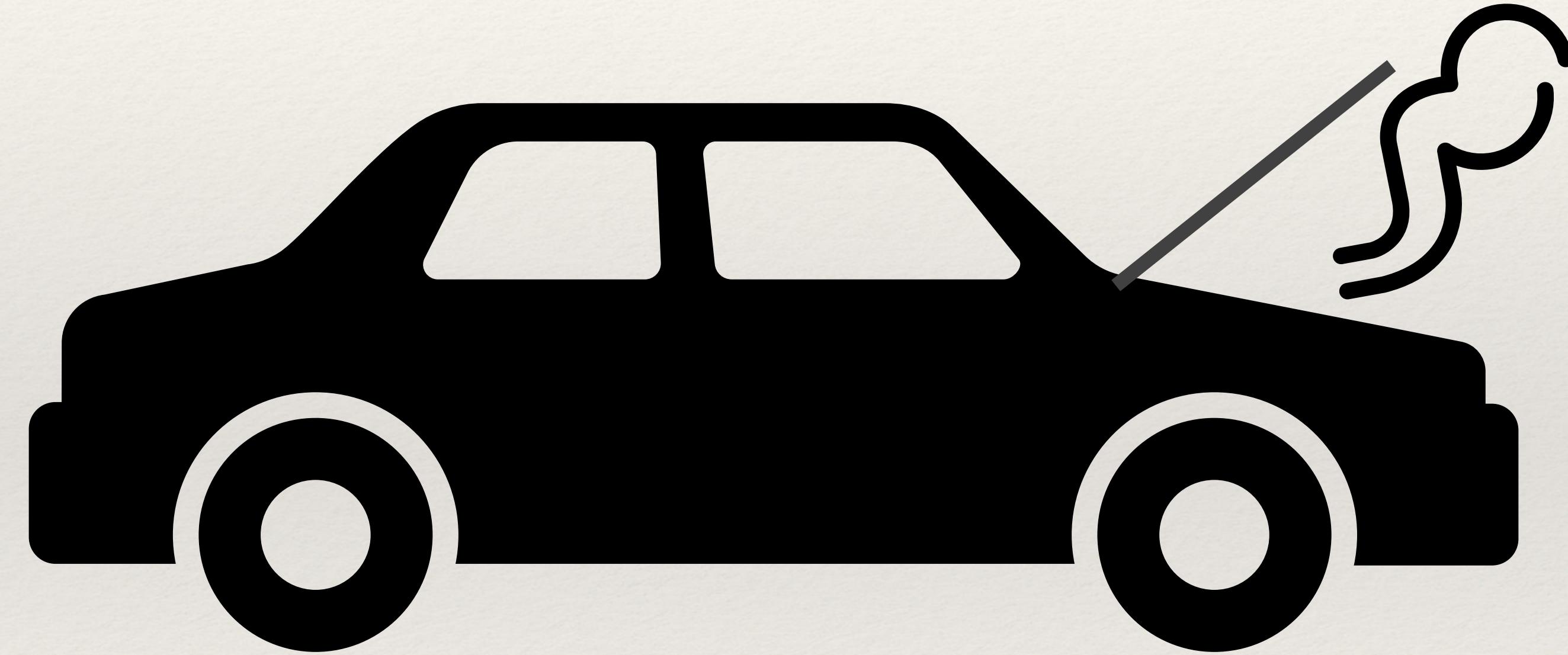


David Krakauer - Diretor do Instituto Santa Fe

COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCIONISMO

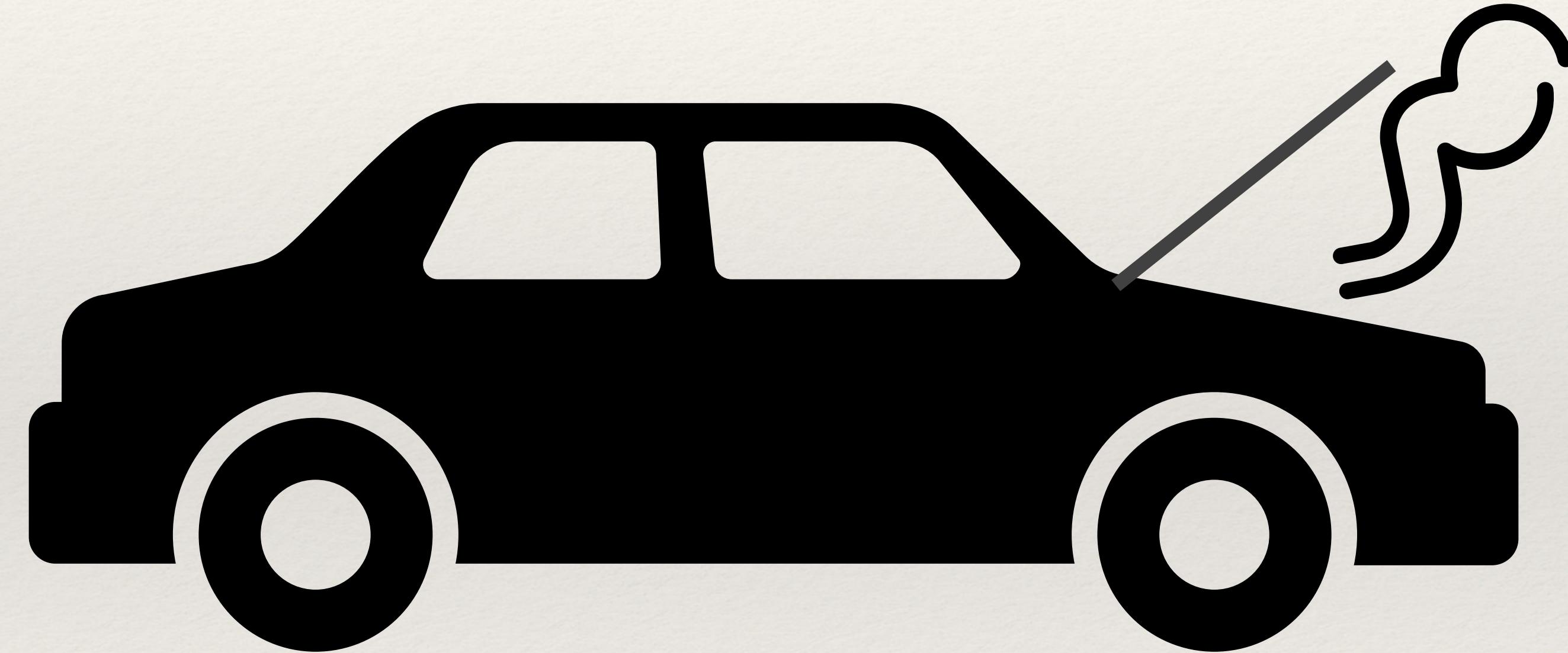


COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCIONISMO

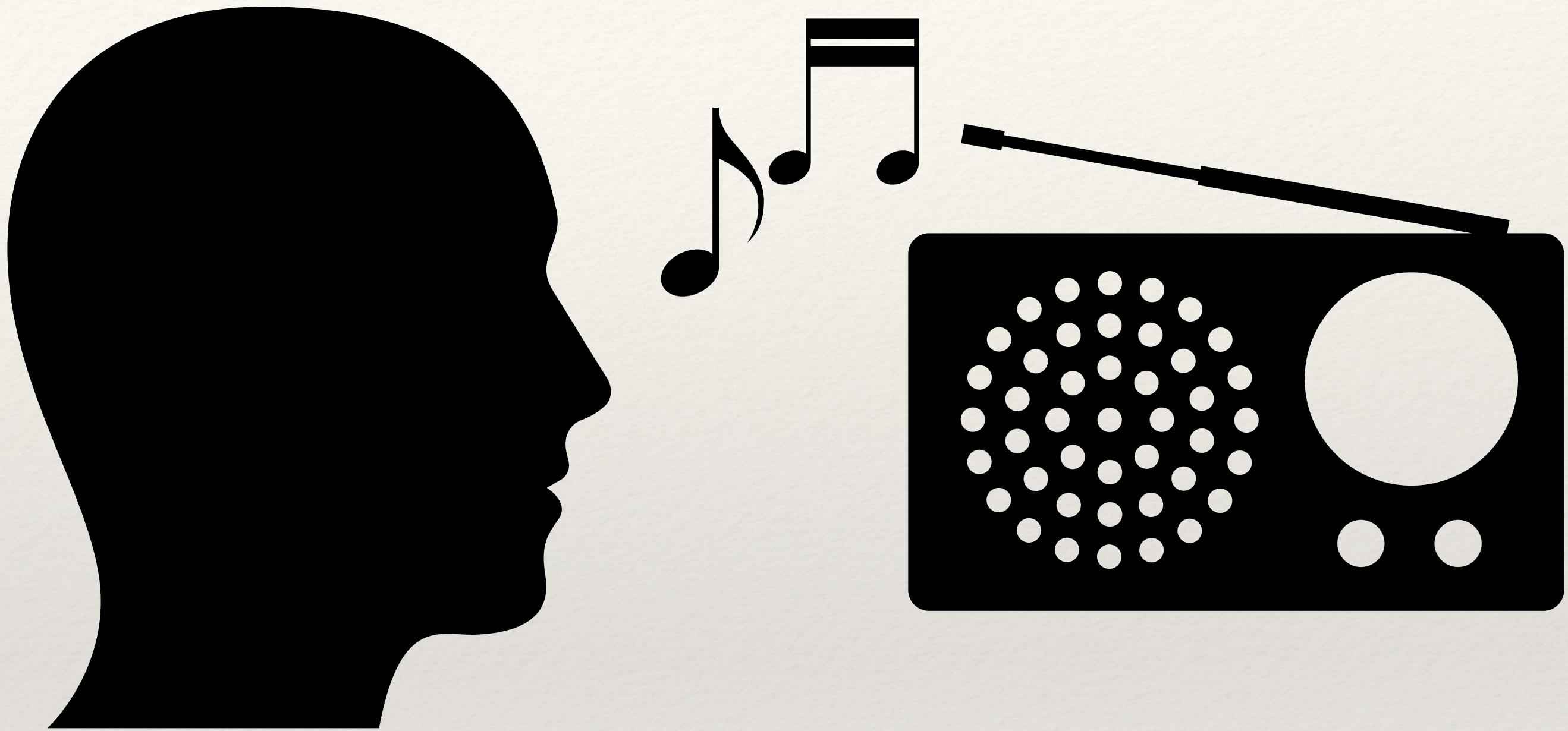


COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO

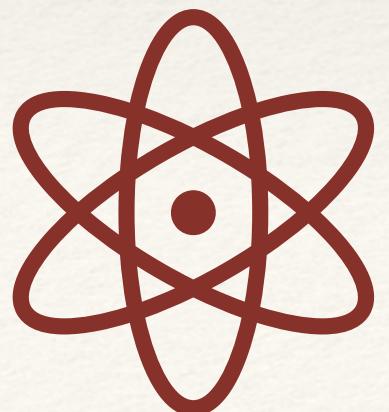
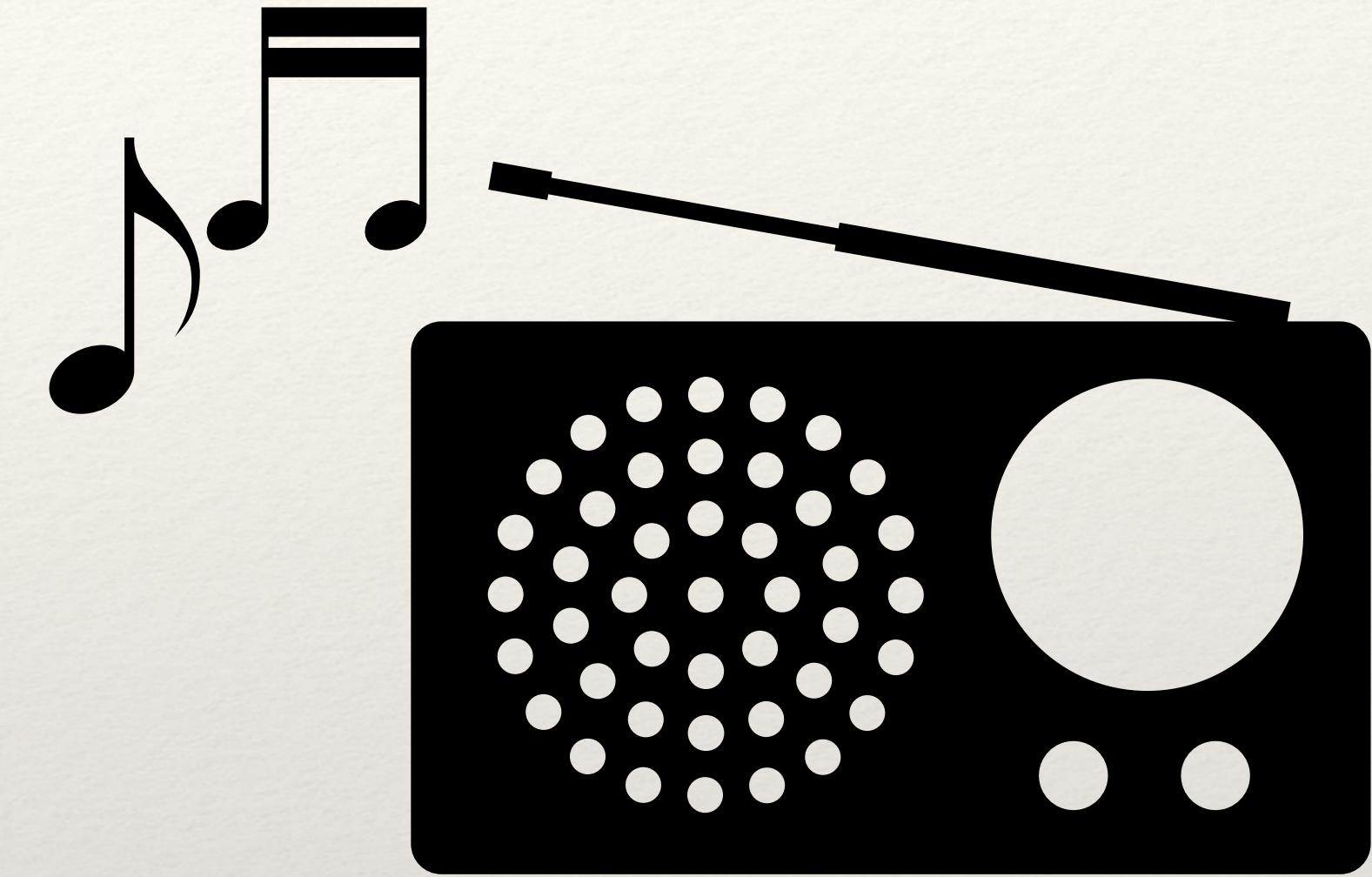
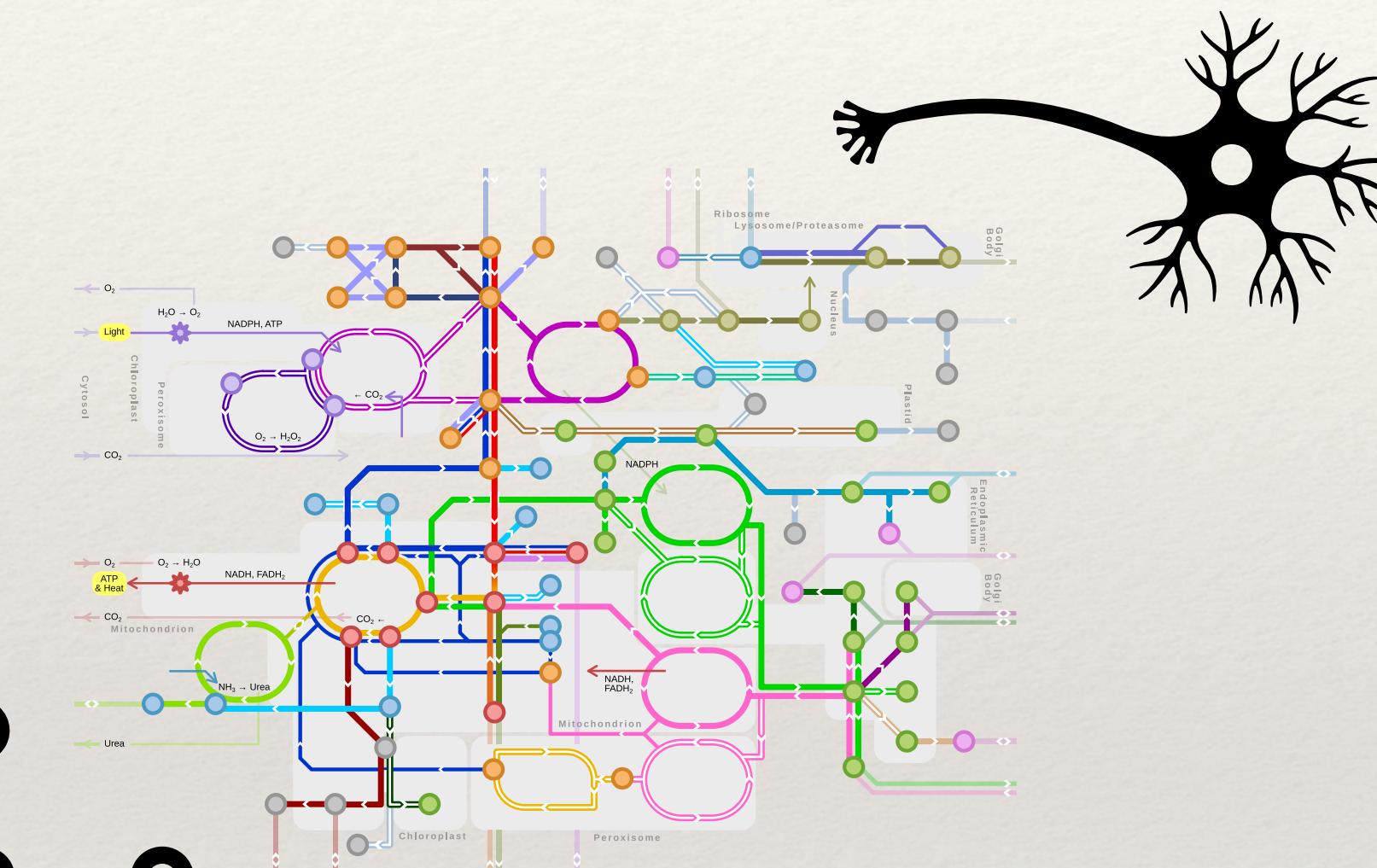
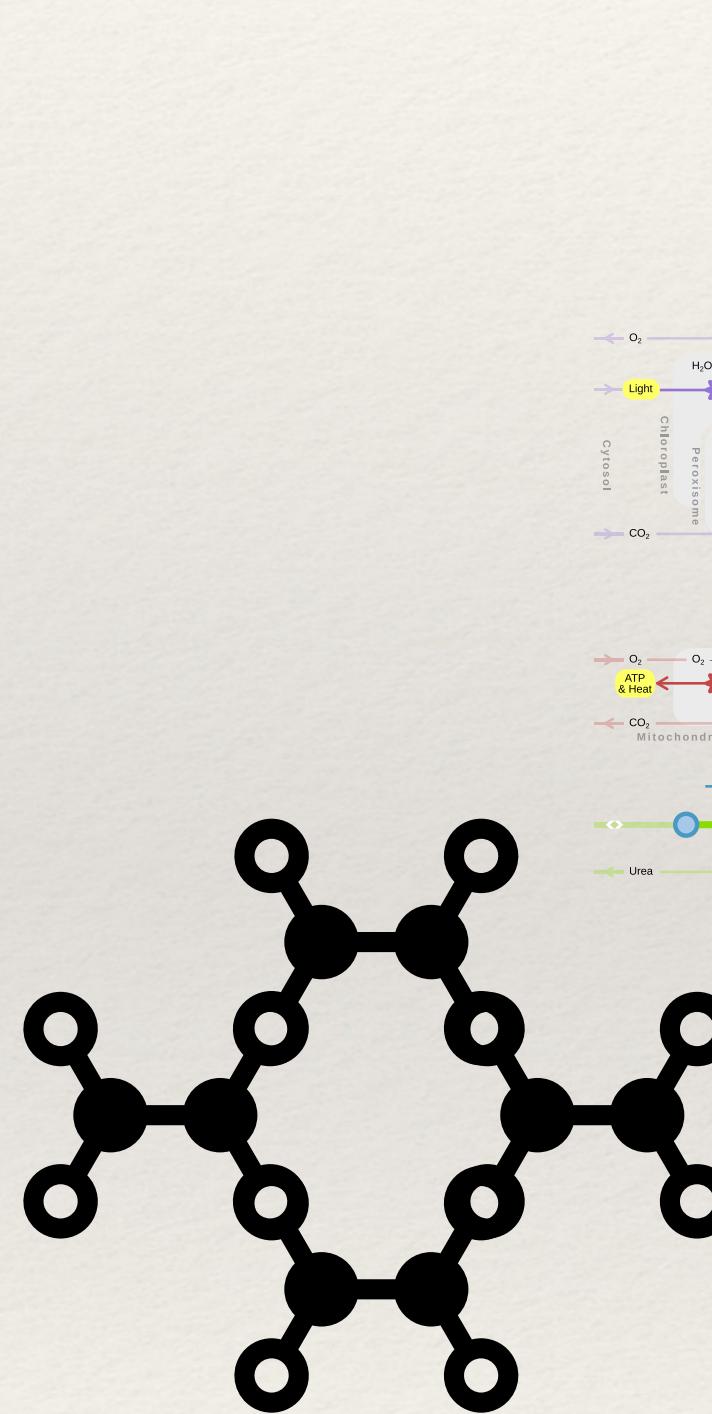
Procurando entender os sistema
olhando para as partes



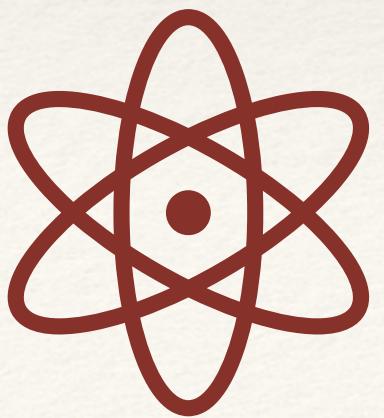
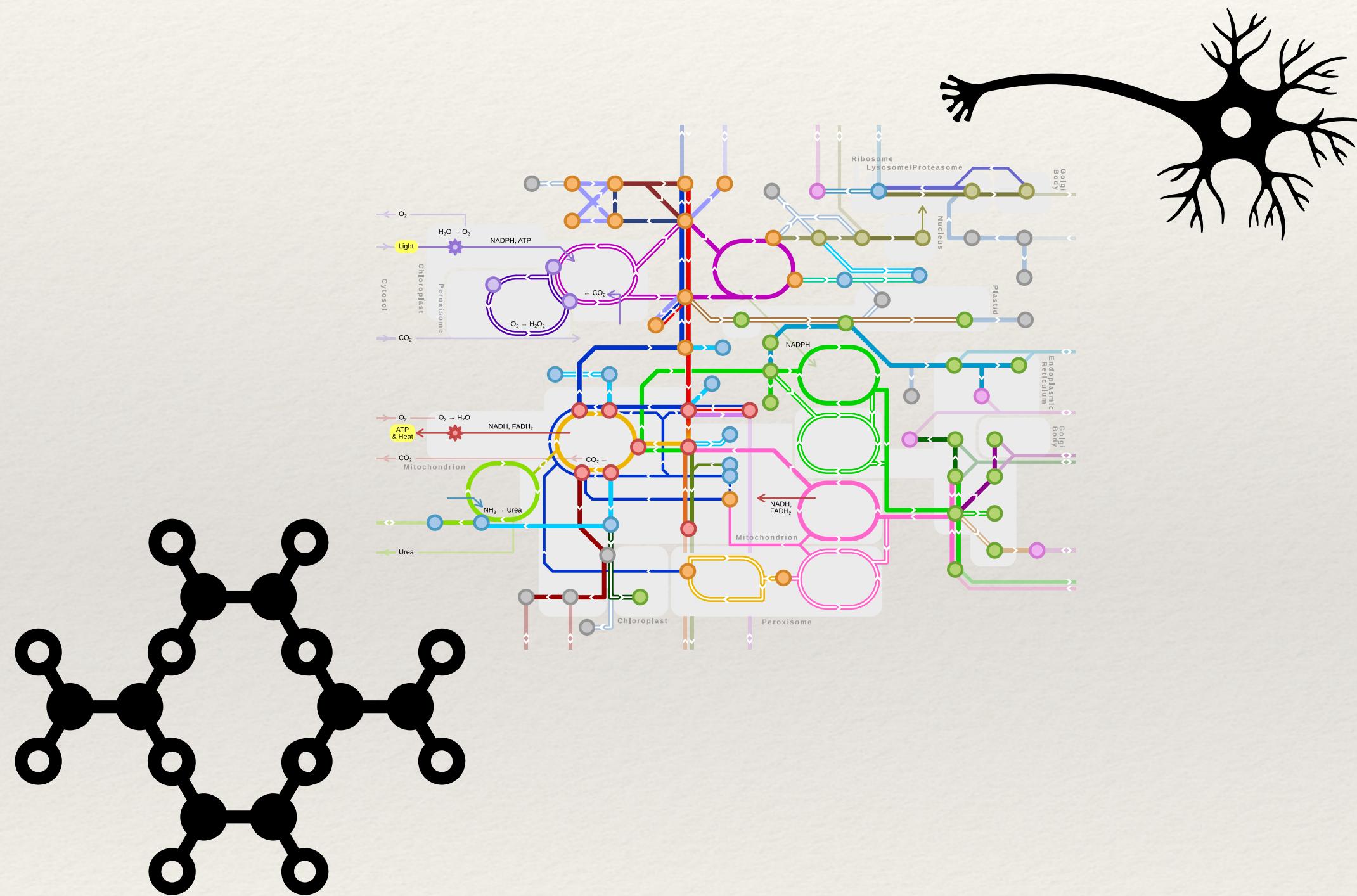
COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO



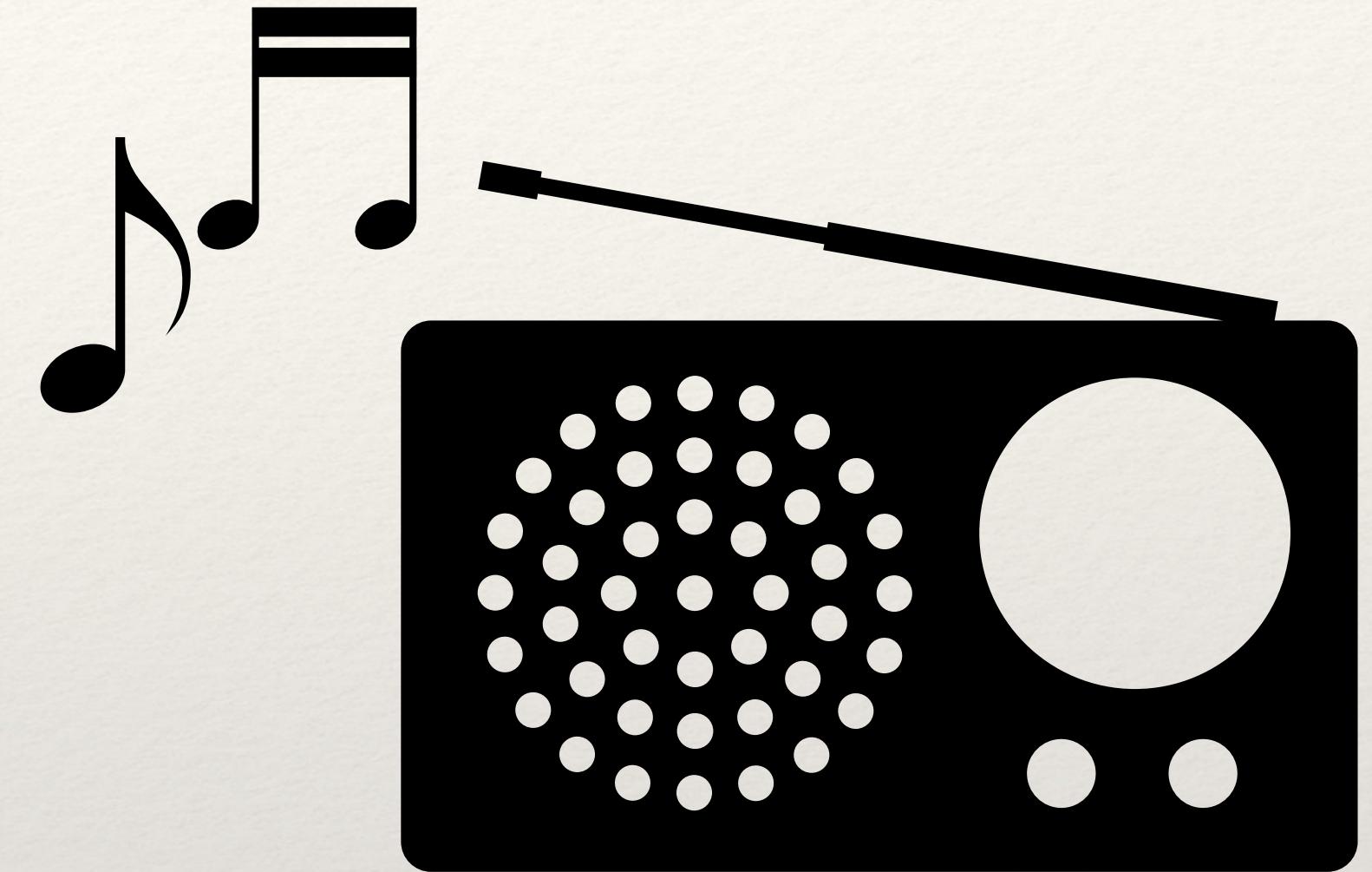
COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO



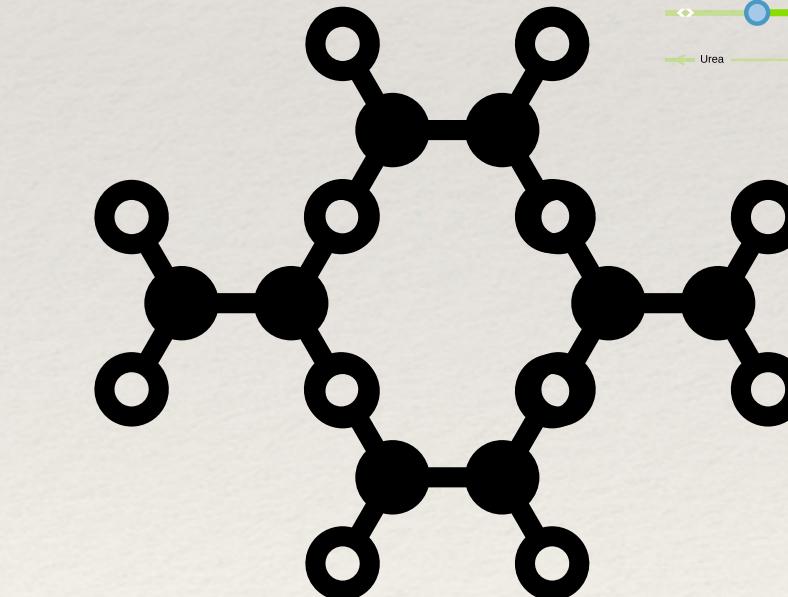
COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO



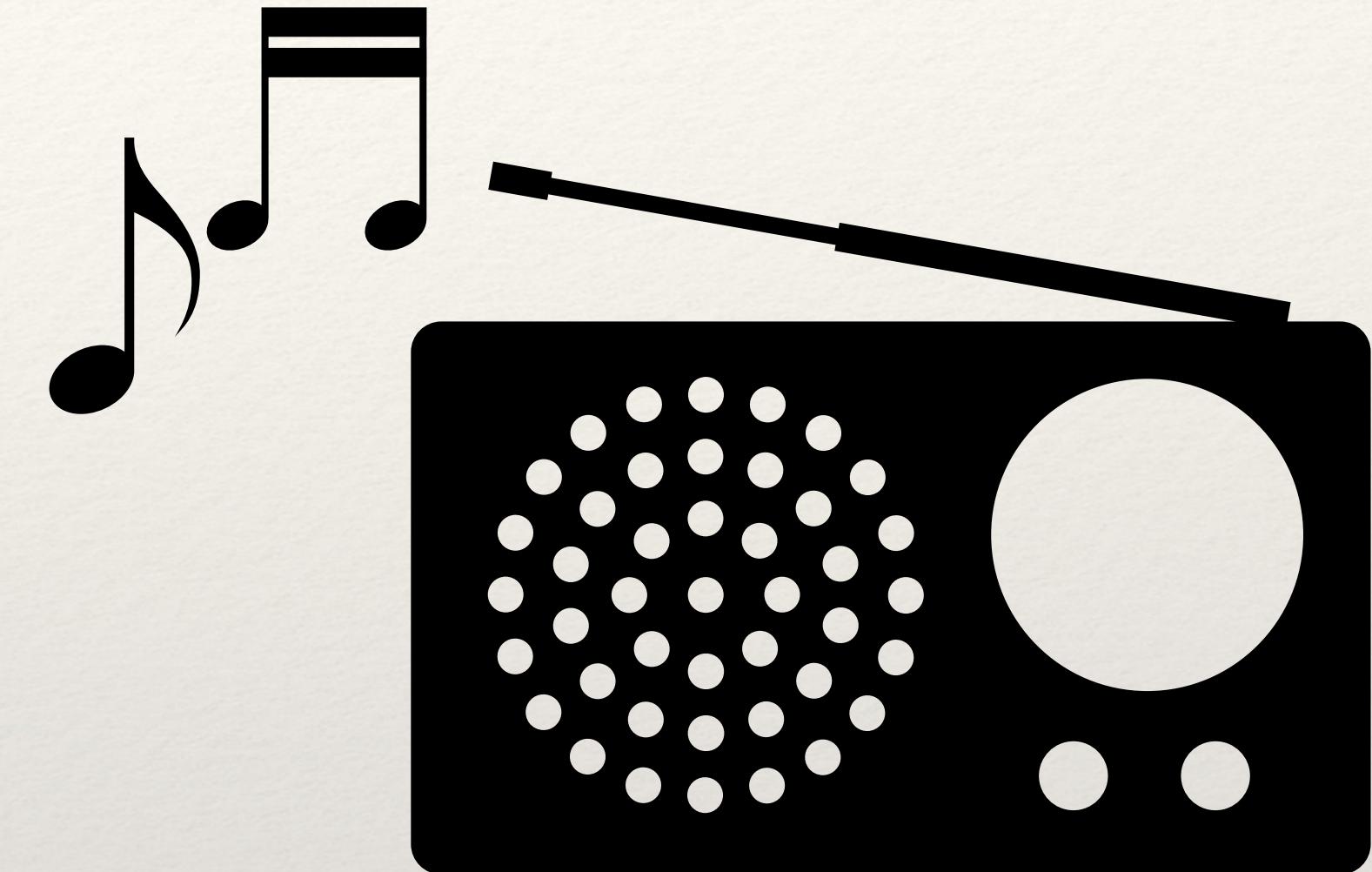
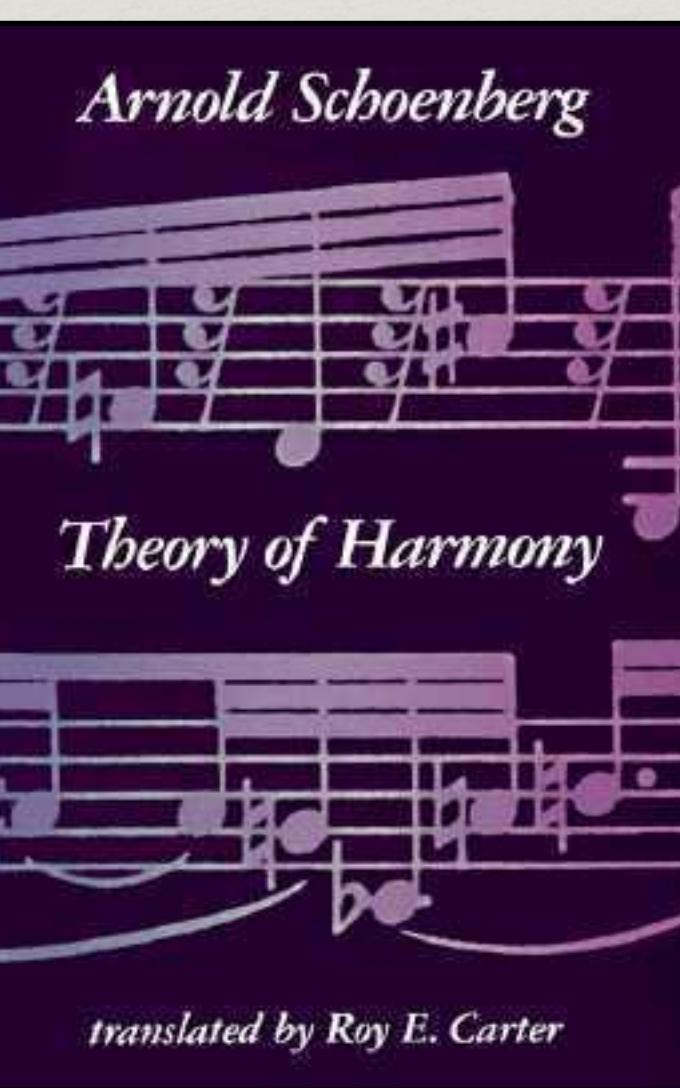
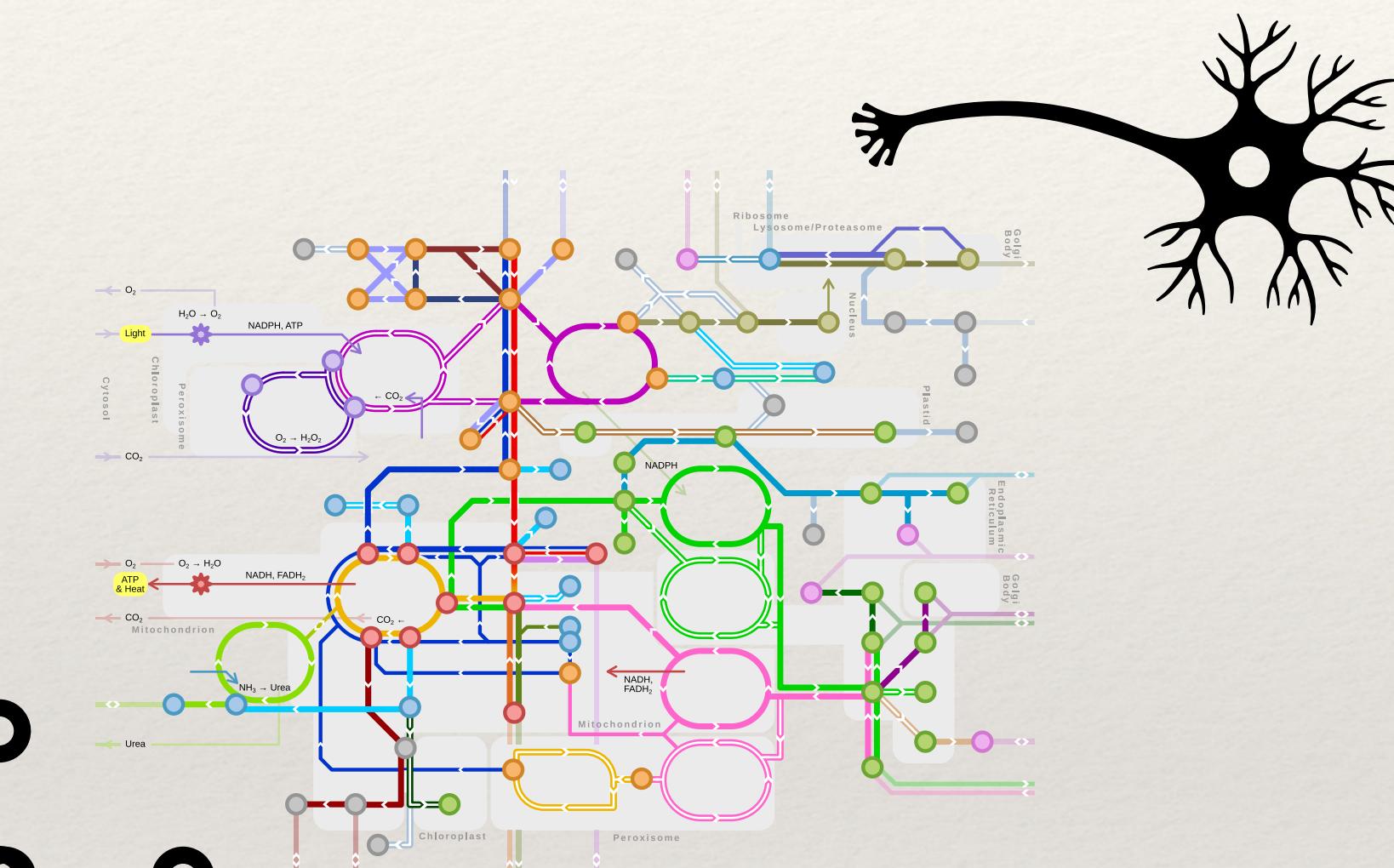
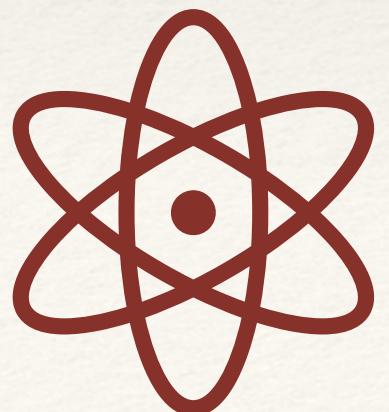
$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \hat{H}\Psi(\mathbf{r}, t)$$



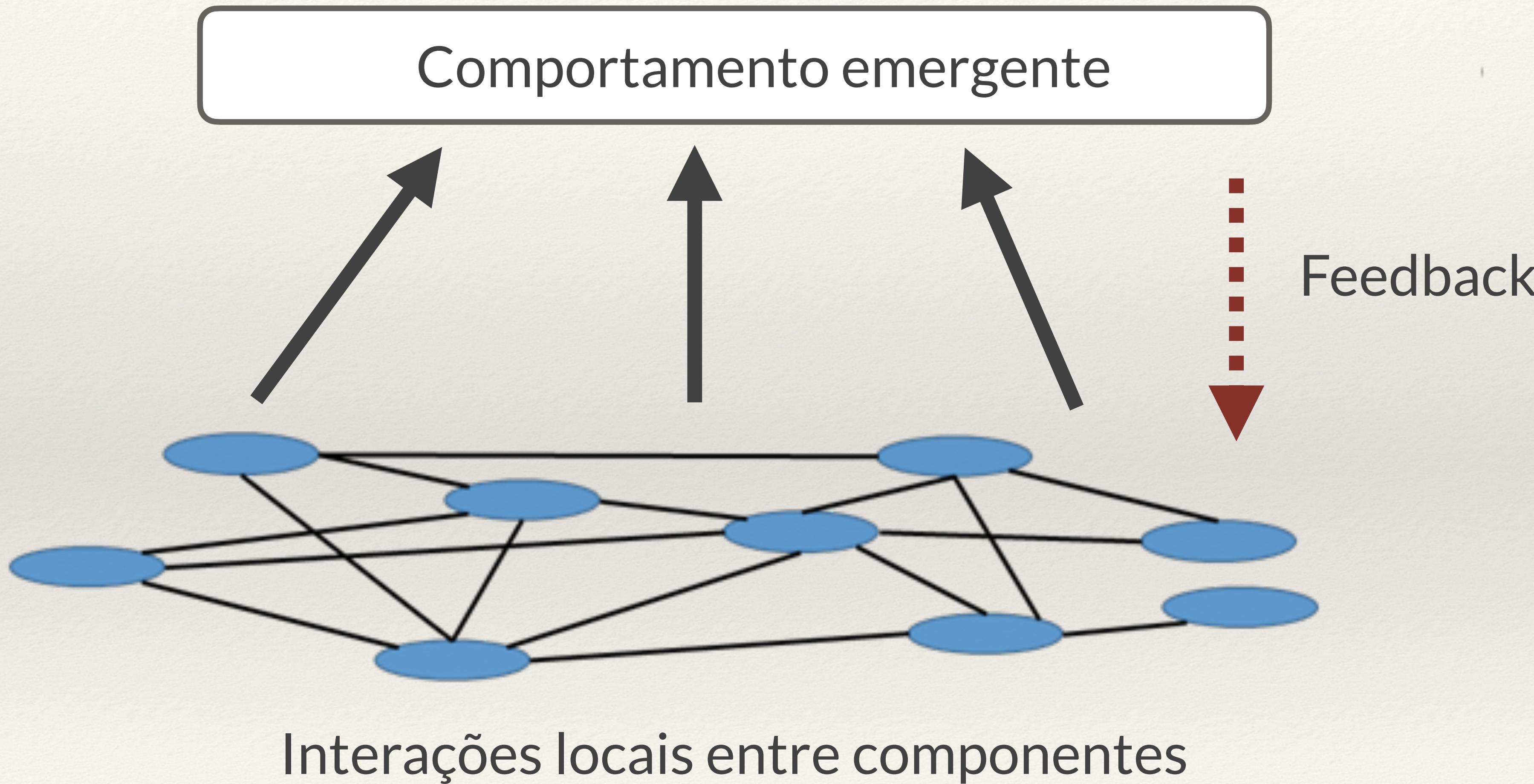
COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO



$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \hat{H}\Psi(\mathbf{r}, t)$$



COMPORTAMENTOS EMERGENTES

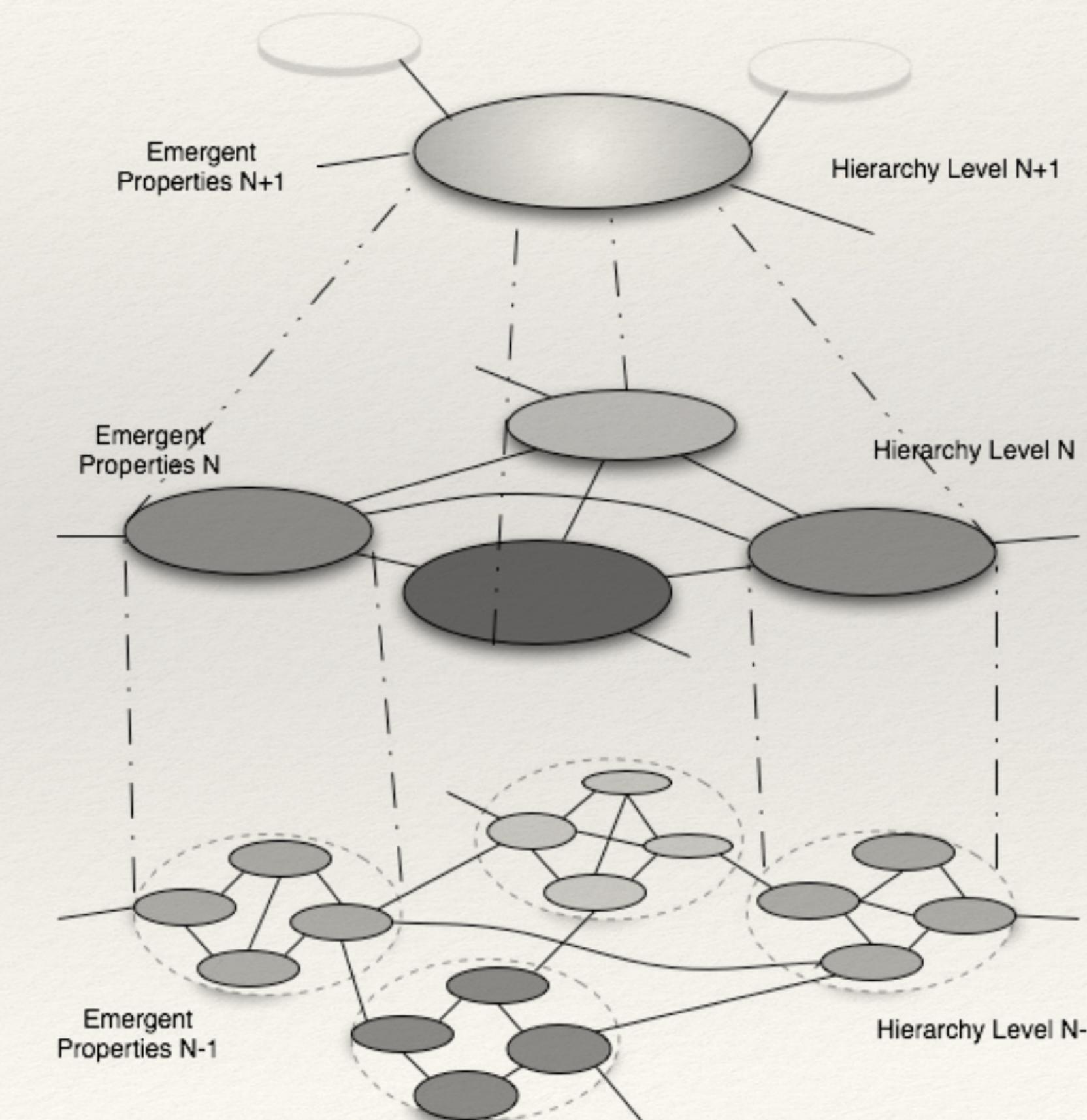


PADRÕES EMERGENTES EM DIFERENTES ESCALAS

PADRÕES EMERGENTES IN DIFERENTES ESCALAS

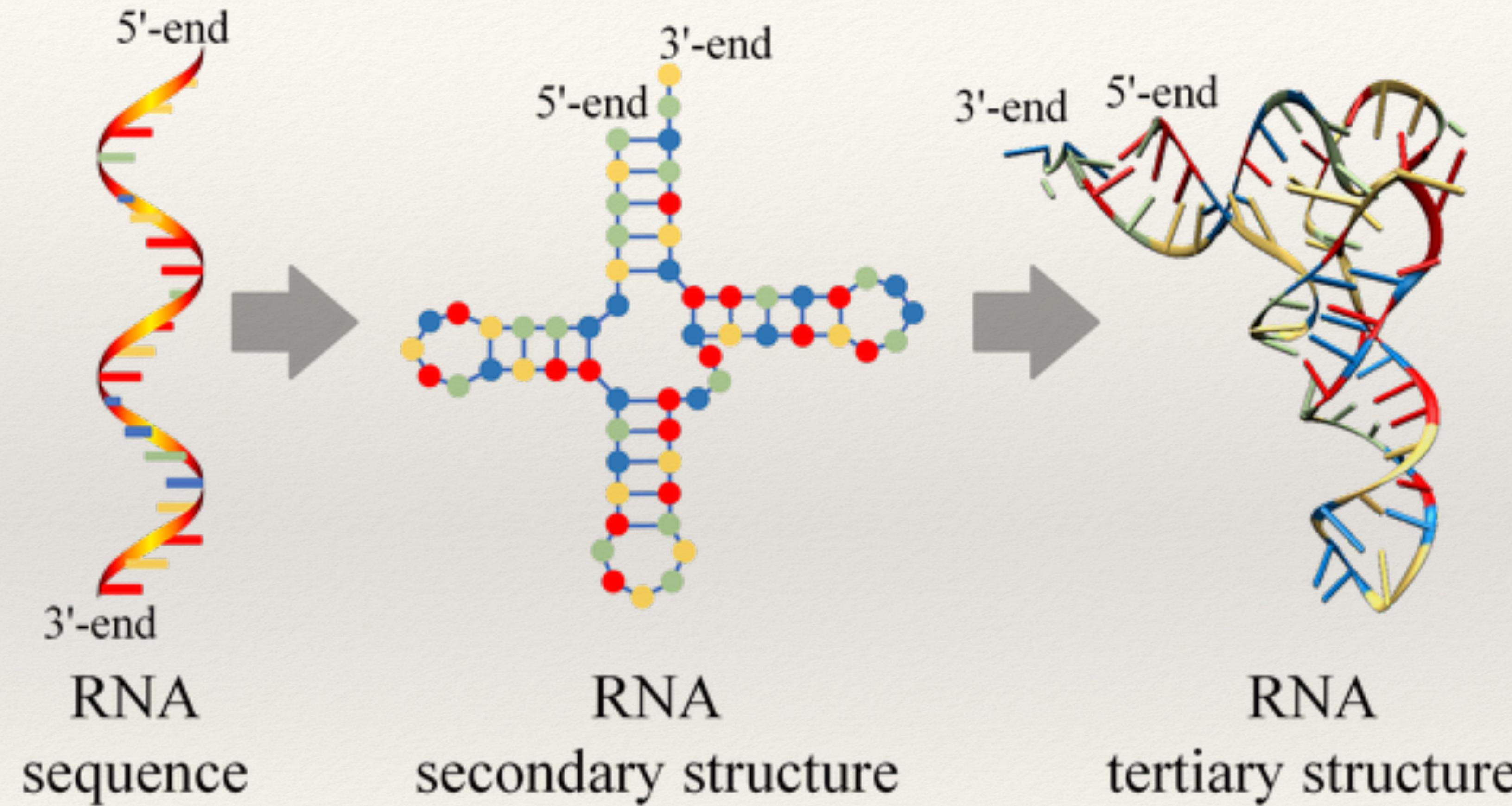
Em cada escala, alguma interação leva a um novo fenômeno

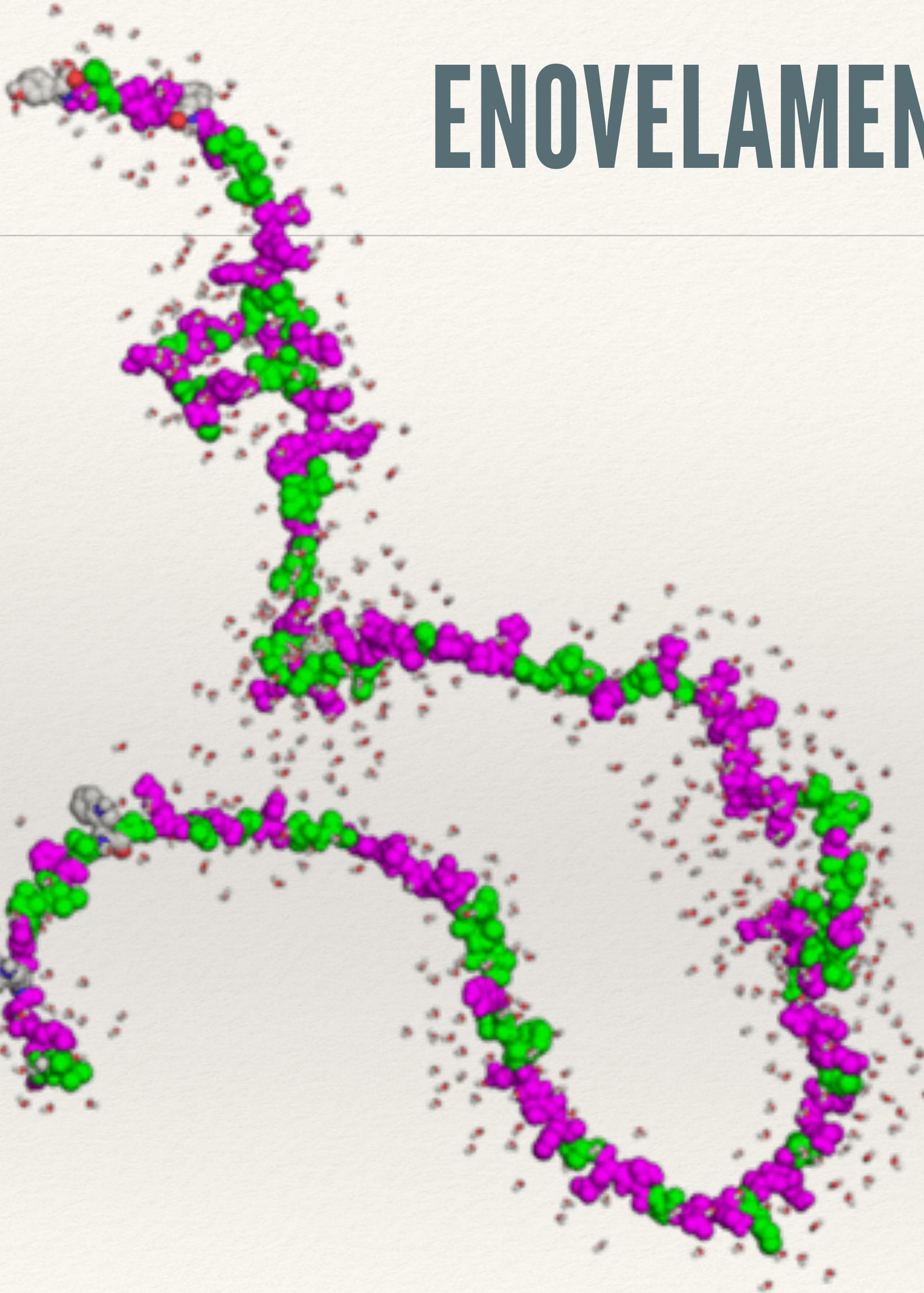
1. Escala molecular
2. Escala do indivíduo
3. Escala de grupos de indivíduos
4. Escala de comunidades



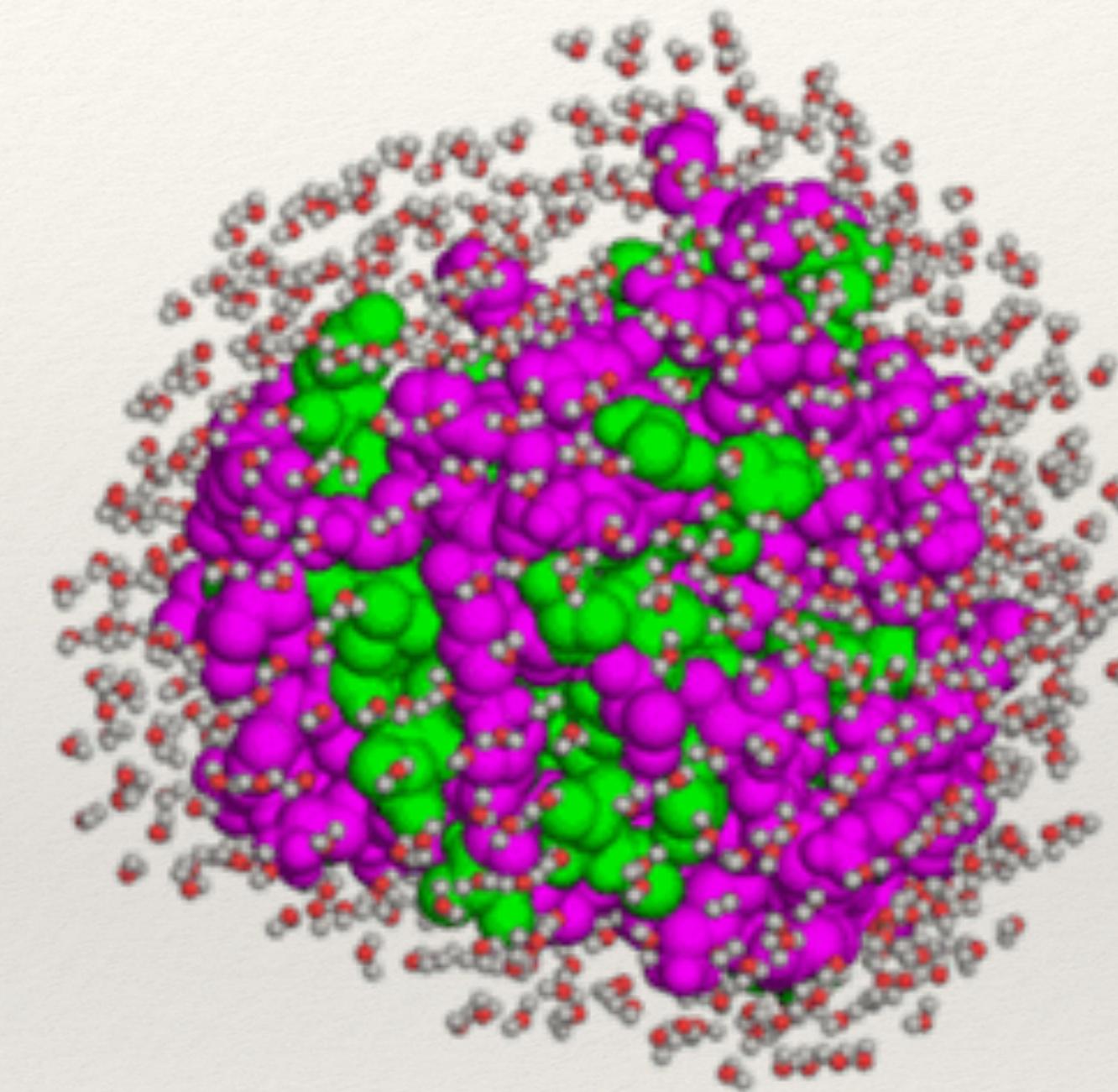
1. ESCALA MOLECULAR

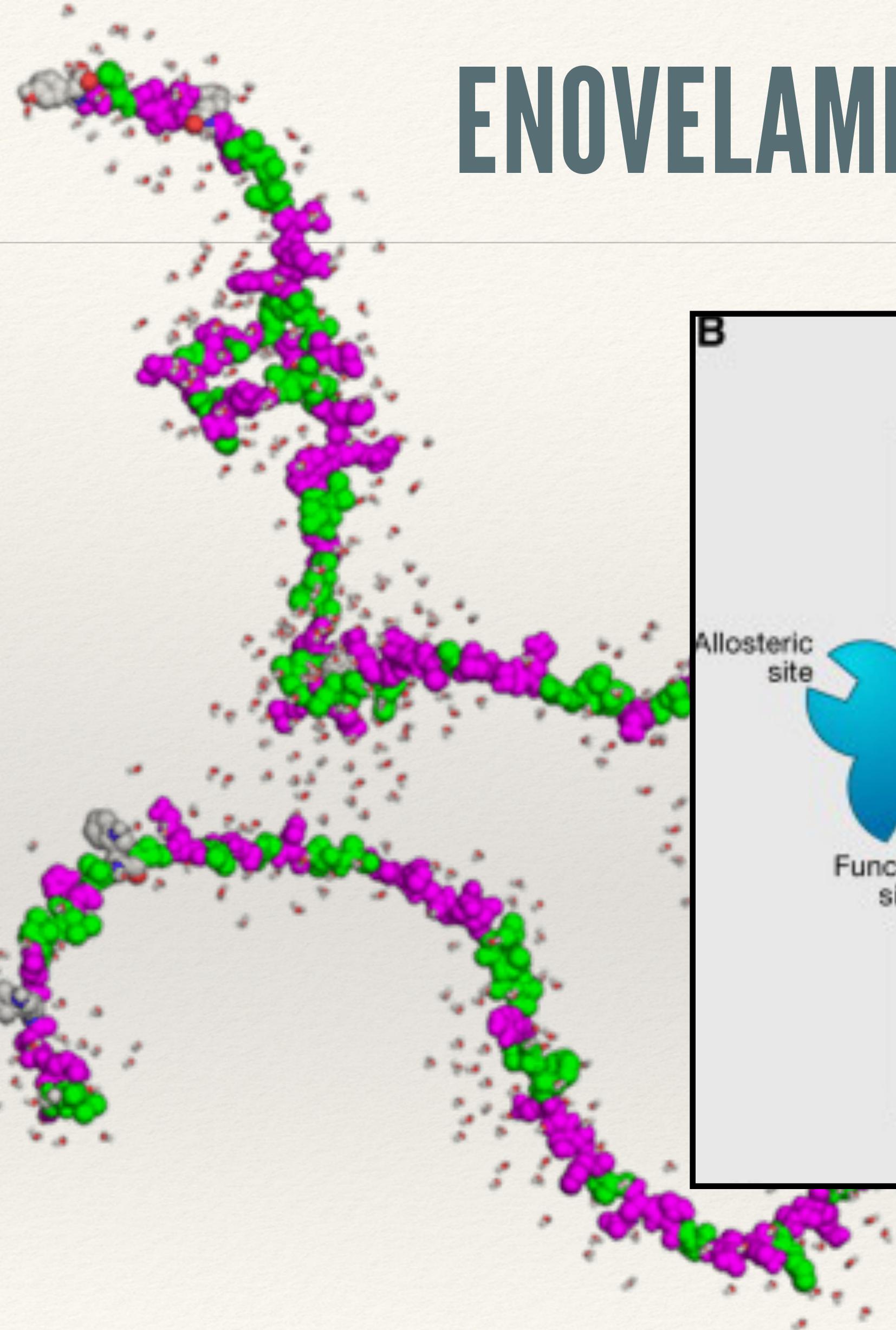
ESTRUTURAS DE PROTEINA E RNA



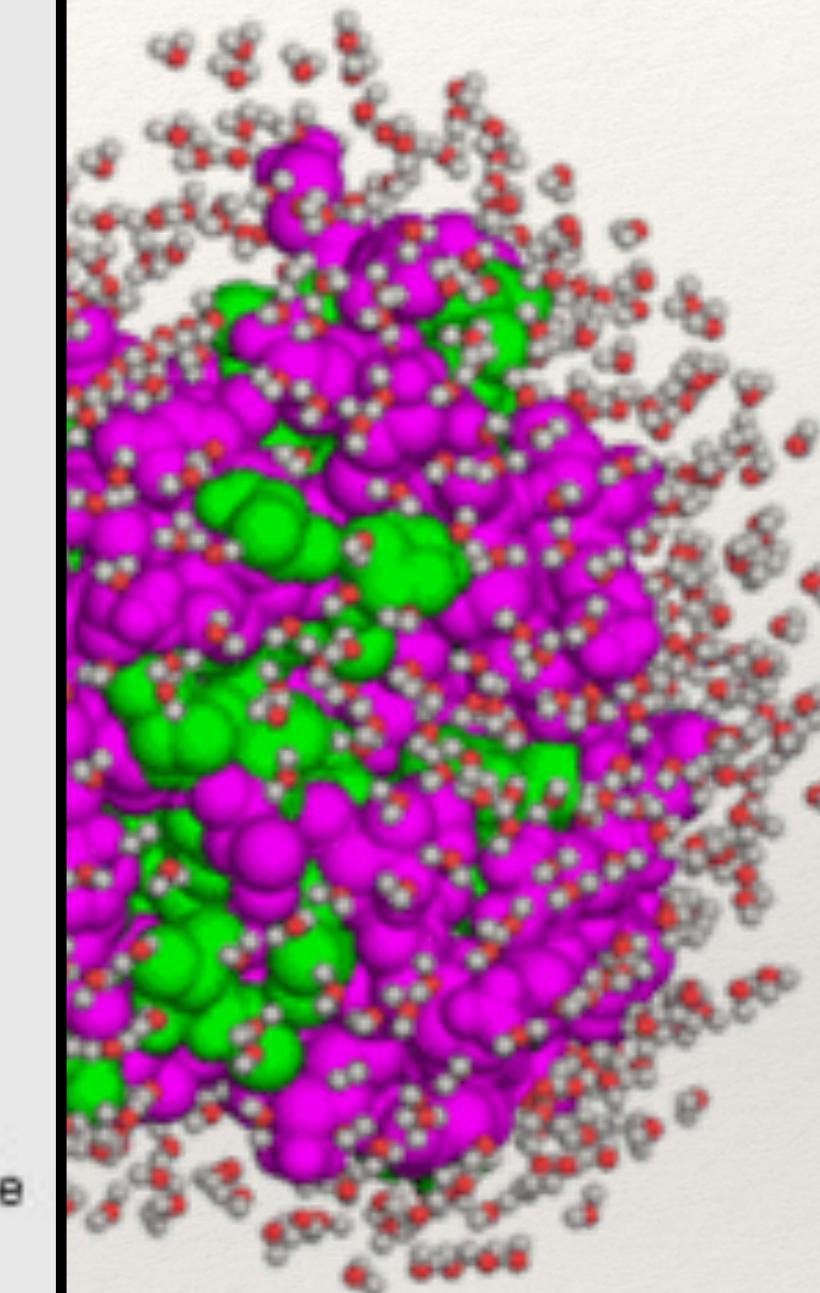
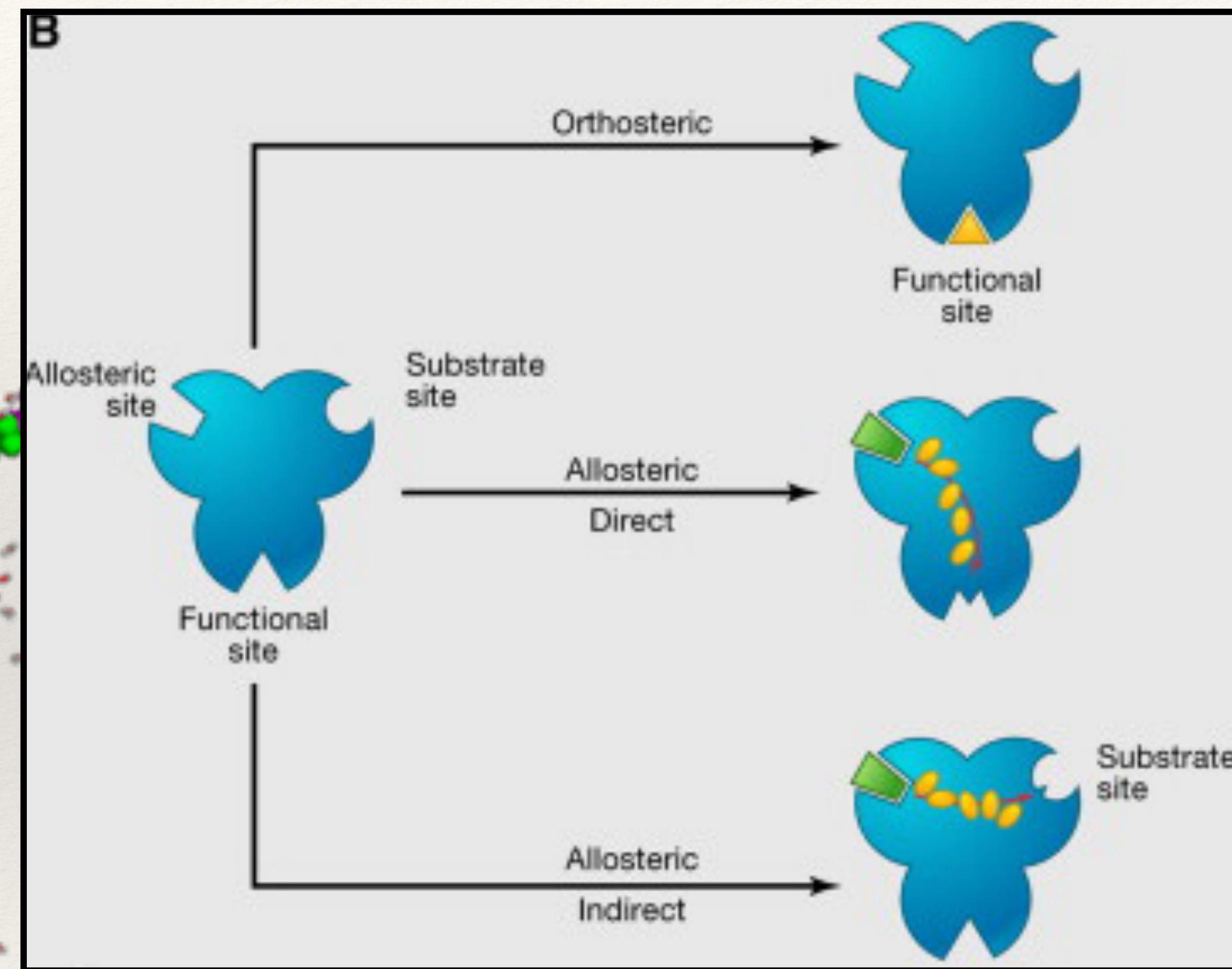


ENOVELAMENTO DE PROTEINAS E RNA



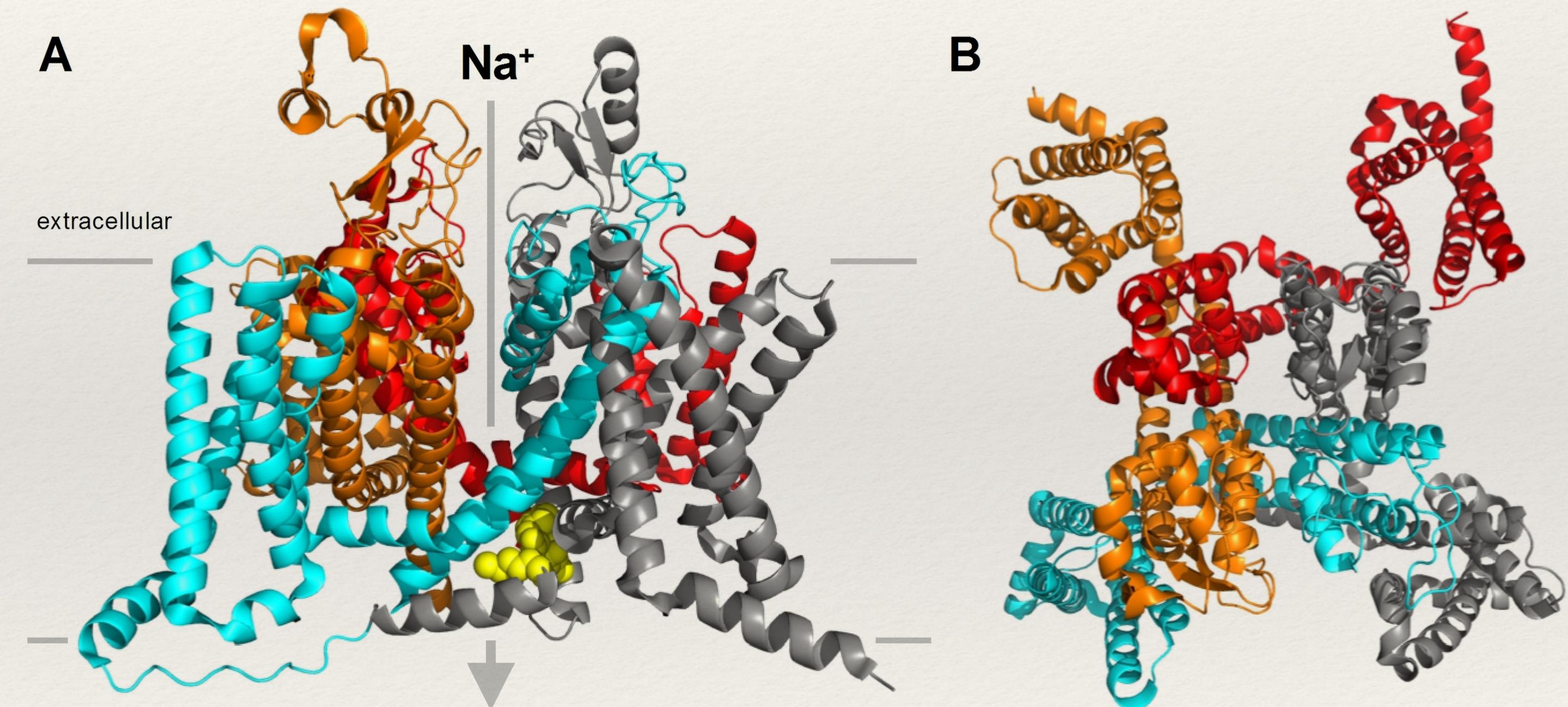


ENOVELAMENTO DE PROTEINAS E RNA



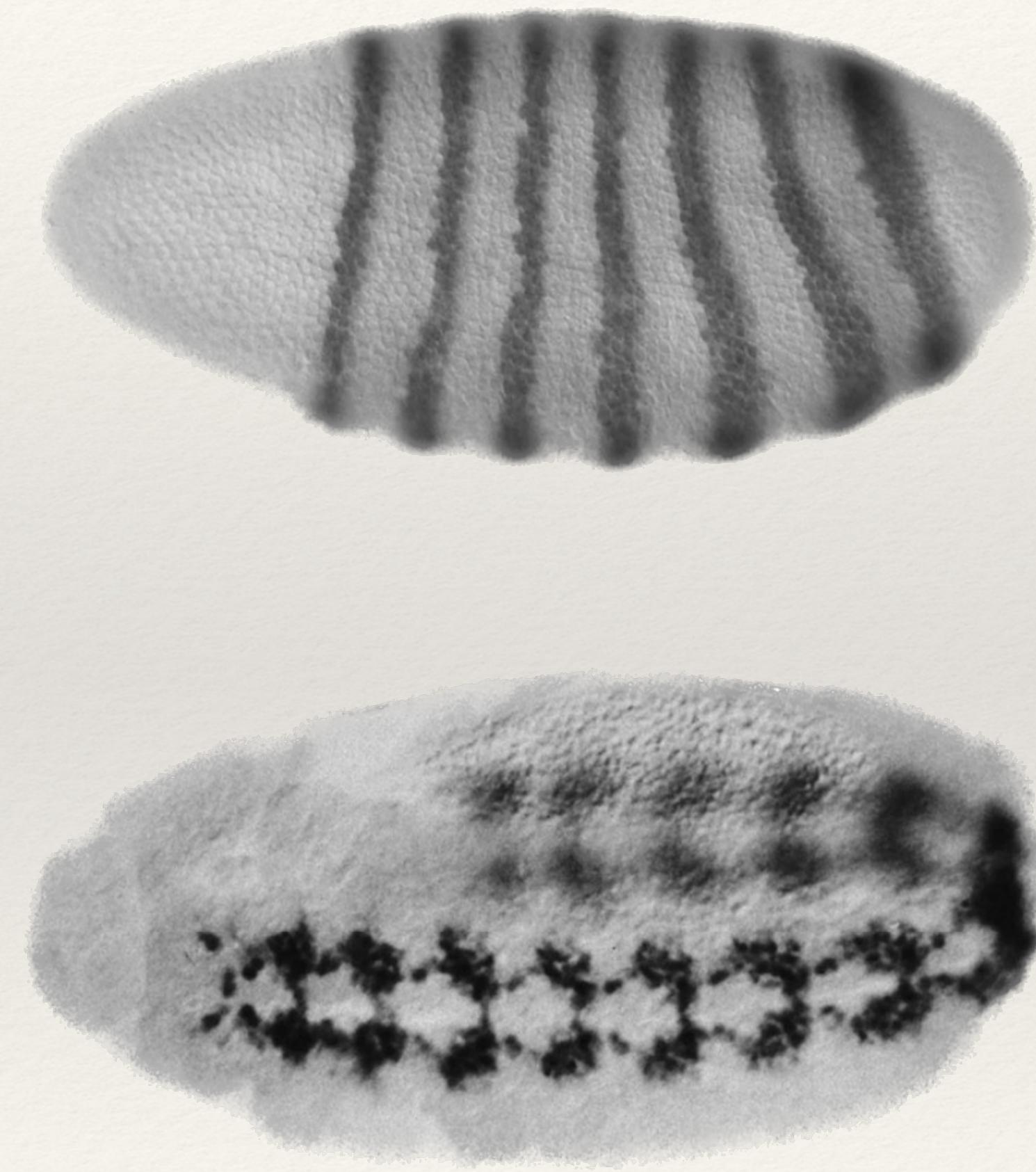
ENOVELAMENTO DE PROTEINAS

- A estrutura tridimensional de proteínas é determinada pela sua sequencia de aminoácidos
- Interações entre os aminoácidos levam a uma determinada conformação, que determina a atividade biológica da proteína



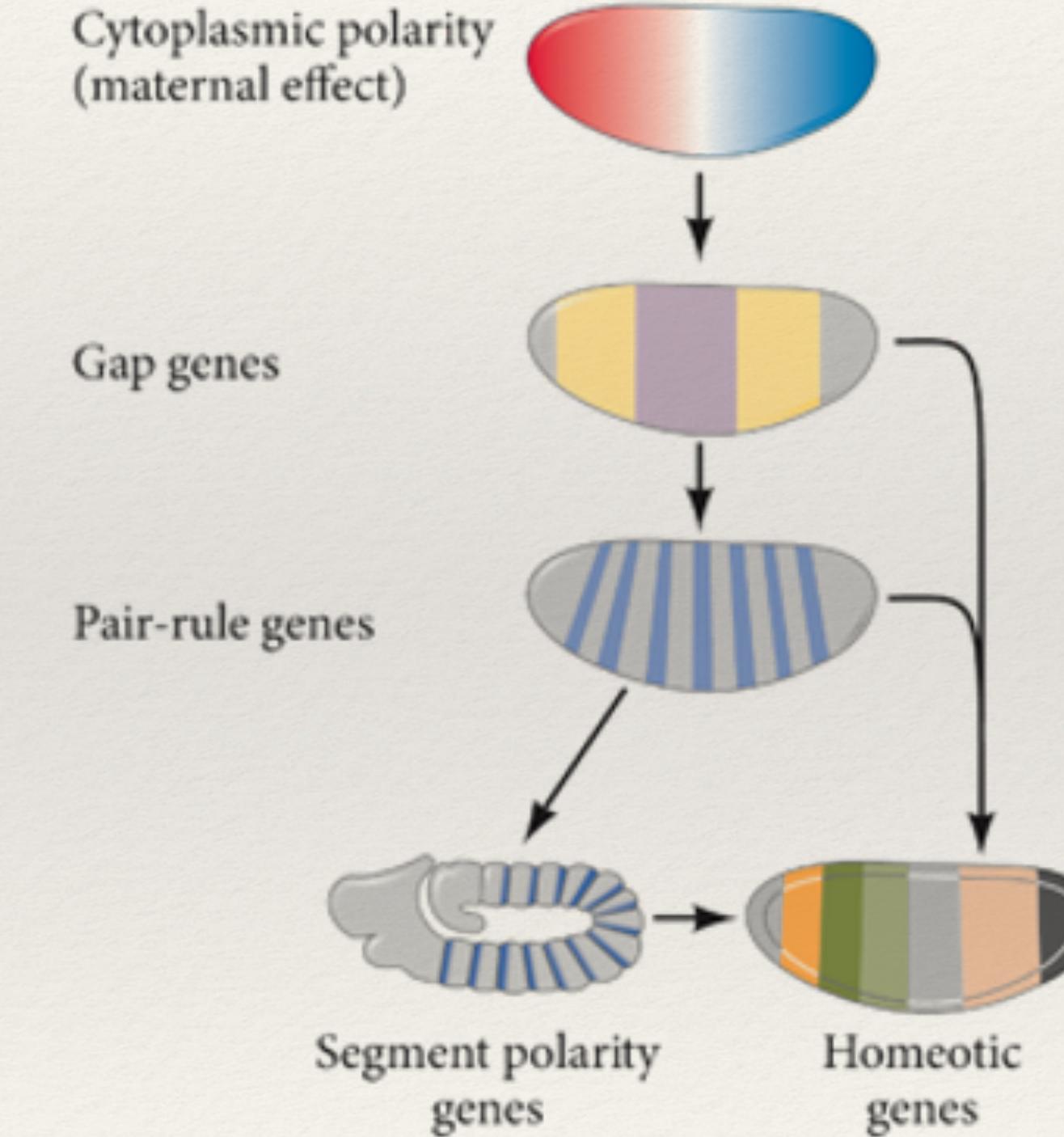
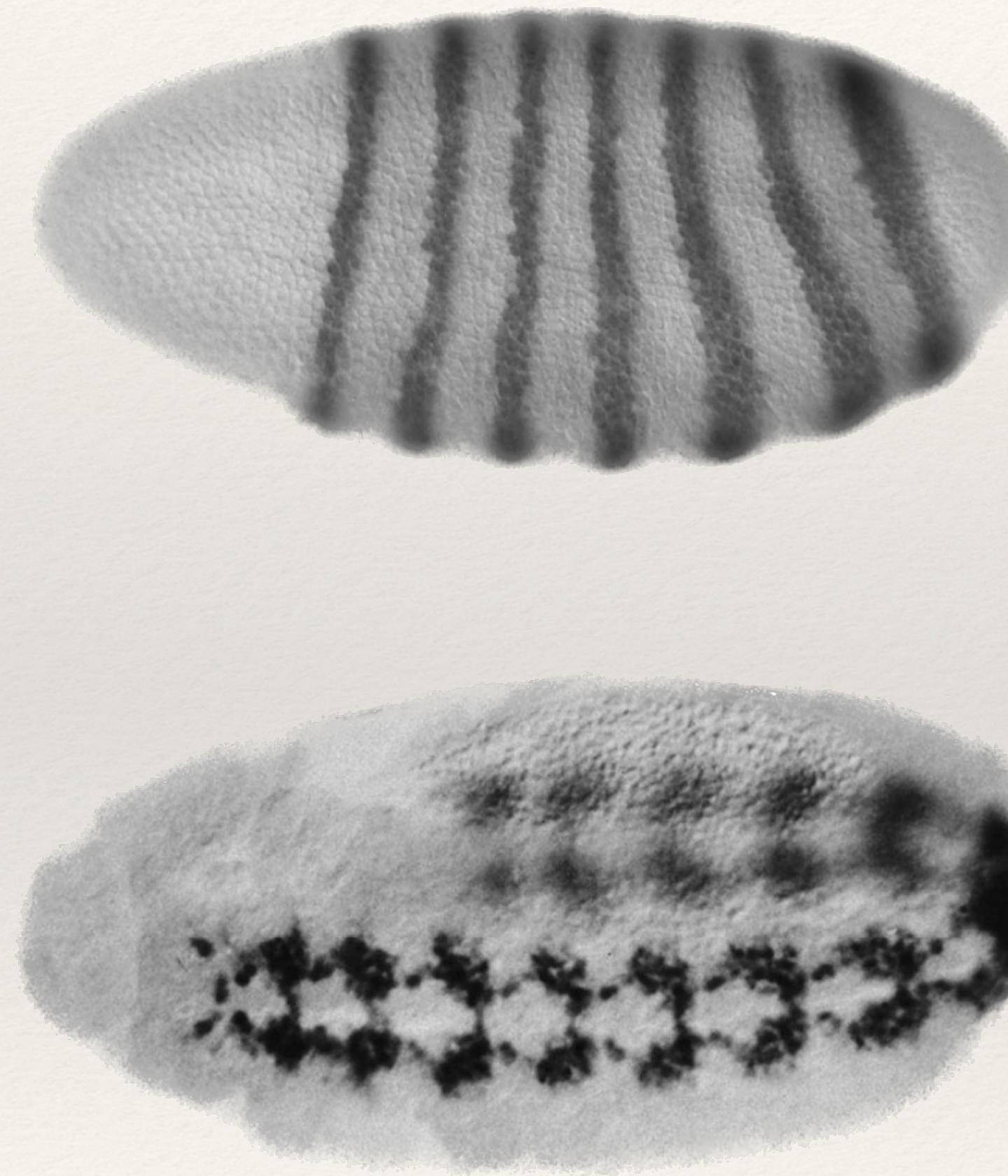
2. ESCALA DO INDIVÍDUO

DESENVOLVIMENTO EM DROSOFILA

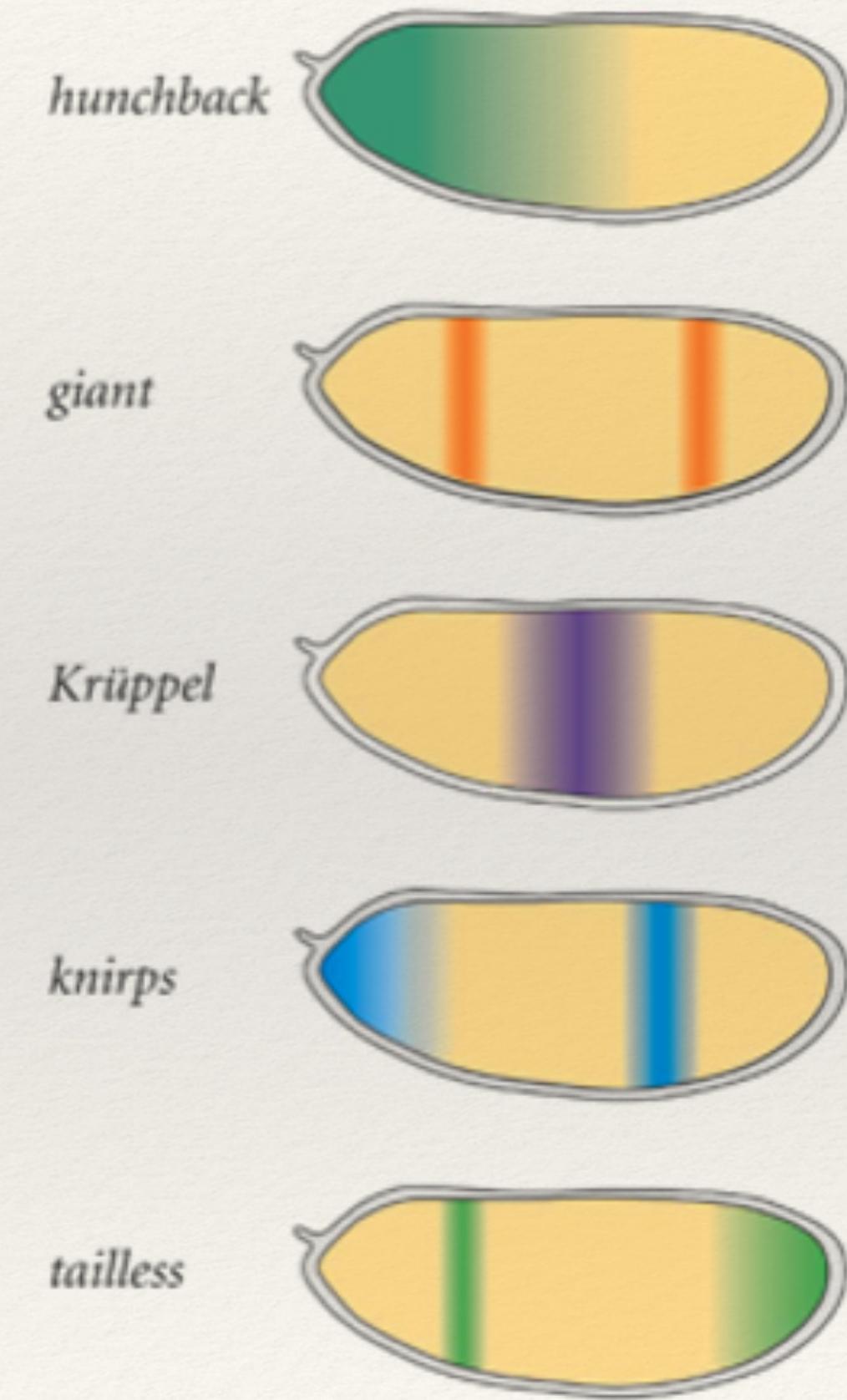


Lawrence, P. A. The making of a fly: the genetics of animal design (1992)

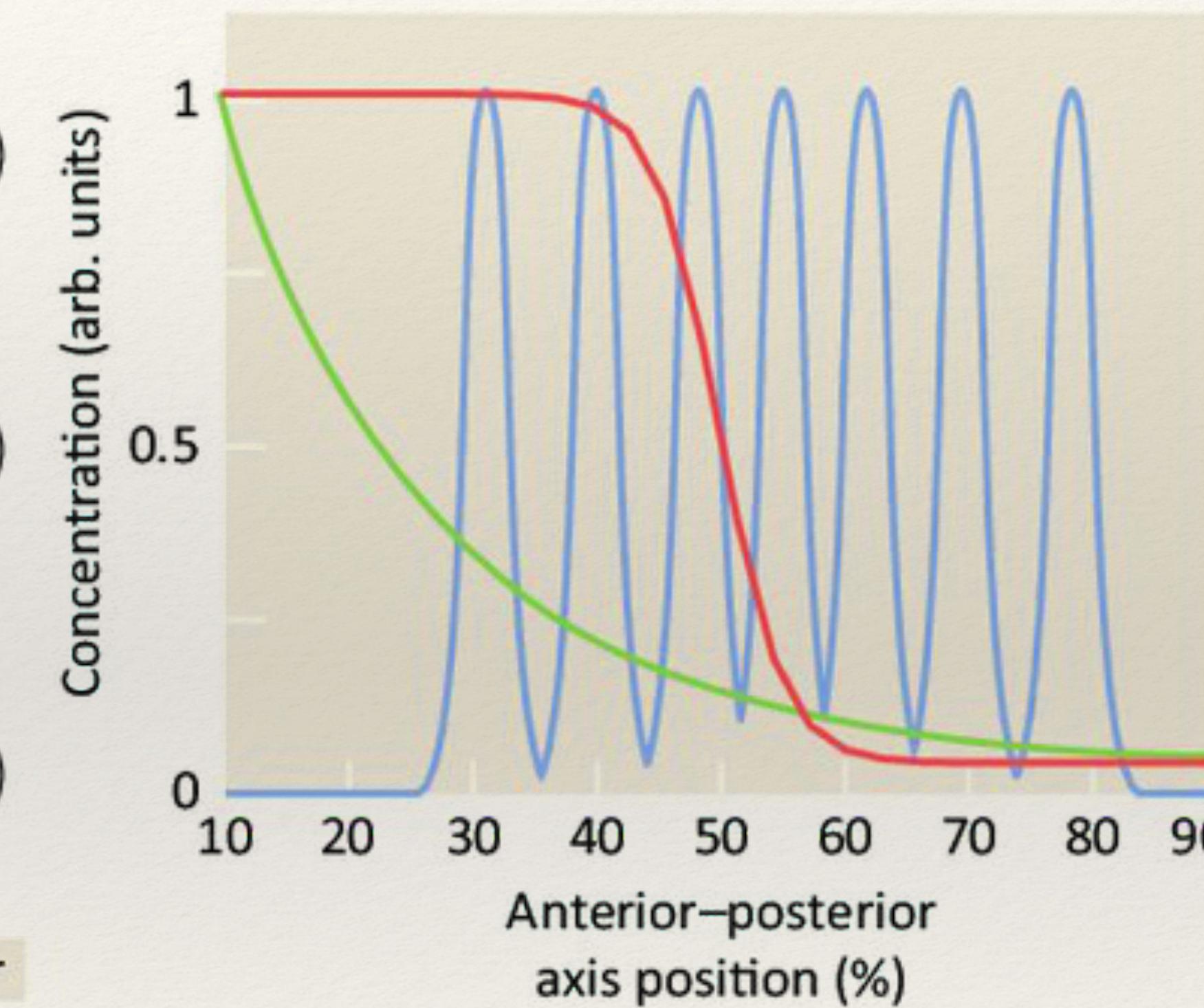
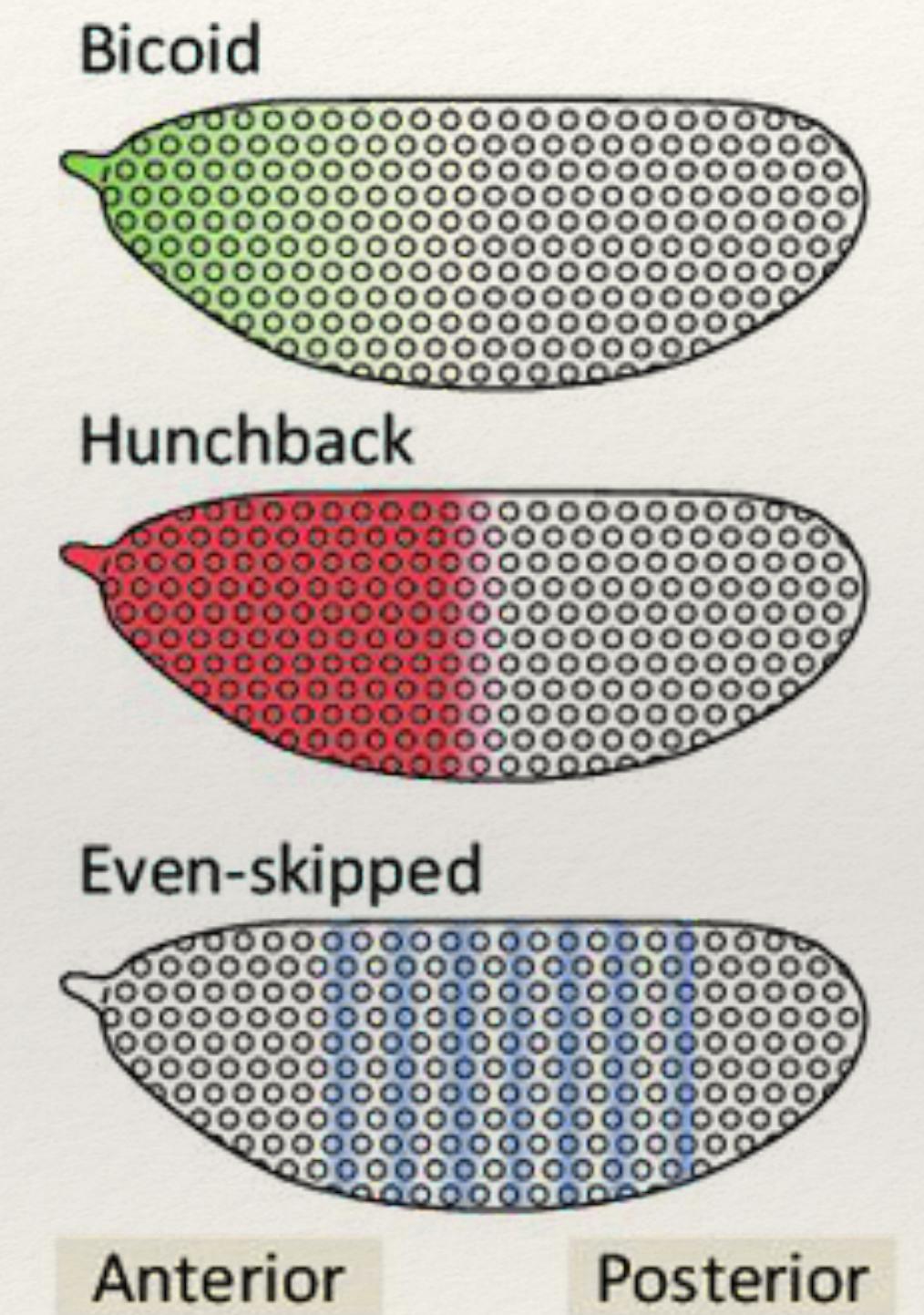
INTERAÇÕES ENTRE GENES DO DESENVOLVIMENTO



(A) Expression of the gap genes

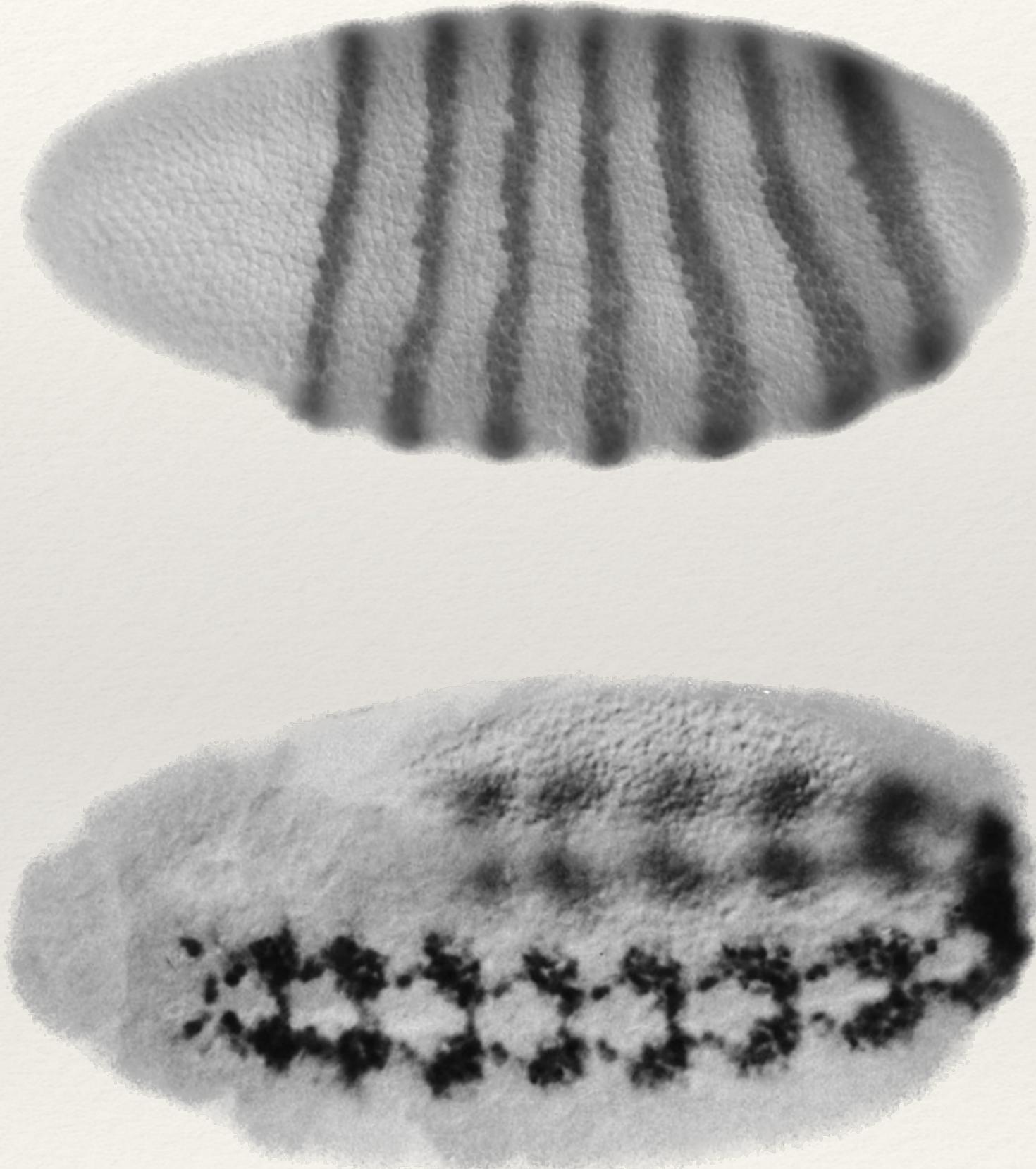


INTERAÇÕES ENTRE GENES DO DESENVOLVIMENTO



INTERAÇÕES ENTRE GENES DO DESENVOLVIMENTO

- A interação entre diversos genes do desenvolvimento gera um padrão emergente extremamente preciso no embrião de *Drosophila*
- Esse padrão emergente determina o destino de diferenciação das células, formando os segmentos do corpo do indivíduo



Lawrence, P. A. *The making of a fly: the genetics of animal design*

3. ESCALA POPULACIONAL

COMPORTAMENTOS EMERGENTES

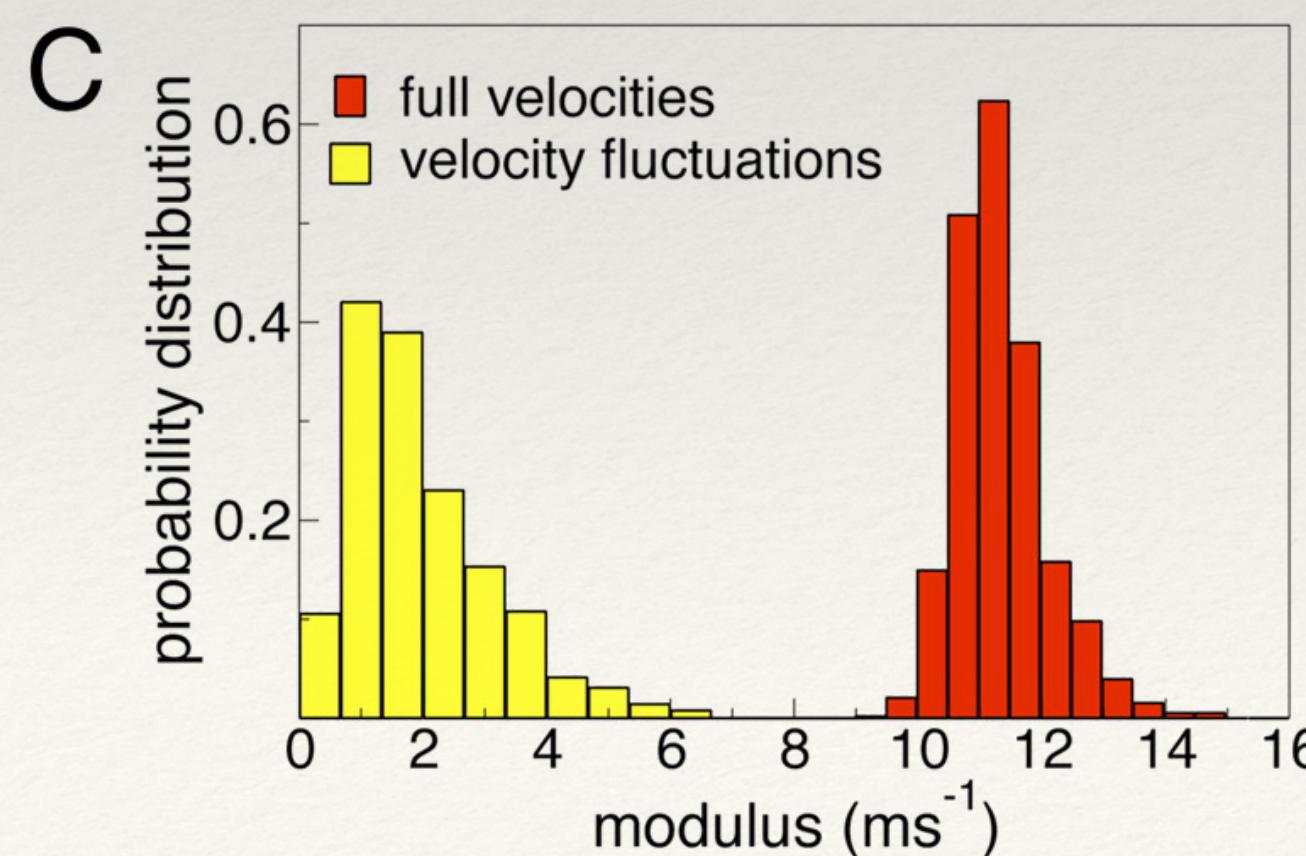
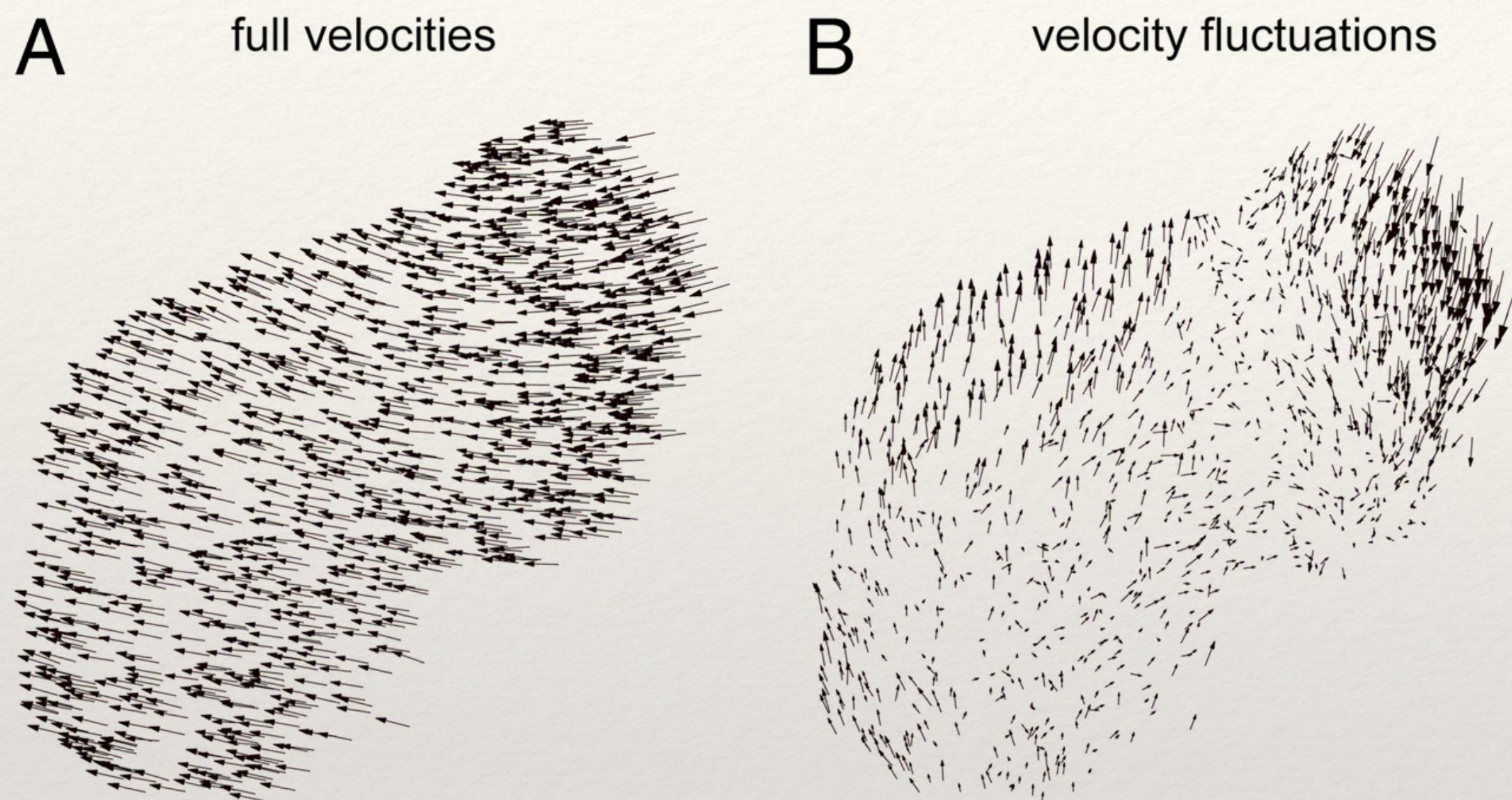


https://www.allaboutbirds.org/guide/European_Starling/photo-gallery/303928891



<https://www.wired.com/story/stunning-images-of-starlings-in-flight/>

INTERAÇÕES LOCAIS E CORRELAÇÕES DE LONGO ALCANCE



RESEARCH ARTICLE | BIOLOGICAL SCIENCES | [8](#)

Scale-free correlations in starling flocks

Andrea Cavagna , Alessio Cimarelli, Irene Giardina , [+3](#), and Massimiliano Viale [Authors Info & Affiliations](#)

Contributed by Giorgio Parisi, May 11, 2010 (sent for review December 6, 2009)

June 14, 2010 | 107 (26) 11865–11870 | <https://doi.org/10.1073/pnas.1005766107>

46,218 | 638

Mesmo só interagindo com vizinhos próximos,
o bando responde de forma sincronizada!

STARLINGS E SEUS VIZINHOS

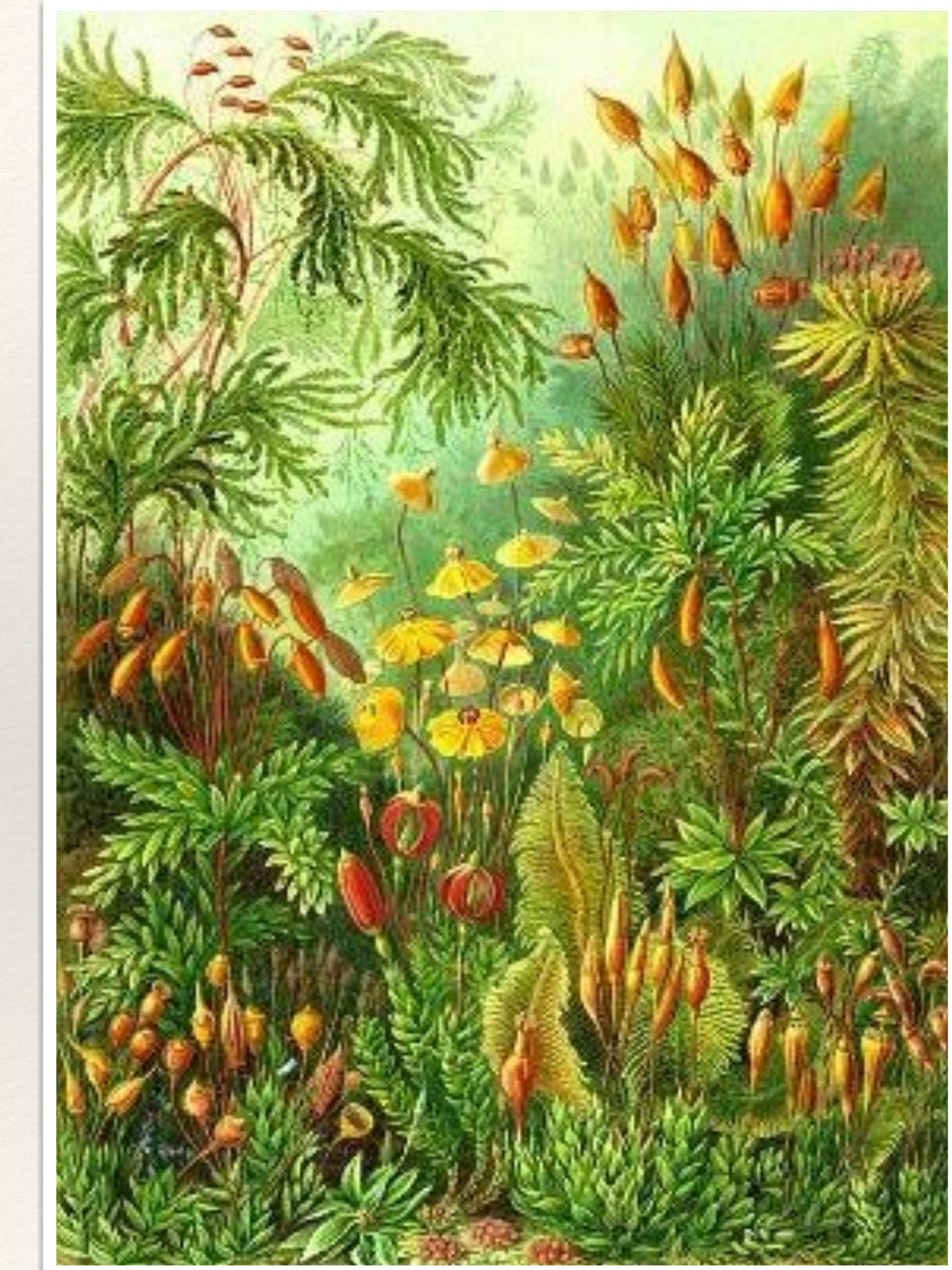
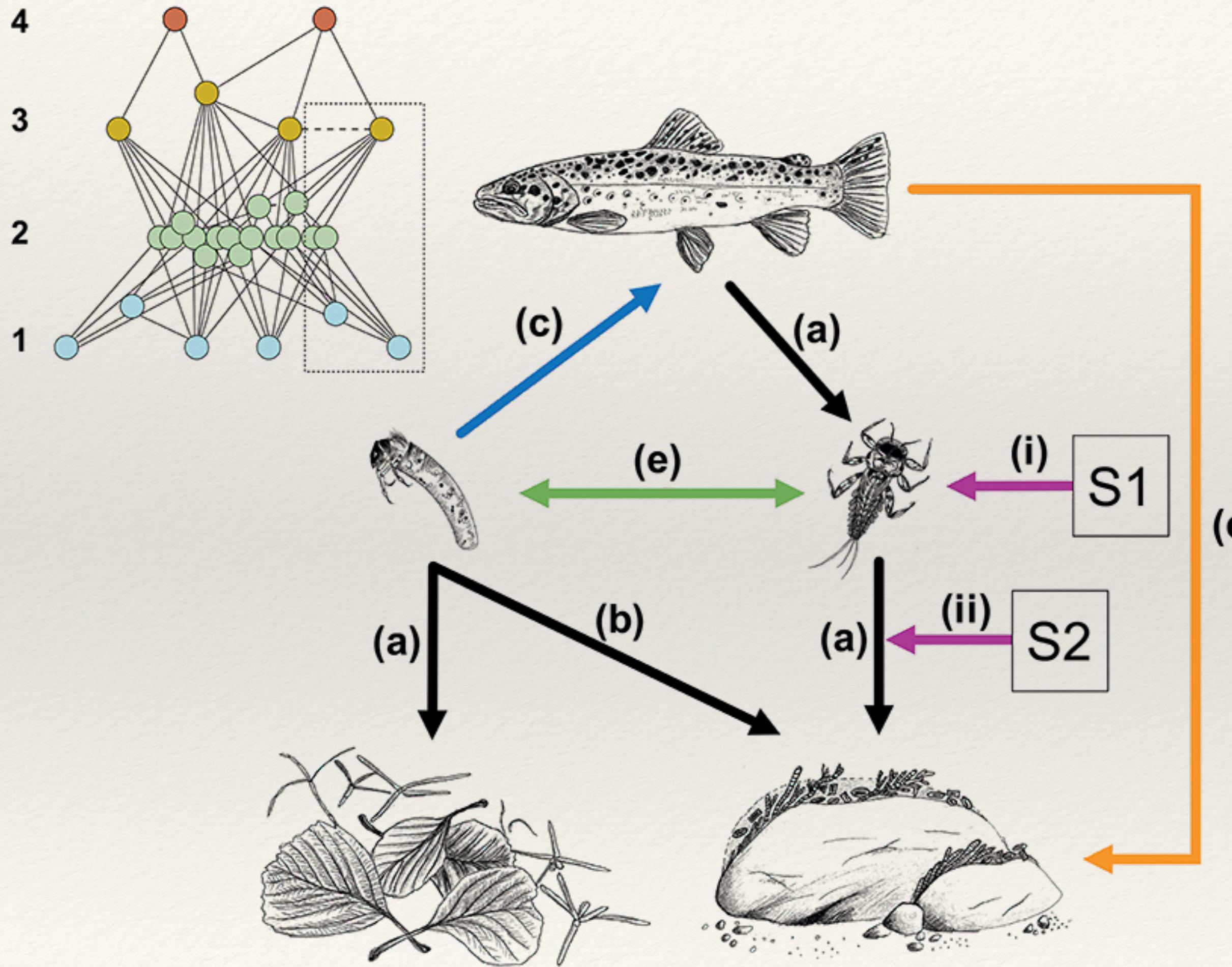
- Interações de curto alcance levam a um comportamento emergente
- Sem nenhuma liderança, o bando age de forma coordenada, respondendo a estímulos e apresentando correlações de longo alcance



<https://www.popsci.com/animals/starling-murmuration-black-sun/>

4. ESCALA DE COMUNIDADES

DINÂMICAS CO-EVOLUTIVAS E COMUNIDADES

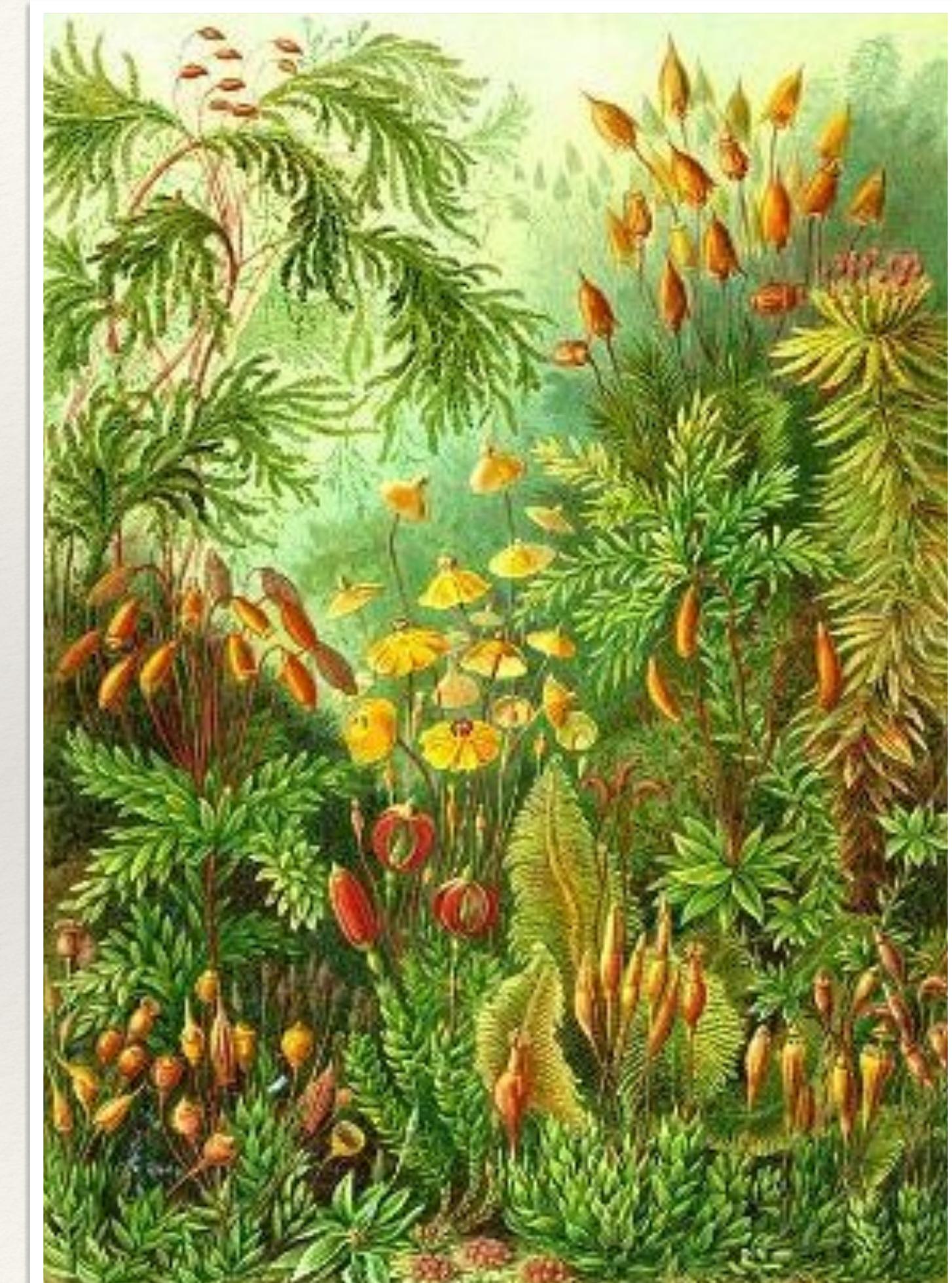


Tangled Bank - Haeckel (circa 1904)

DINÂMICAS CO-EVOLUTIVAS E COMUNIDADES

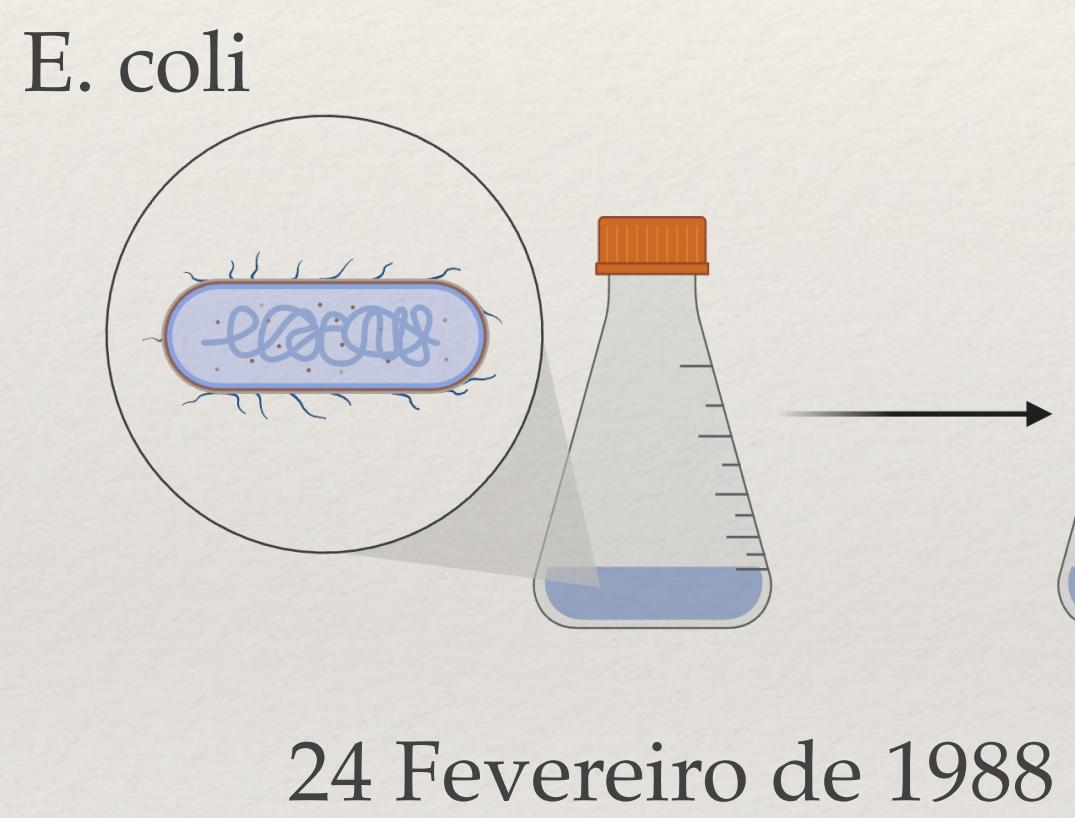
Quando olhamos para as plantas e arbustos que cobrem um **campo emaranhado**, somos tentados a atribuir o número e tipos de indivíduos ao que chamamos de acaso. Mas quão falsa é esta visão! (...) Que luta deve ter ocorrido durante longos séculos entre os vários tipos de árvores, cada uma espalhando suas sementes aos milhares; que guerra entre inseto e inseto - entre insetos, caracóis e animais como pássaros e outros predadores - todos se esforçando para crescer, todos se alimentando uns dos outros, (...) ! Jogue para cima um punhado de penas, e todas devem cair no chão de acordo com leis definidas; mas quão simples é o problema de onde cada uma cairá em comparação com a ação e reação dos inúmeros animais e plantas que determinaram, no curso de séculos, os números e tipos de árvores agora crescendo (...)

Darwin, 1859



Tangled Bank - Haeckel (circa 1904)

THE LONG TERM EVOLUTION EXPERIMENT

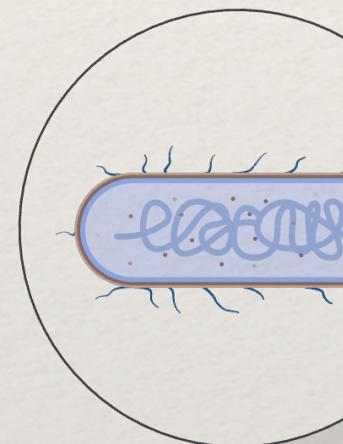


Hoje, Mais de 73,000
gerações depois



THE LONG TERM EVOLUTION EXPERIMENT

E. coli



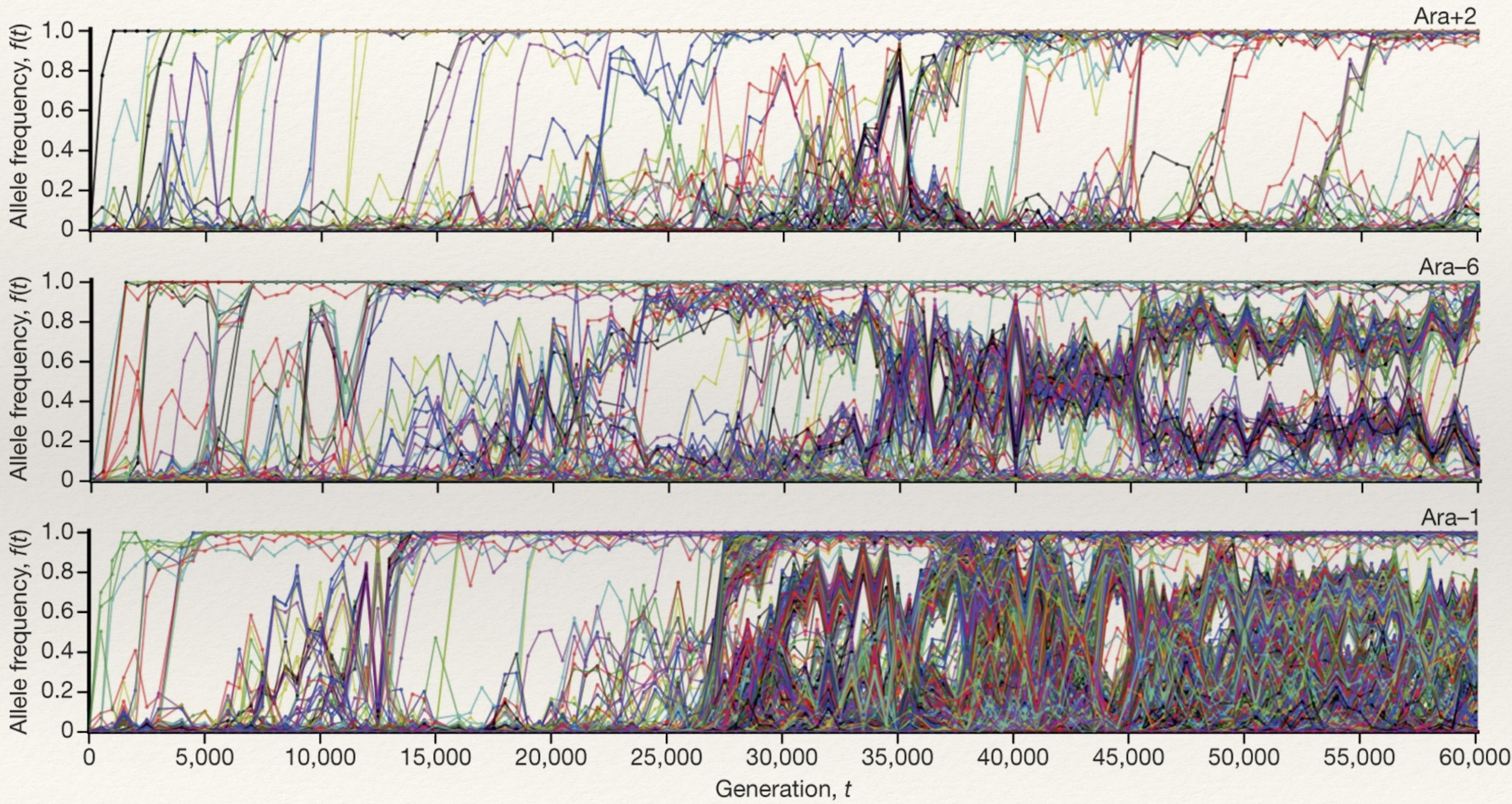
24 F



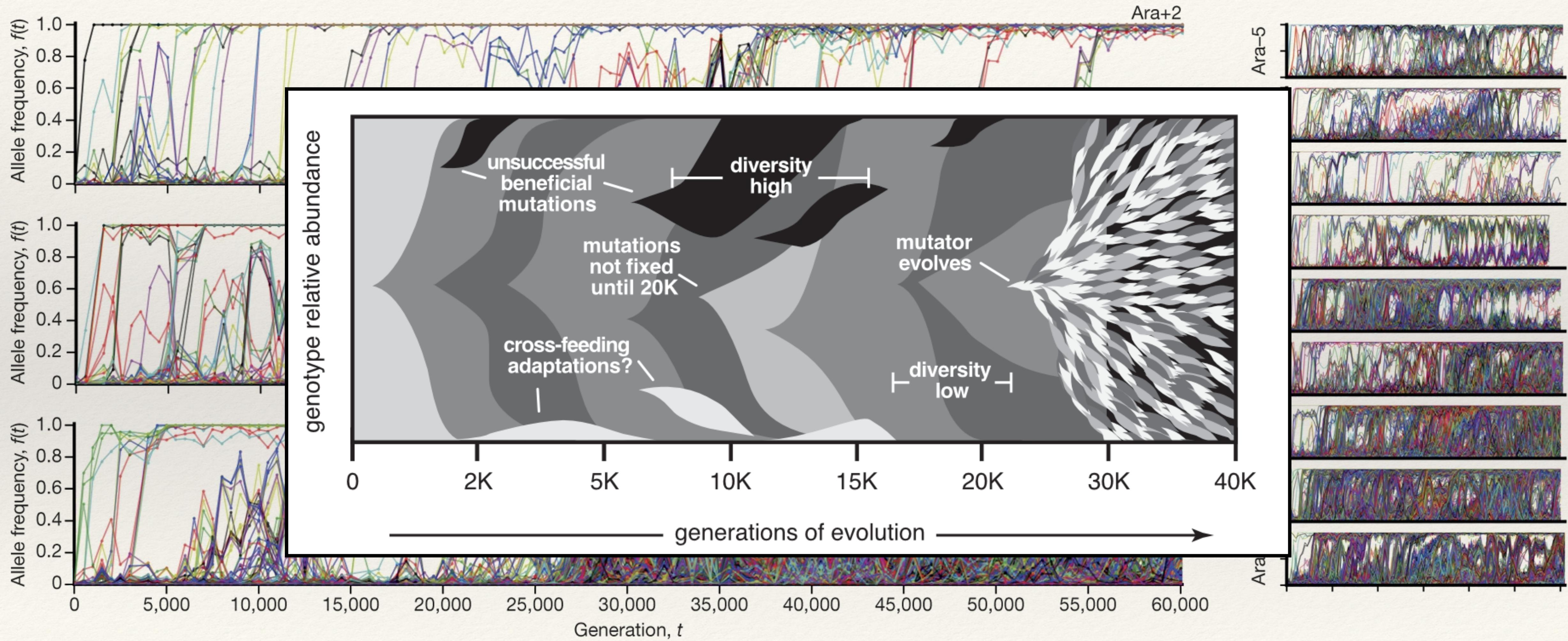
000



DINÂMICA DE SUBSTITUIÇÕES NO LTEE



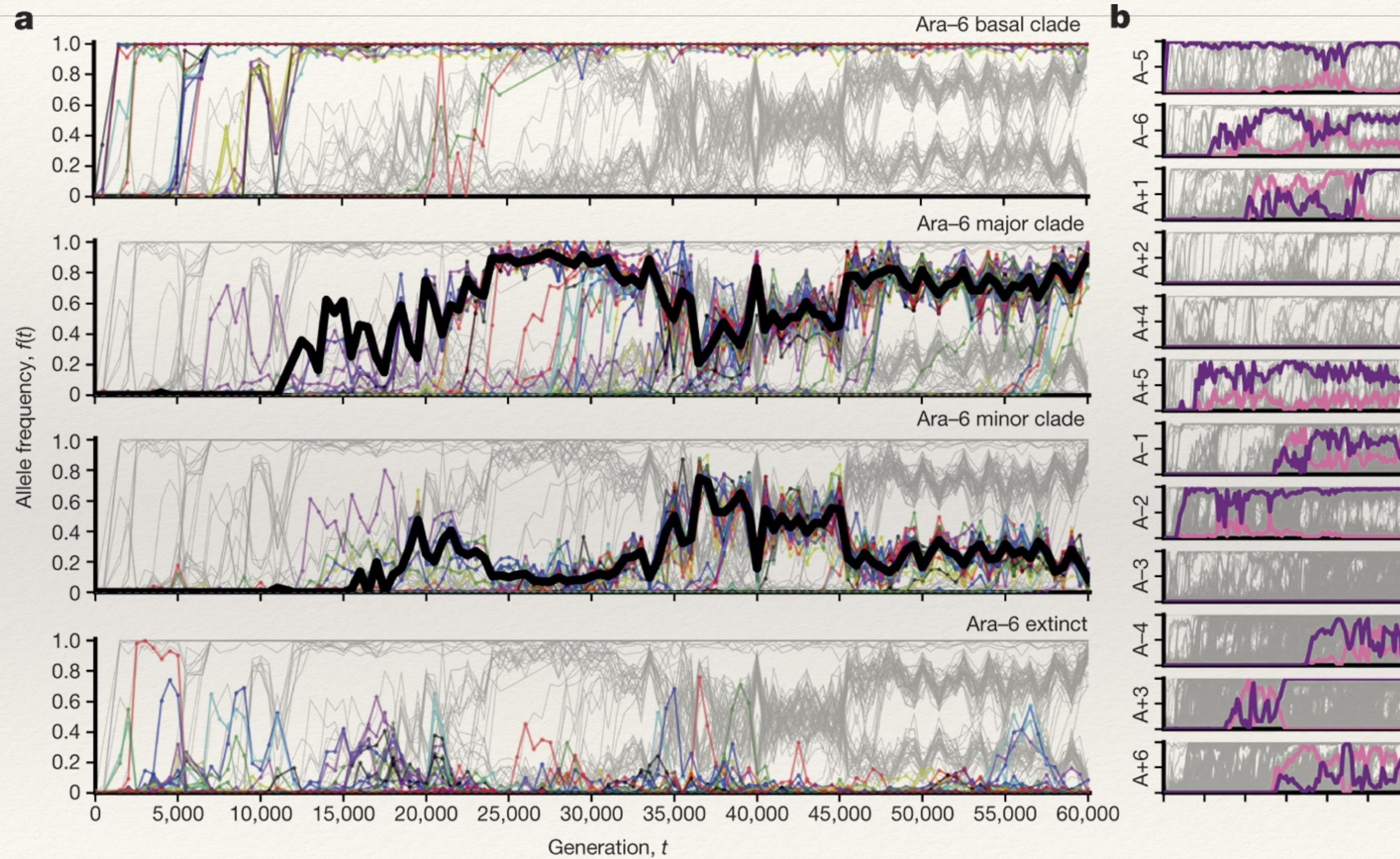
DINÂMICA DE SUBSTITUIÇÕES NO LTEE



Barrick, J. E. & Lenski, R. E. Genome-wide mutational diversity in an evolving population of *Escherichia coli*. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **74**, 119–129 (2009)

Good, B. H., McDonald, M. J., Barrick, J. E., Lenski, R. E. & Desai, M. M. The dynamics of molecular evolution over 60,000 generations. *Nature* (2017) doi:10.1038/nature24287

COEXISTÊNCIA DE SUBSTITUIÇÕES NO LTEE



Barrick, J. E. & Lenski, R. E. Genome-wide mutational diversity in an evolving population of *Escherichia coli*. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **74**, 119–129 (2009)

Good, B. H., McDonald, M. J., Barrick, J. E., Lenski, R. E. & Desai, M. M. The dynamics of molecular evolution over 60,000 generations. *Nature* (2017) doi:10.1038/nature24287

O EMARANHADO É INESCAPÁVEL

News & Views | Published: 18 October 2017

Molecular evolution

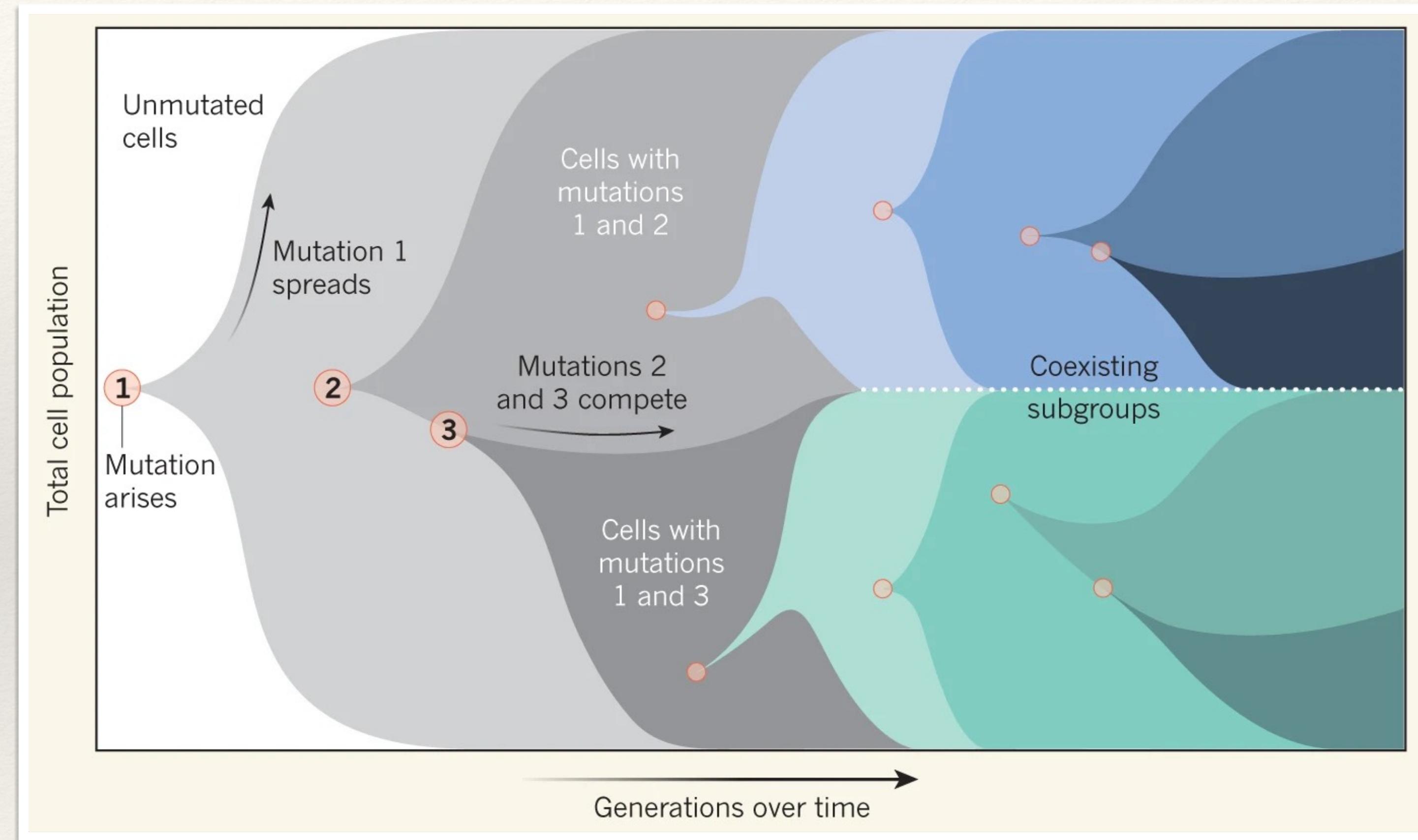
No escape from the tangled bank

[Joshua B. Plotkin](#)✉

[Nature](#) 551, 42–43 (2017) | [Cite this article](#)

10k Accesses | 21 Citations | 236 Altmetric | [Metrics](#)

Ecological interactions emerge spontaneously in an experimental study of bacterial populations cultured for 60,000 generations, and sustain rapid evolution by natural selection. See Letter p.45



RESUMO PROPRIEDADES EMERGENTES

- Sistemas biológicos apresentam padrões emergentes em todos os nível de organização
- Esses padrões são fruto de algum processo de interação entre as partes do sistema em um nível hierárquico inferior
- As interações levam ao aparecimento de propriedades que não estão presentes nos componentes individuais
- Cada nível hierárquico tem suas próprias dinâmicas

PROPRIEDADES DOS SISTEMAS BIOLÓGICOS COMPLEXOS

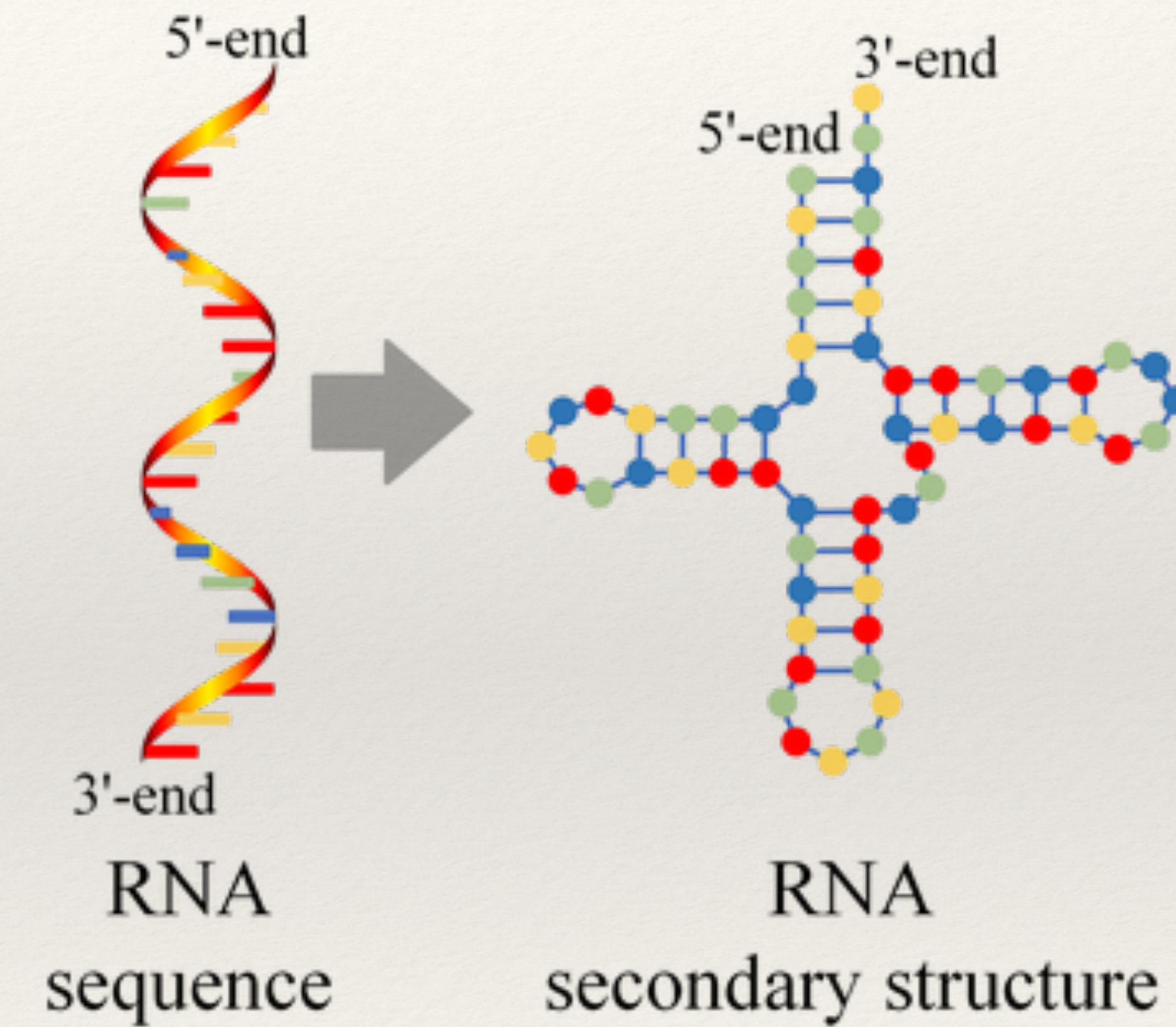
MODULARIDADE E ROBUSTEZ

- Padrão de organização no qual os elementos de um sistemas estão organizados em grupos, chamados **módulos**, tal que elementos dentro de um modulo são mais associados entre si do que com outros módulos
- A modularidade permite um certa independência entre partes associadas do sistema



MODULARIDADE E ROBUSTEZ

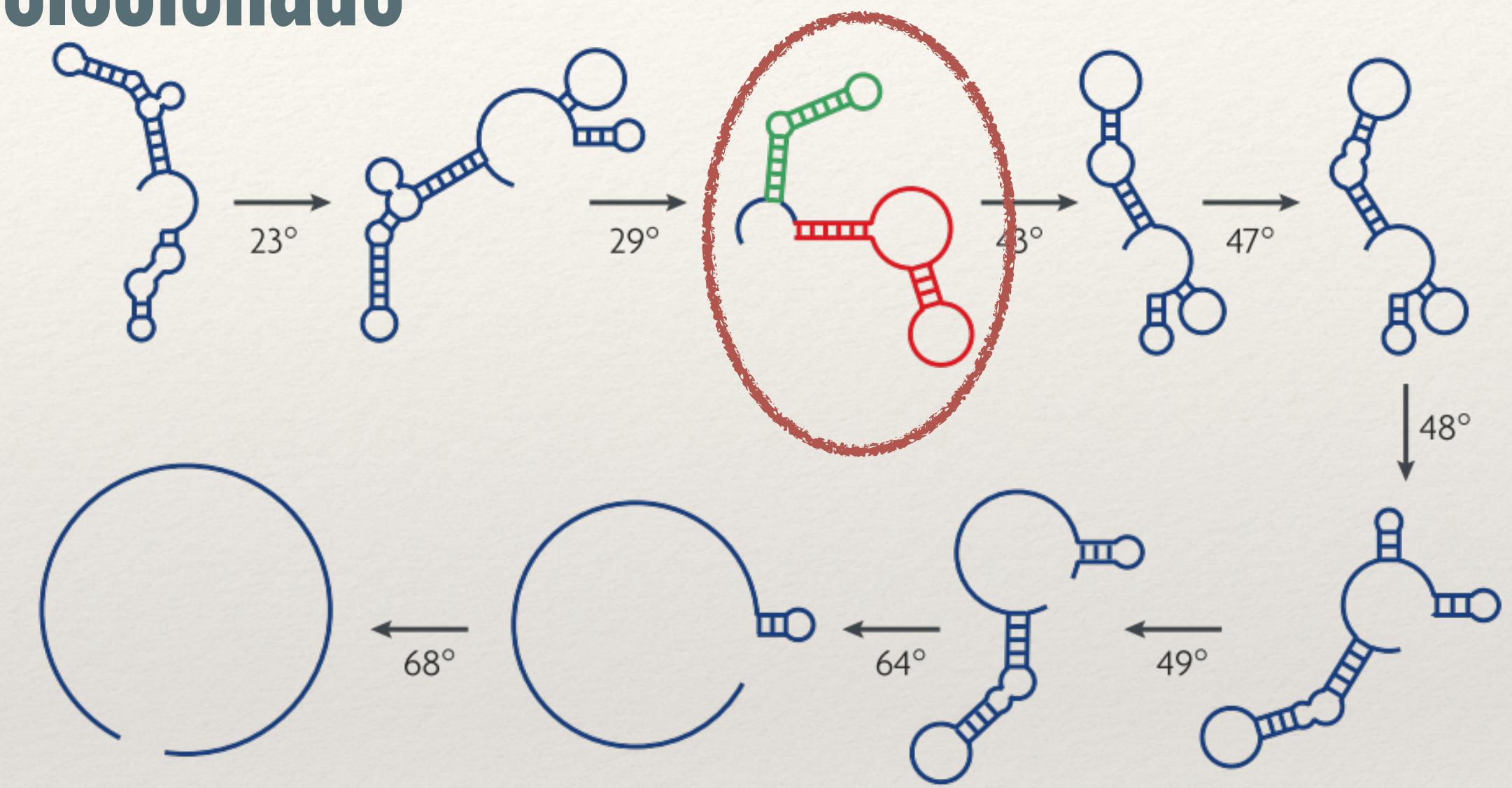
- Modularidade parece ser uma propriedade geral de sistemas biológicos, e aparece mesmo em sistemas evolutivos muito simples
- Mesmo moléculas de RNA com sequencias selecionadas para assumir uma estrutura secundaria de forma consistente apresentam comportamento modular



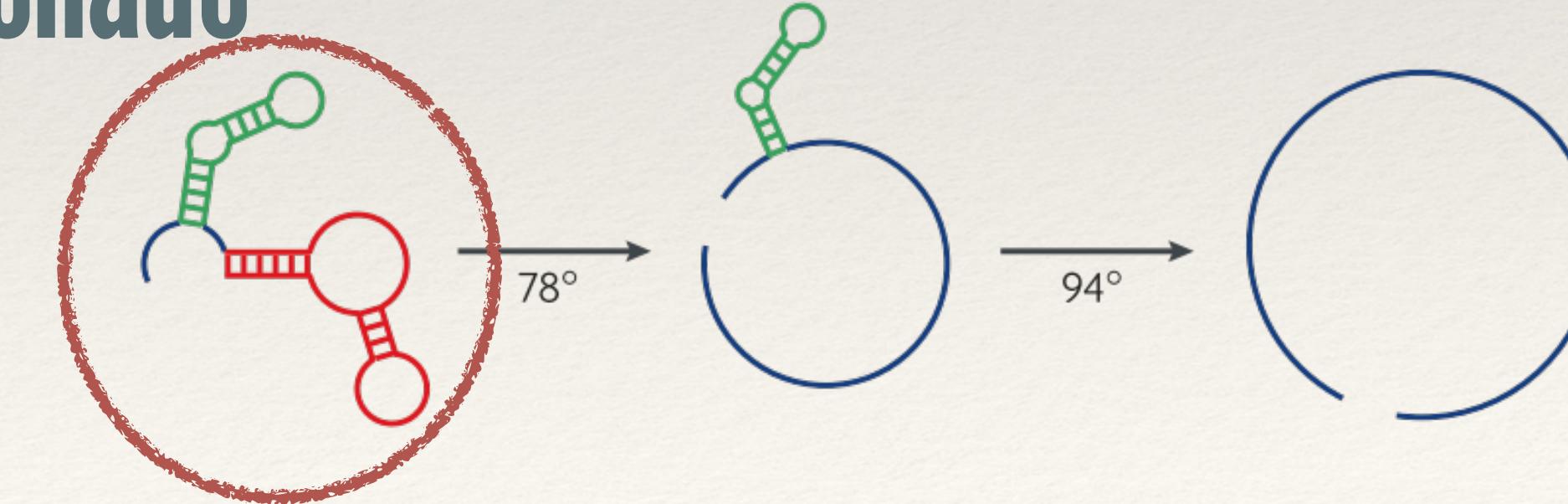
MODULARIDADE E ROBUSTEZ

- Modularidade parece ser uma propriedade geral de sistemas biológicos, e aparece mesmo em sistemas evolutivos muito simples
- Mesmo moléculas de RNA com sequencias selecionadas para assumir uma estrutura secundaria de forma consistente apresentam comportamento modular

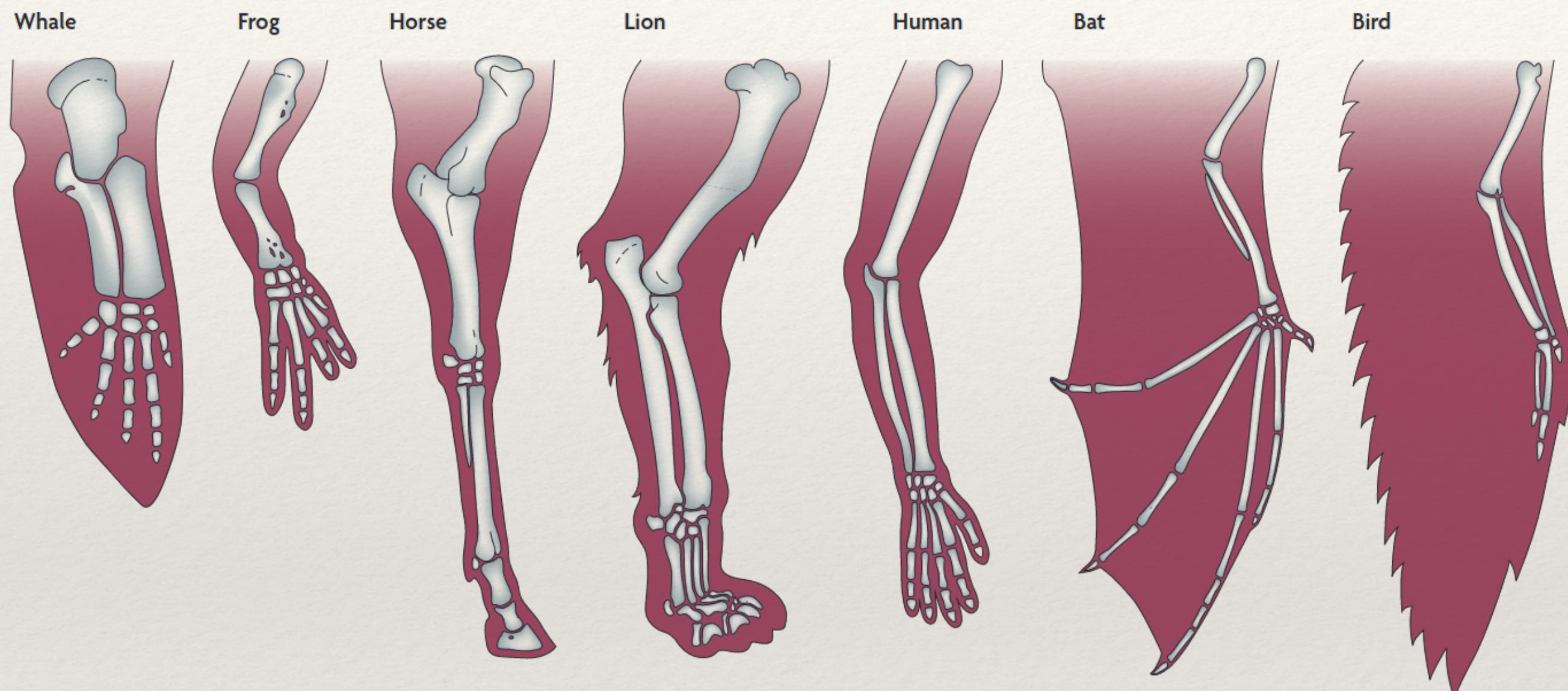
Não selecionado



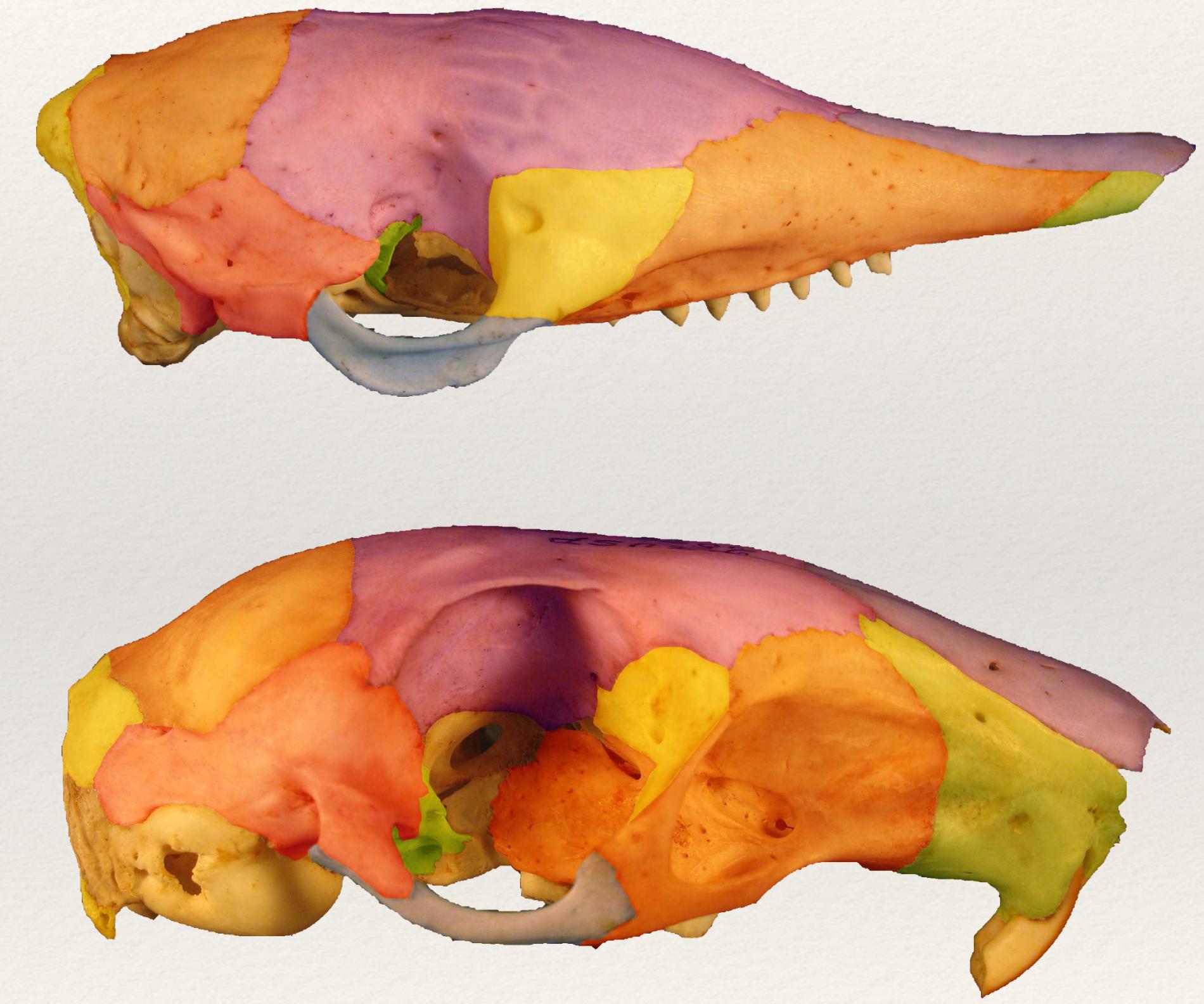
Selecionado



CARACTERES MORFOLÓGICOS COMO MÓDULOS



É a independência relativa desses caracteres
que permite que a evolução aconteça!

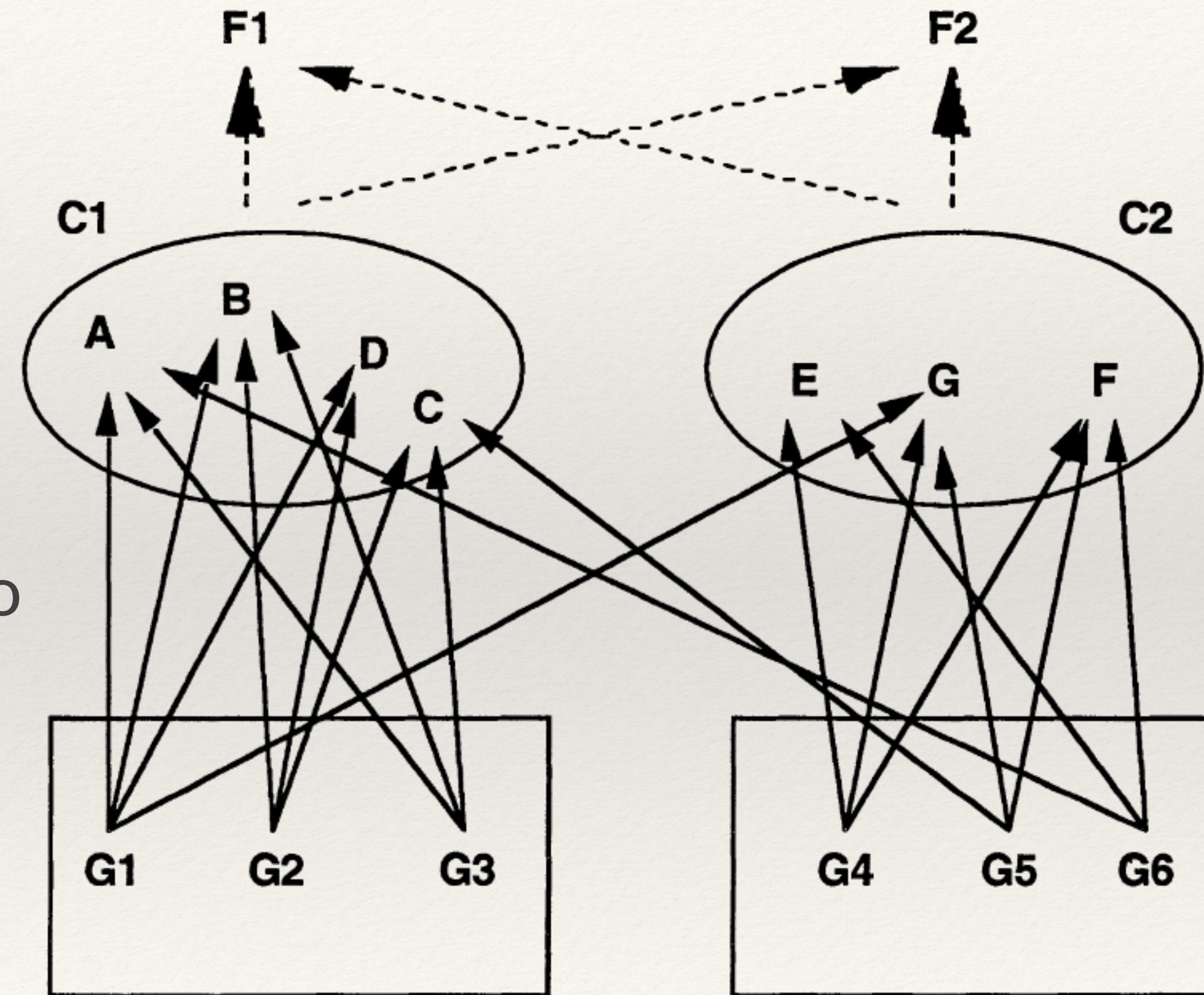


Lewontin, R. C. *Adaptation*. *Scientific American* 293, 156–169 (1979)

Wagner, G. P. *The developmental genetics of homology*. *Nat. Rev. Genet.* 8, 473–479 (2007)

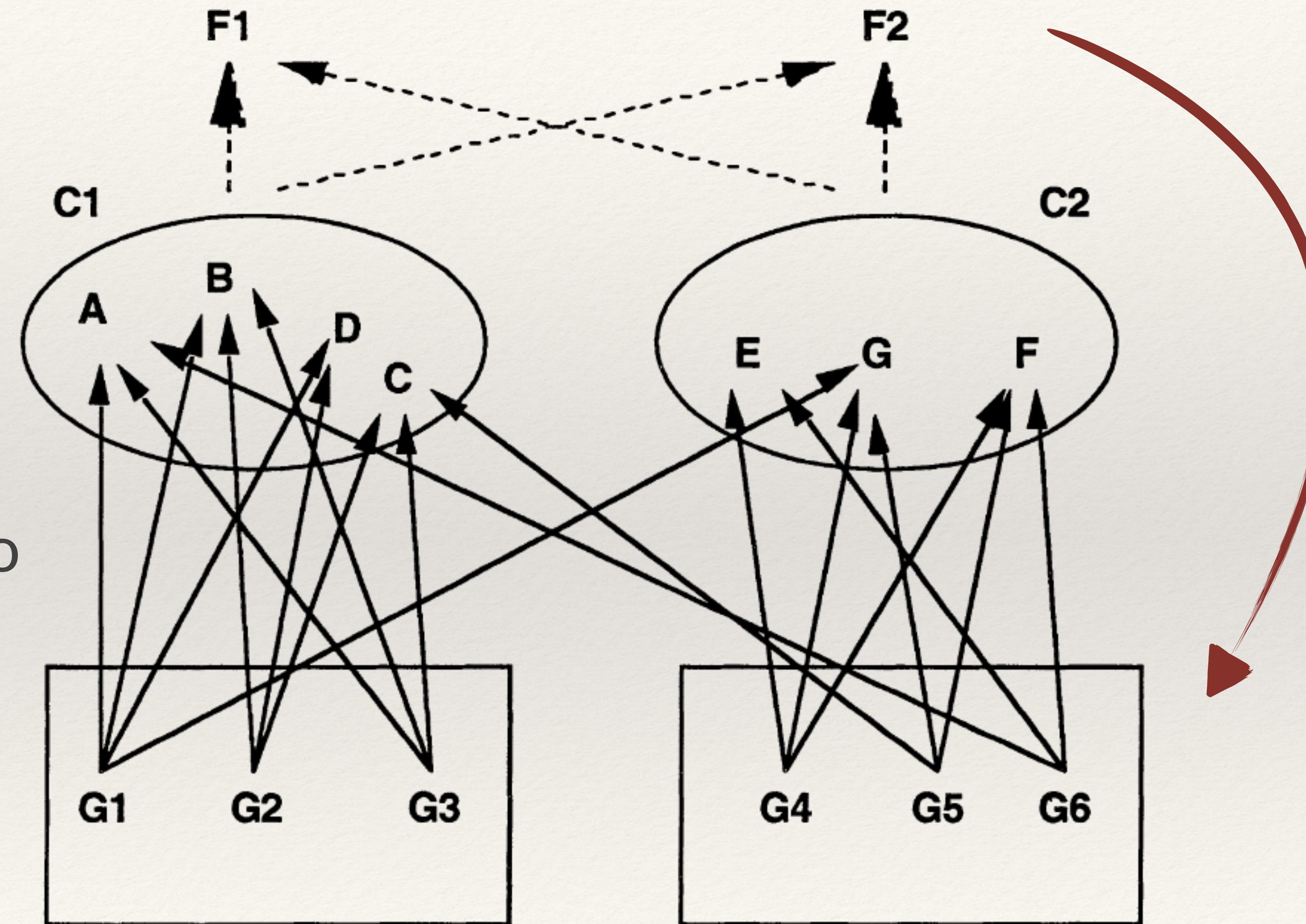
MODULARIDADE FENOTÍPICA

Função
Fenótipo
Desenvolvimento
Genes

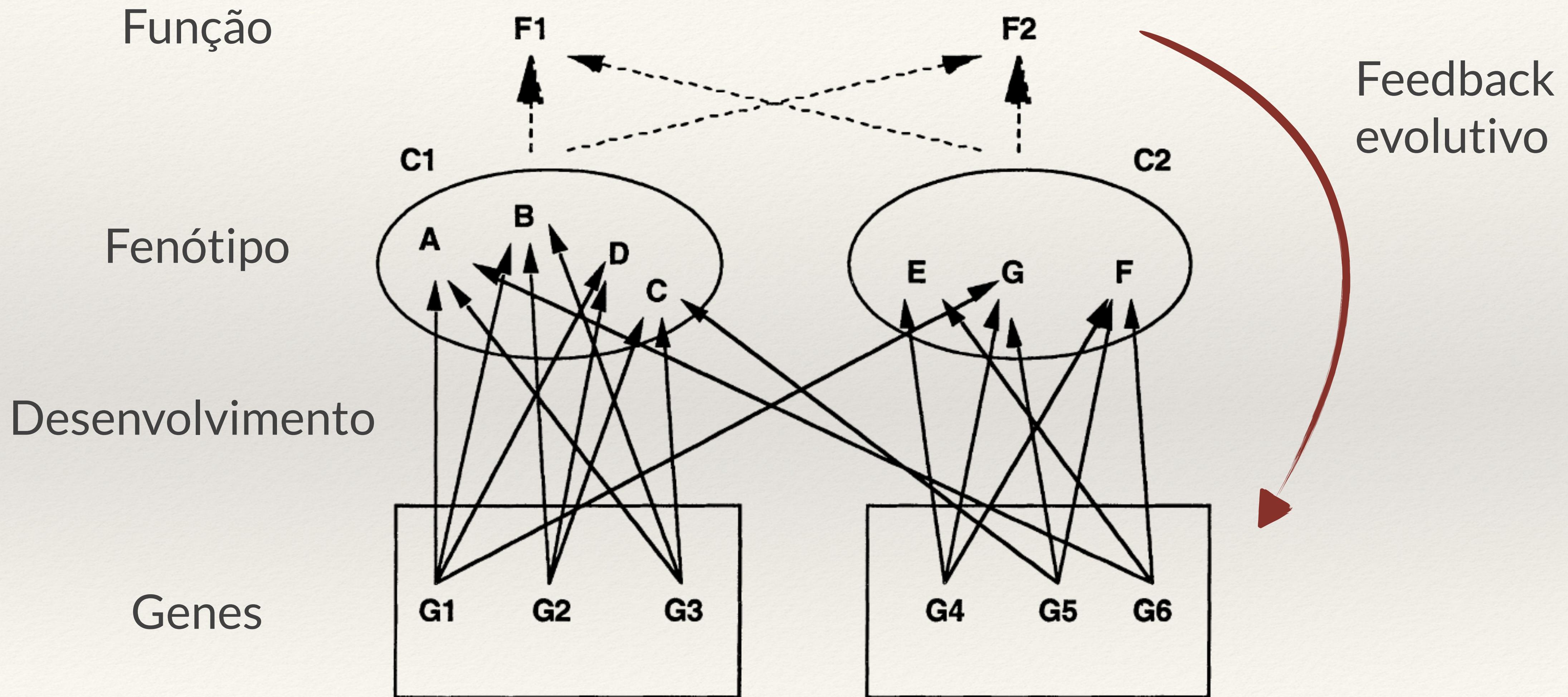


MODULARIDADE FENOTÍPICA

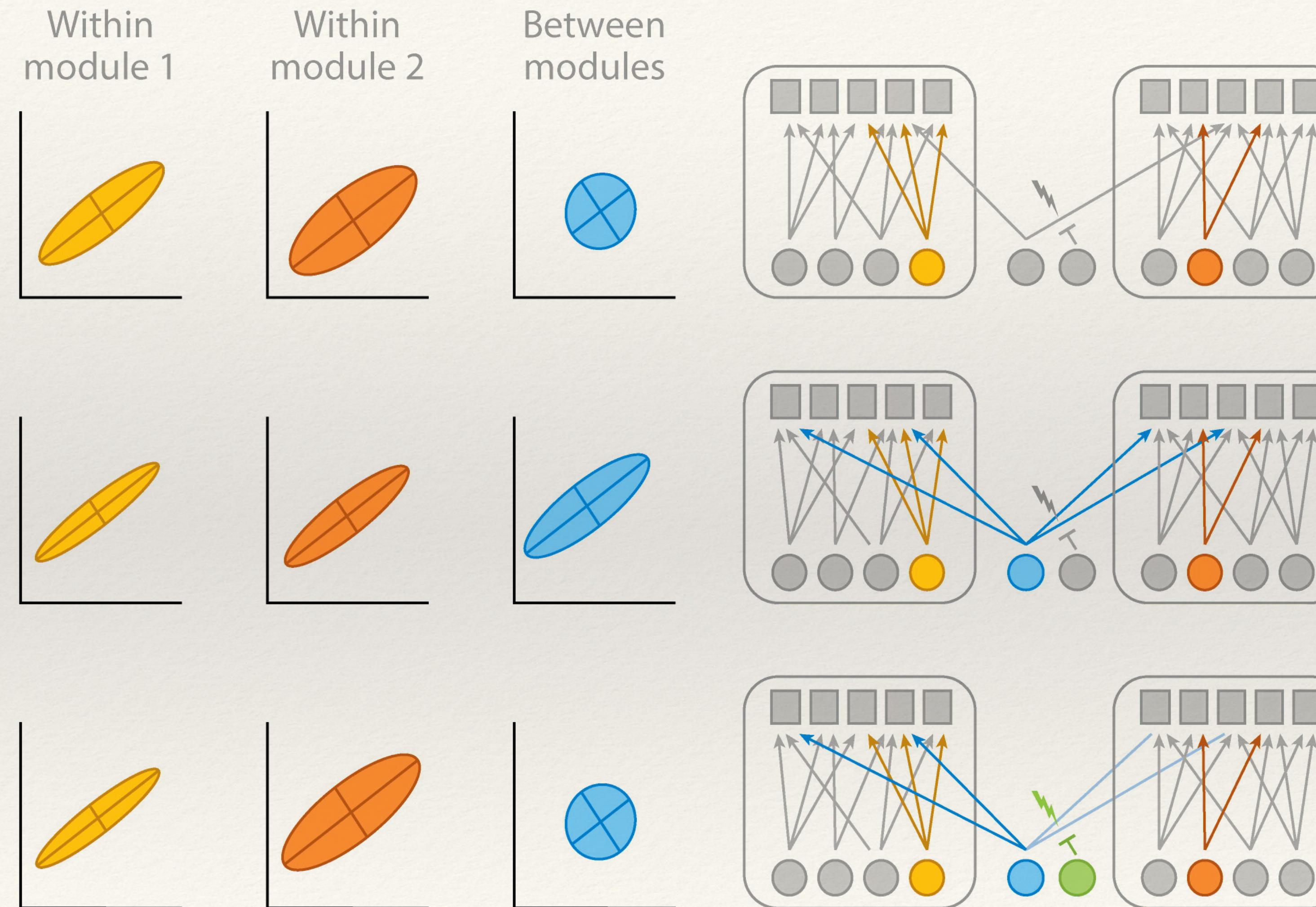
Função
Fenótipo
Desenvolvimento
Genes



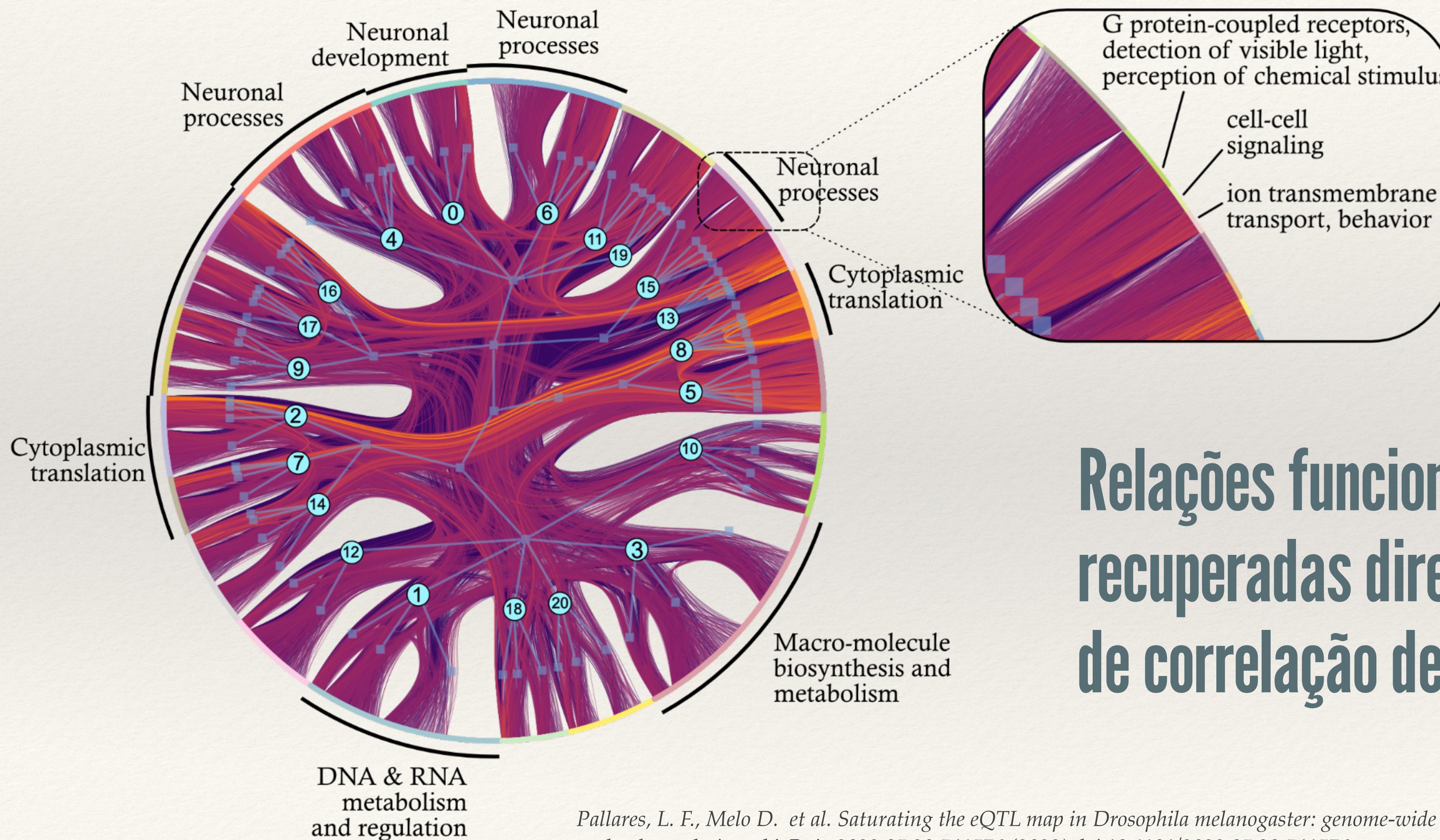
MODULARIDADE FENOTÍPICA



MODULARIDADE E COVARIACÃO



MODULARIDADE EM REDES DE COEXPRESSÃO



Relações funcionais podem ser recuperadas diretamente do padrão de correlação de expressão gênica

MENSAGENS CHAVE

- Sistemas complexos são “vítreos”, eles dependentes da sua história
- Em sistemas biológicos, a complexidade aparece do padrão de interação entre as unidades do sistema
- Dessas interações surgem comportamentos emergentes
- Comportamentos emergentes tem suas próprias regras, exigindo uma descrição no nível de organização apropriado
- Em sistemas biológicos, observamos propriedades decorrentes do processo evolutivo, como modularidade e robustez