

# PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DE SISTEMAS BIOLÓGICOS COMPLEXOS

Diogo Melo

---

# PLANO DE AULA

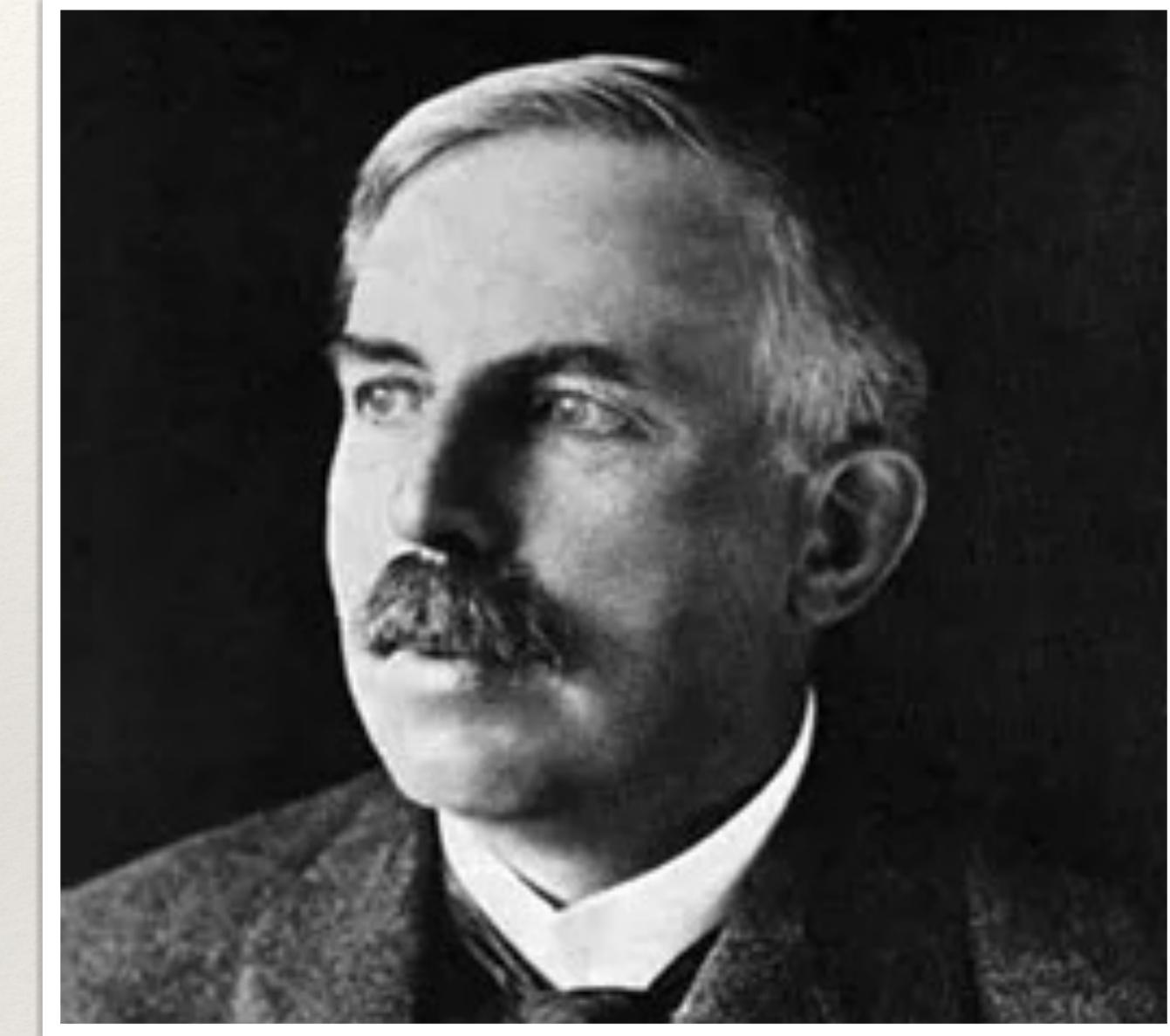
---

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

# FÍSICA E COLEÇÃO DE SELOS

"All science is either physics  
or stamp collection."

"Toda ciência é física ou  
coleção de selos."

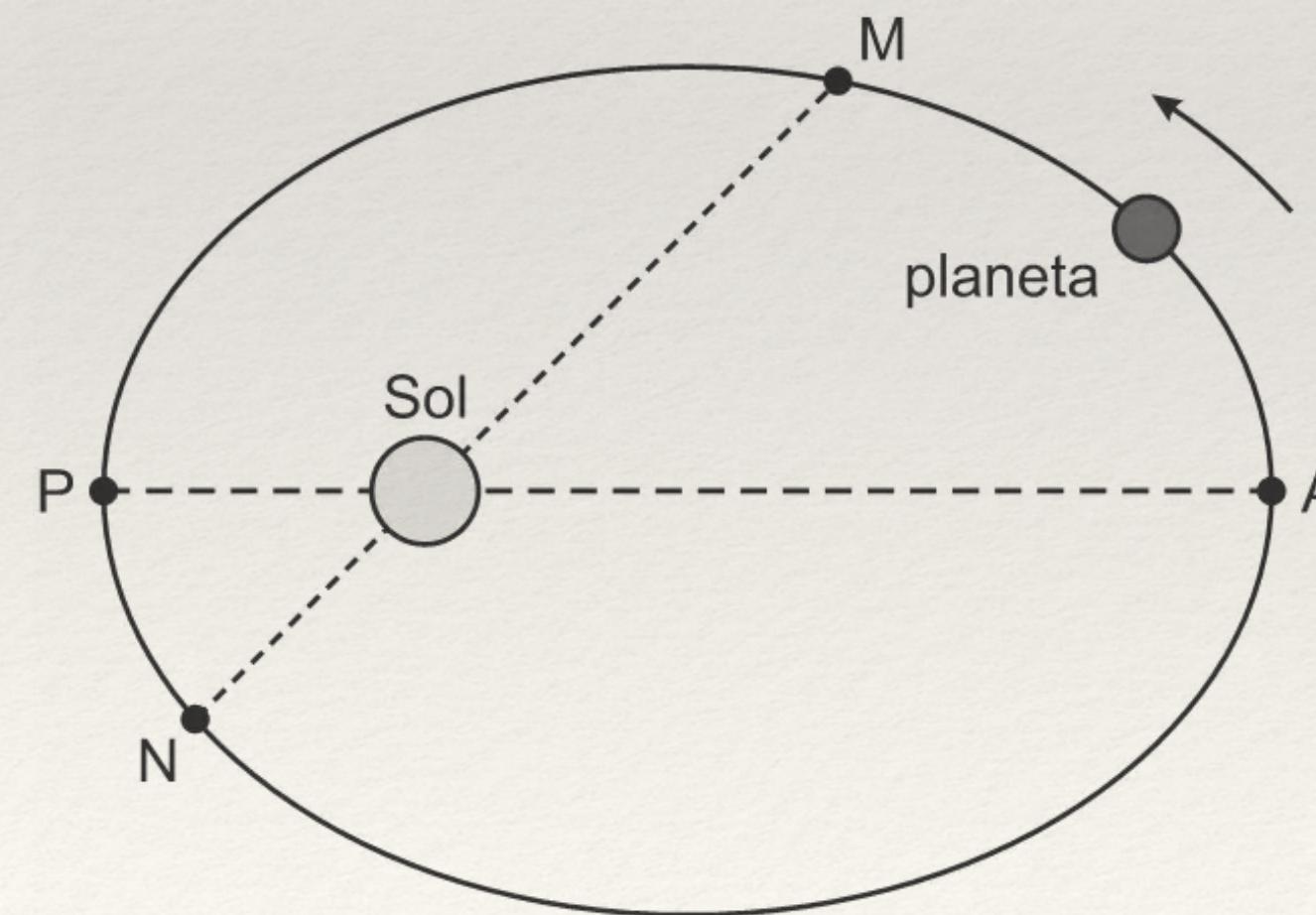


*Ernest Rutherford (1871 - 1937)  
Um dos fundadores da física nuclear*

# REGRAS SIMPLES E HISTORICIDADE

## Física

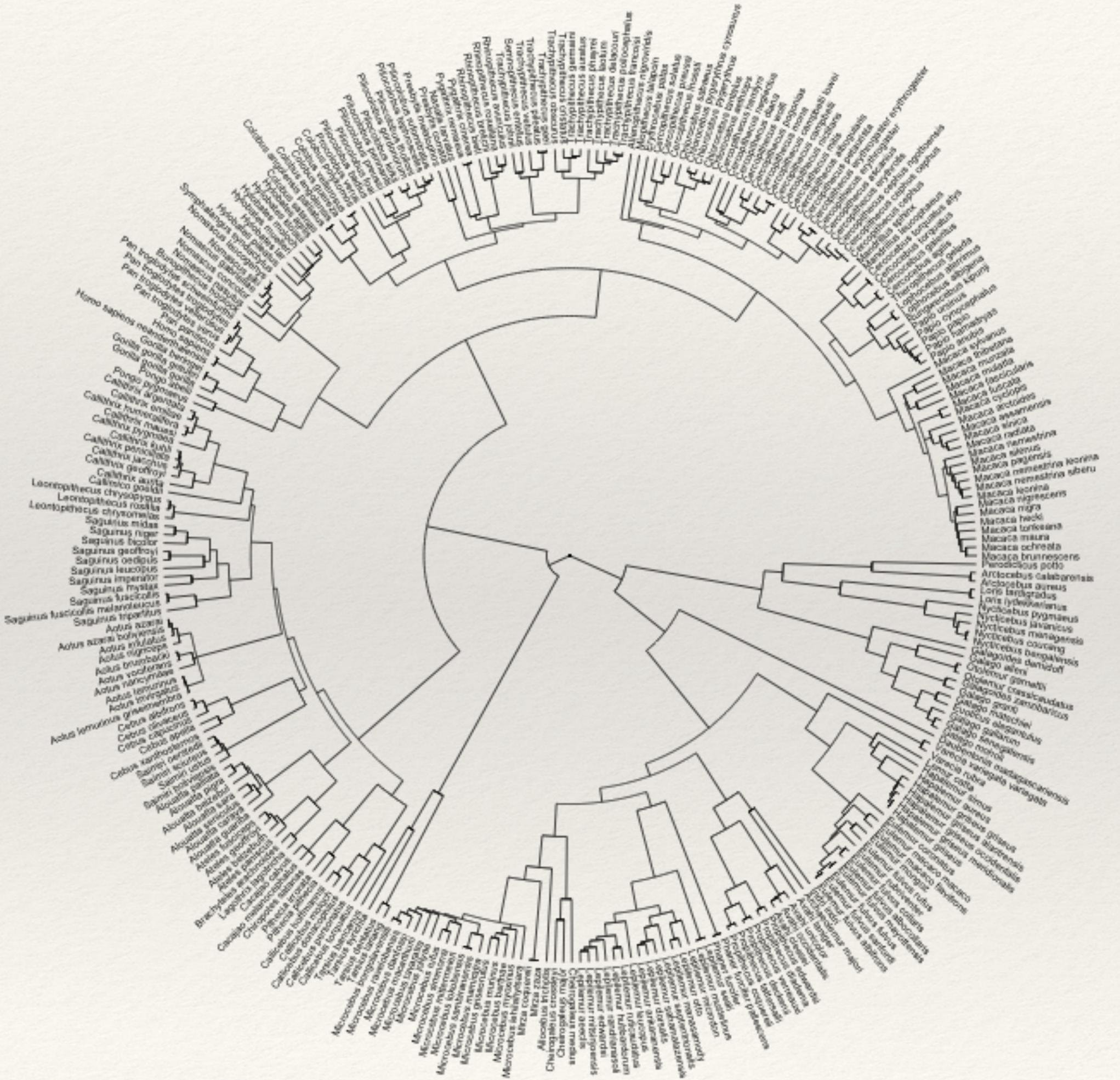
- Leis universais
- Comportamentos que não dependem da história do sistema



## Ciências históricas

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

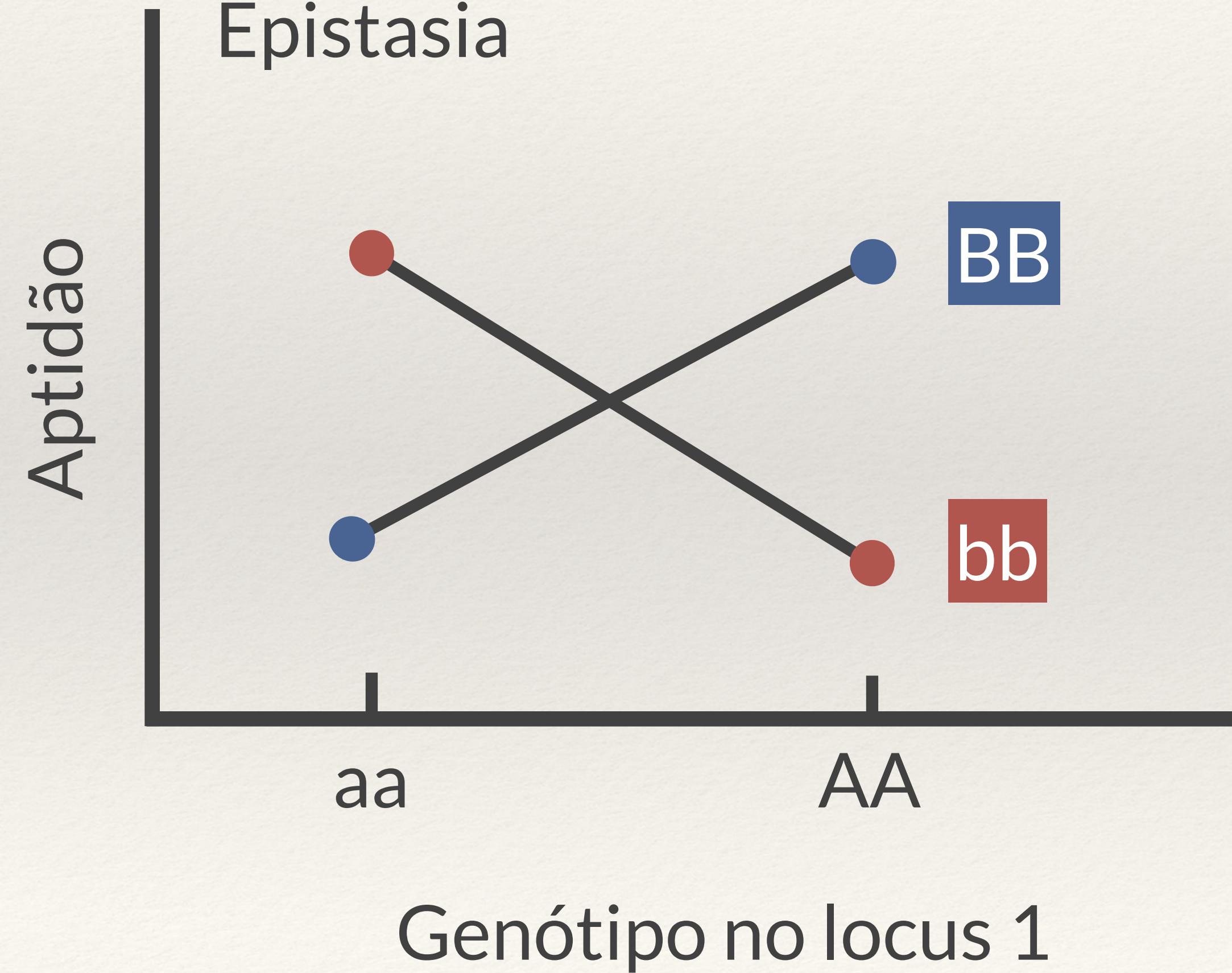
# A BIOLOGIA COMO CIÊNCIA HISTÓRICA



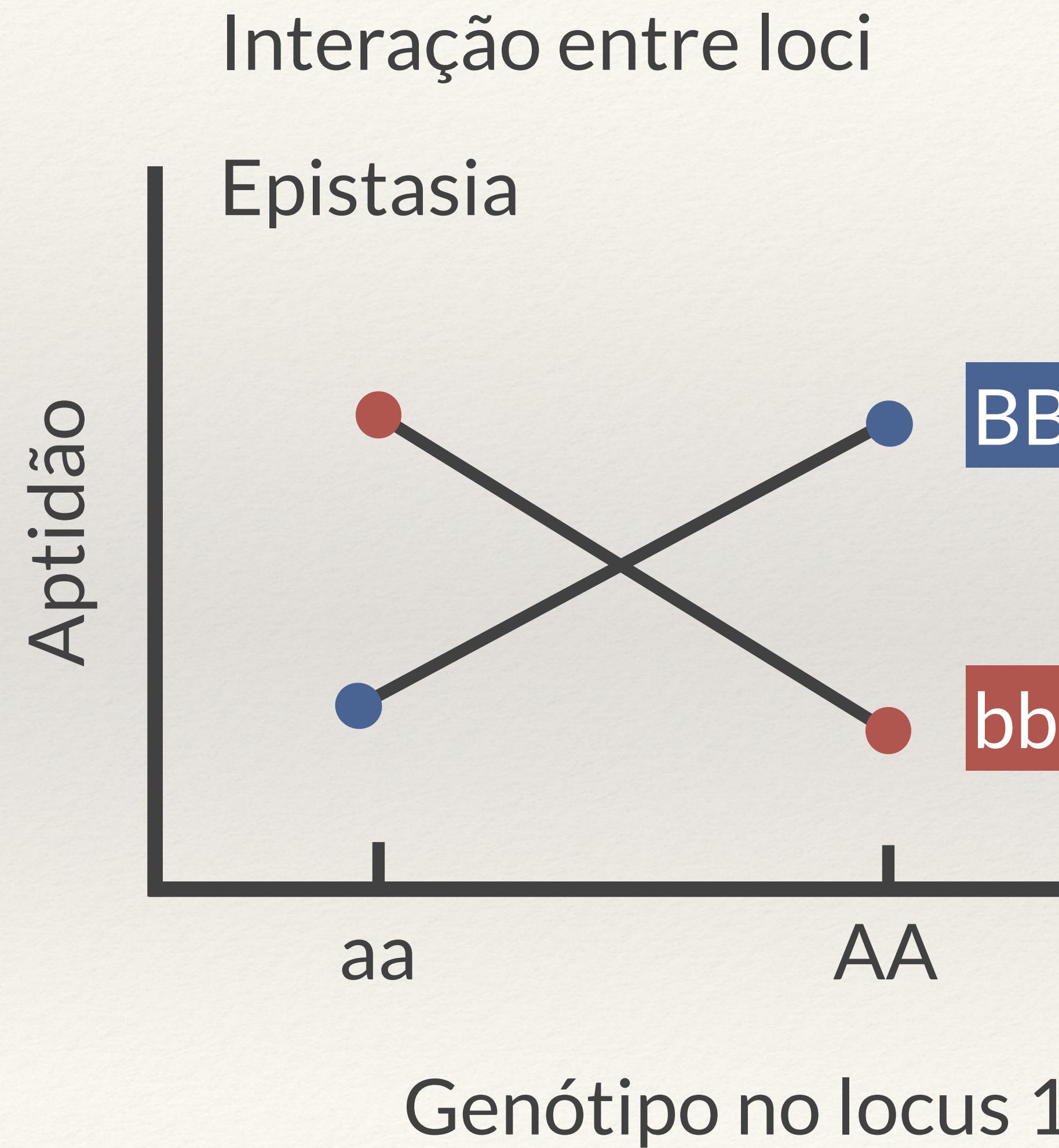
# MESMO A MICROEVOLUÇÃO É HISTÓRICA

Interação entre loci

Epistasia



# MESMO A MICROEVOLUÇÃO É HISTÓRICA

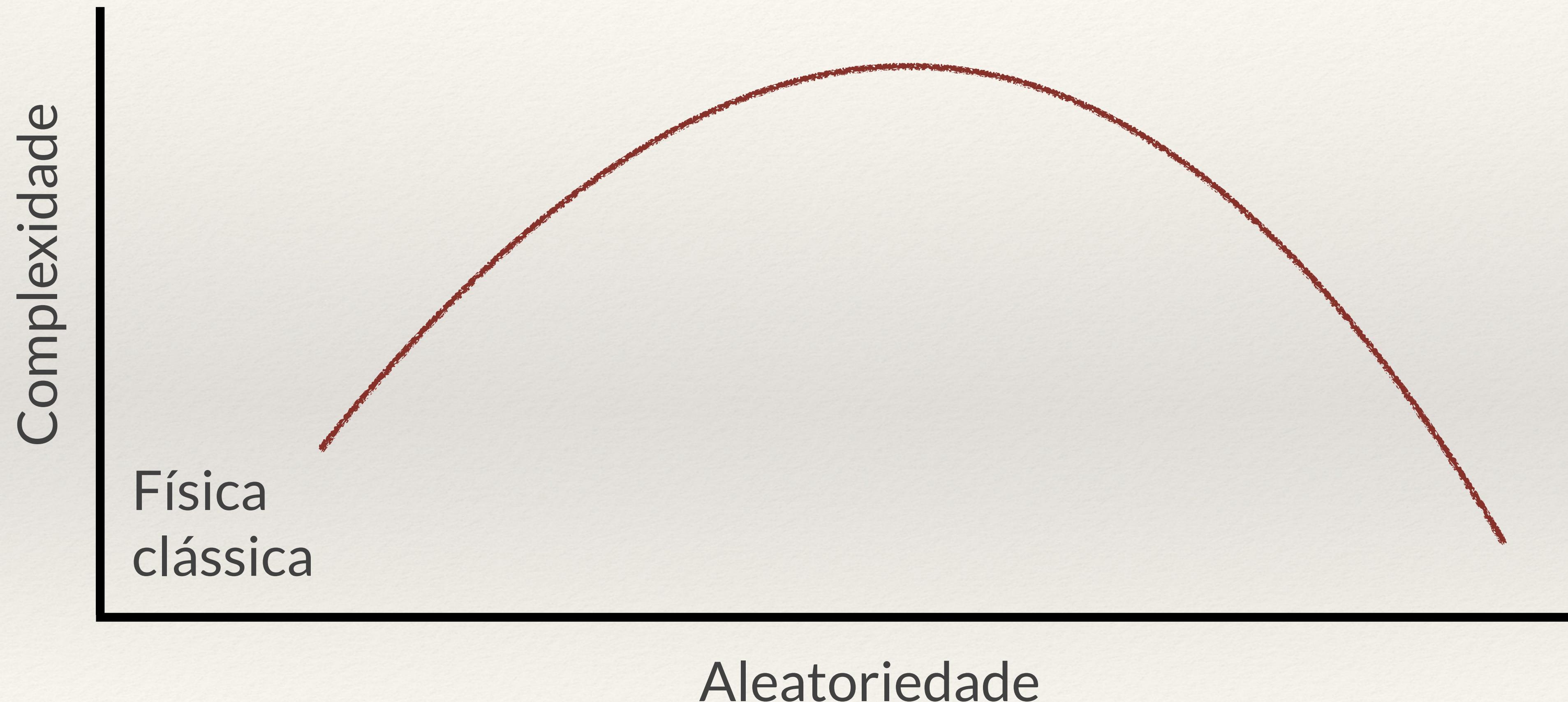


Se o BB é mais frequente  
“A” se fixa

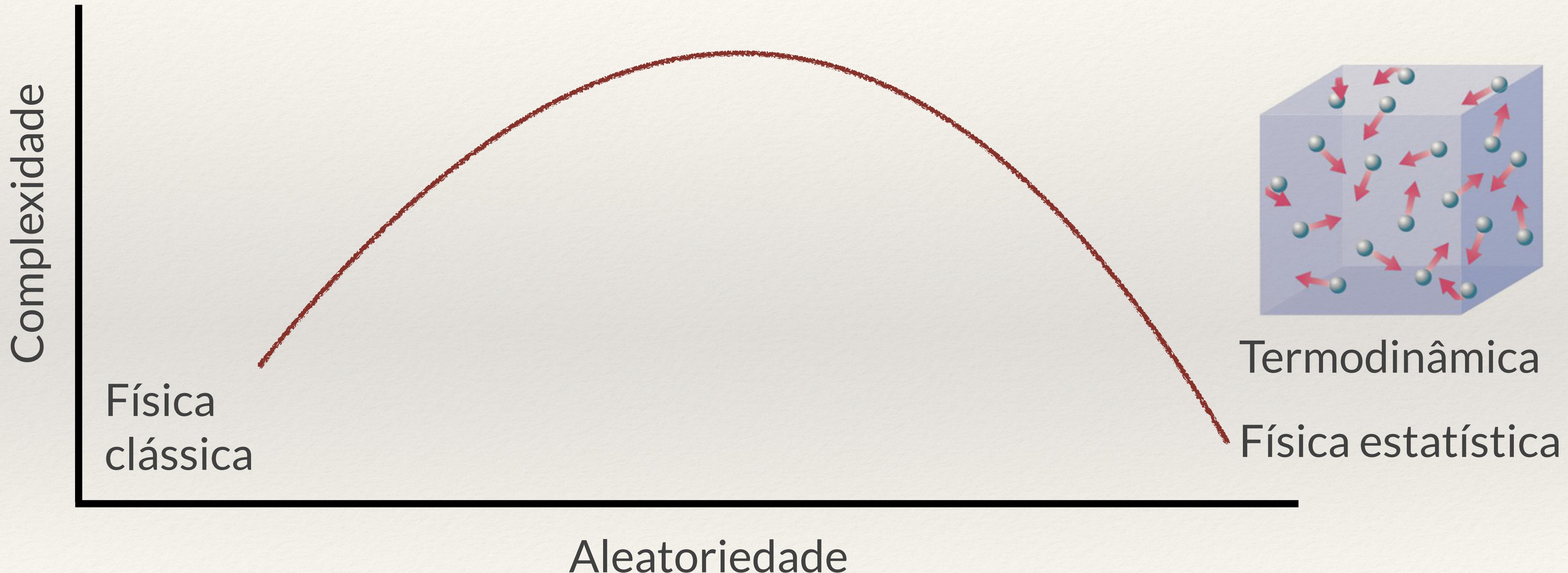
Se o bb é mais frequente  
“a” se fixa

**QUAIS SISTEMAS SÃO HISTÓRICOS?**

# ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE



# ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE



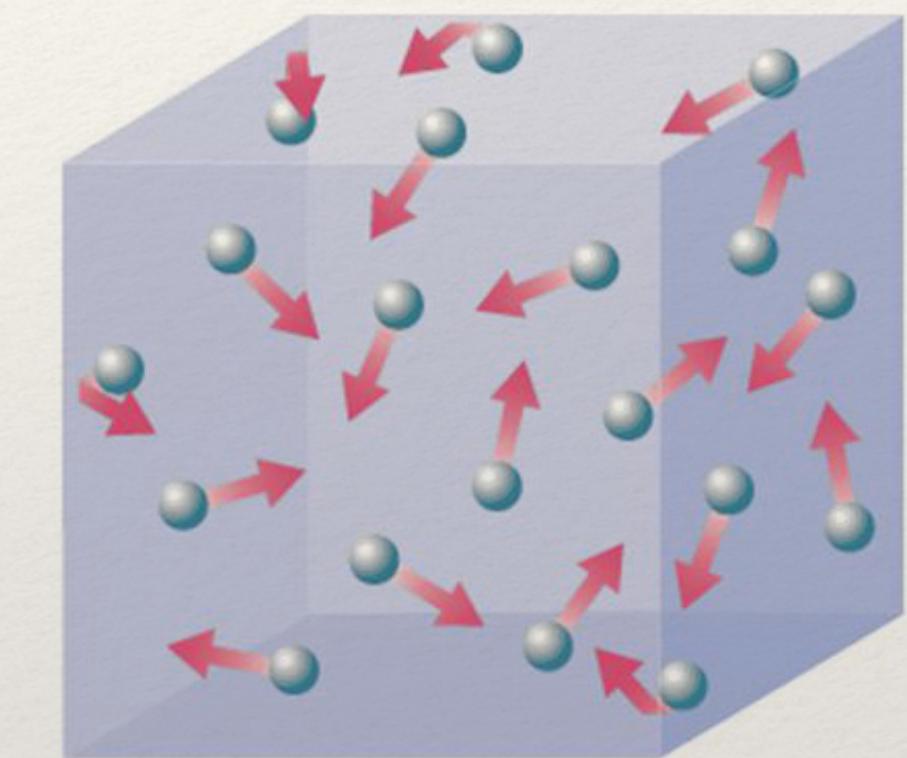
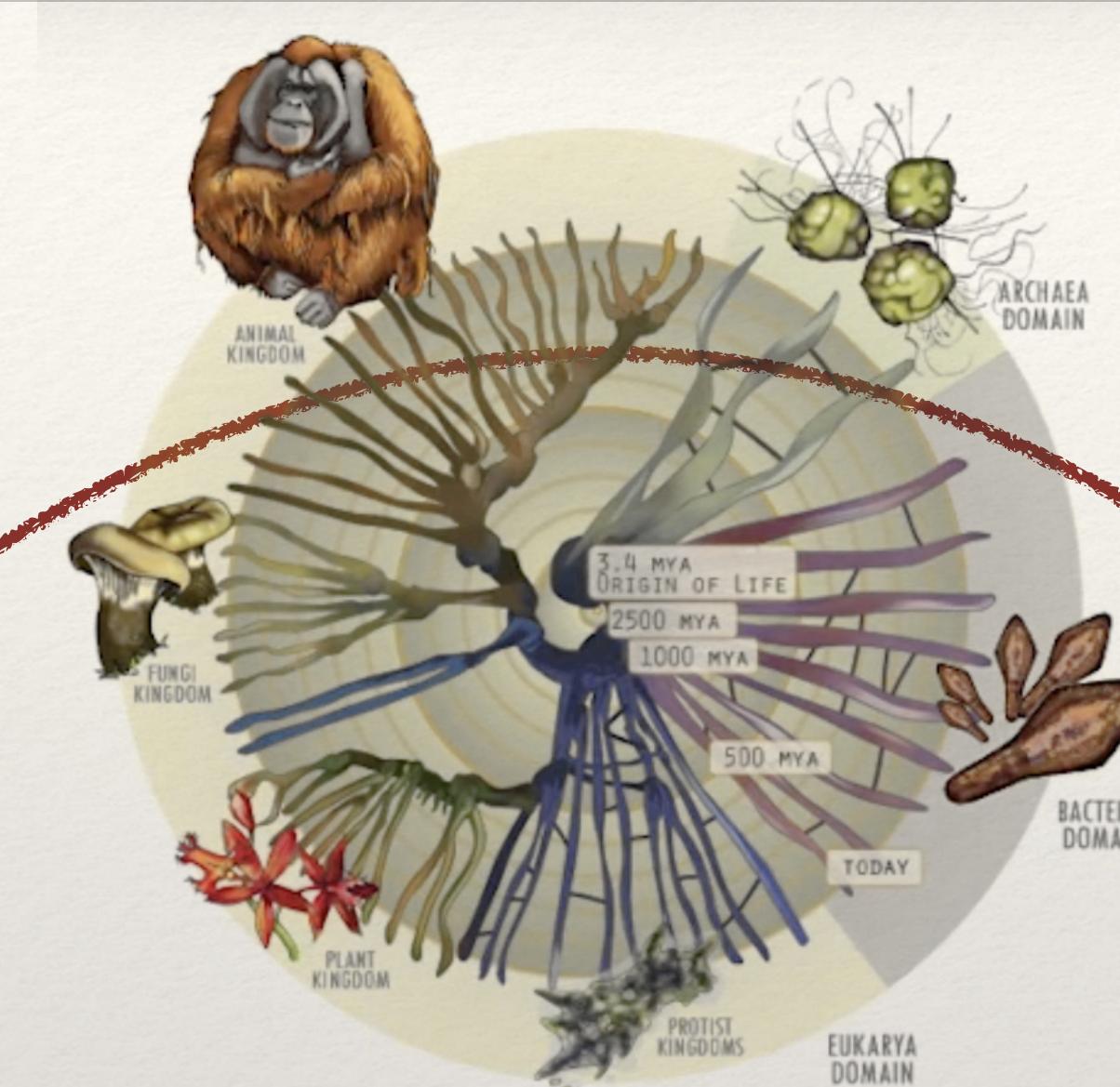
# ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE

Complexidade

Física  
clássica

Sistemas complexos

Aleatoriedade



Termodinâmica  
Física estatística

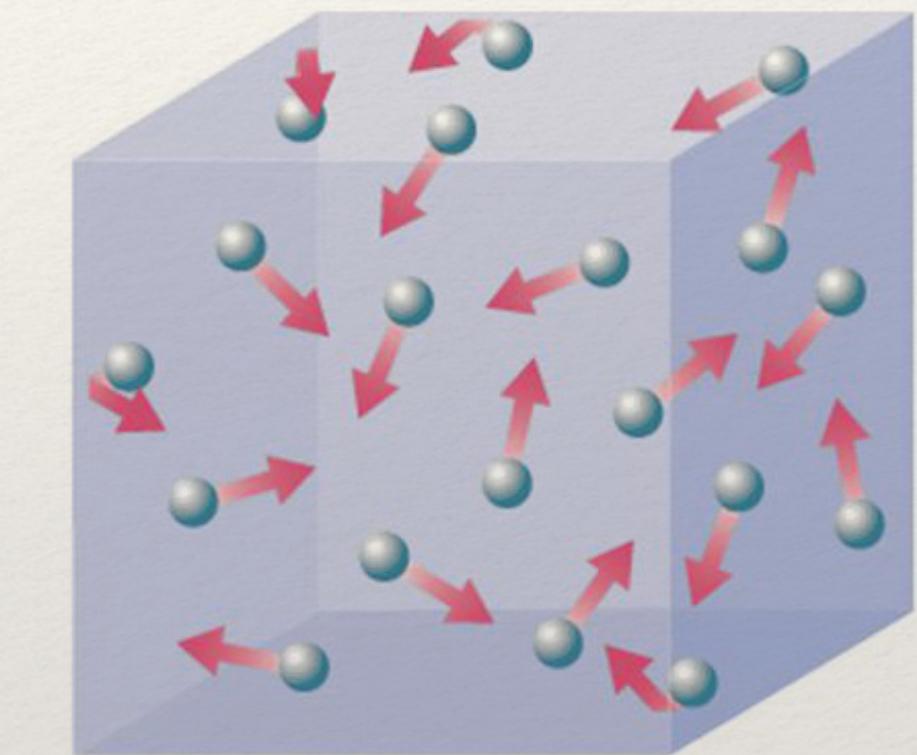
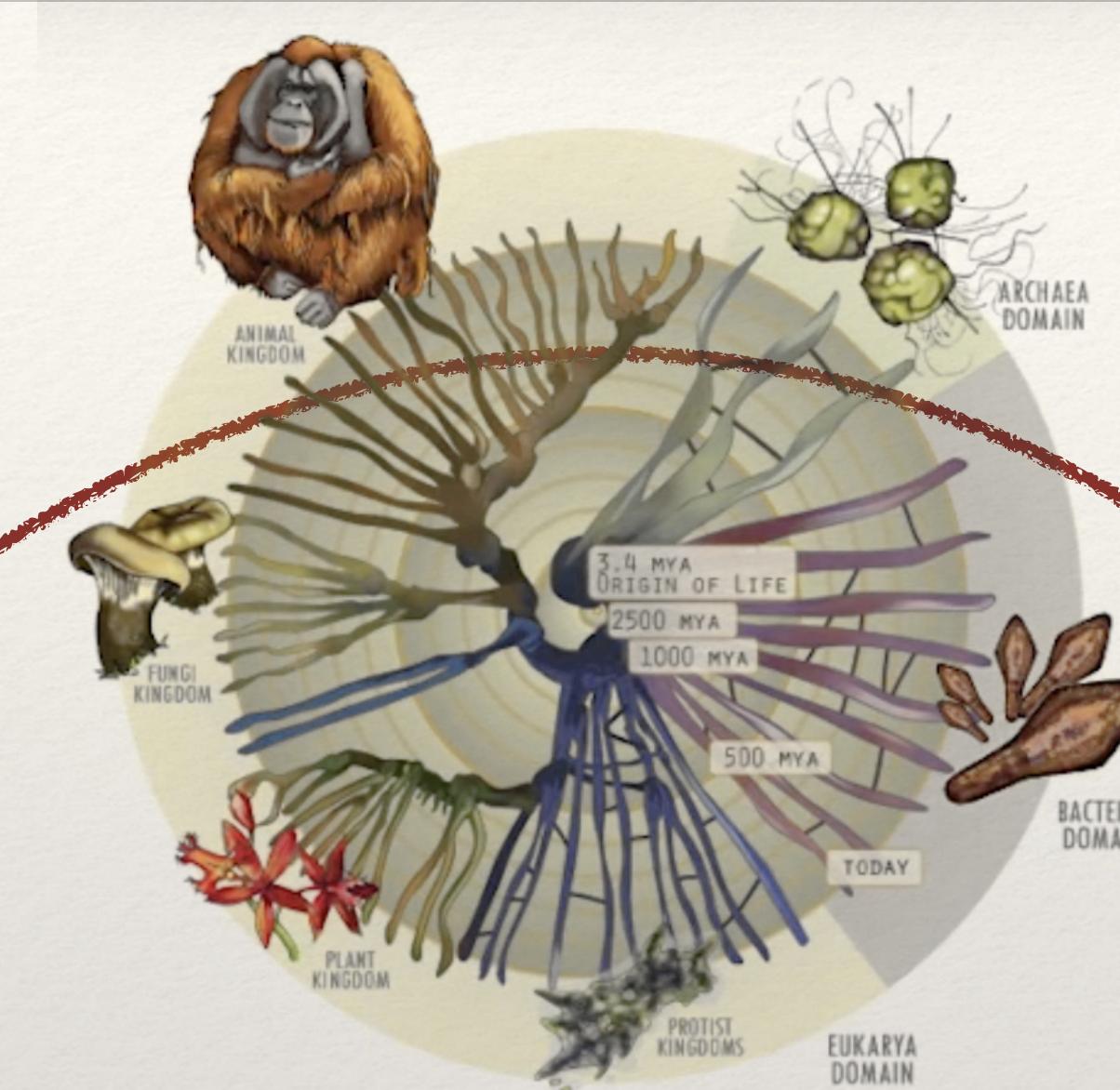
# ALEATORIEDADE E COMPLEXIDADE

Complexidade

Física  
clássica

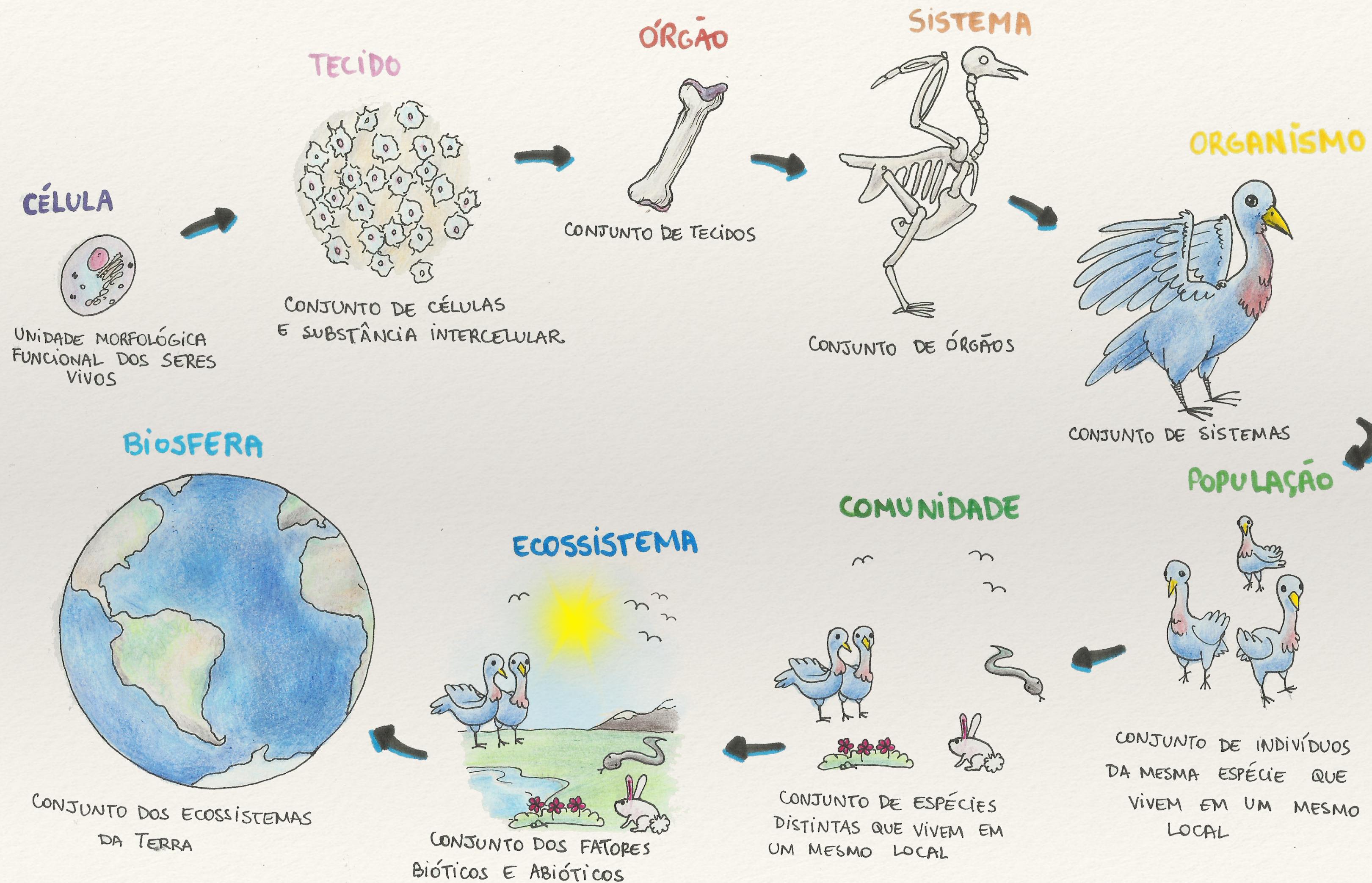
Sistemas complexos  
Sistemas “vítreos”

Aleatoriedade

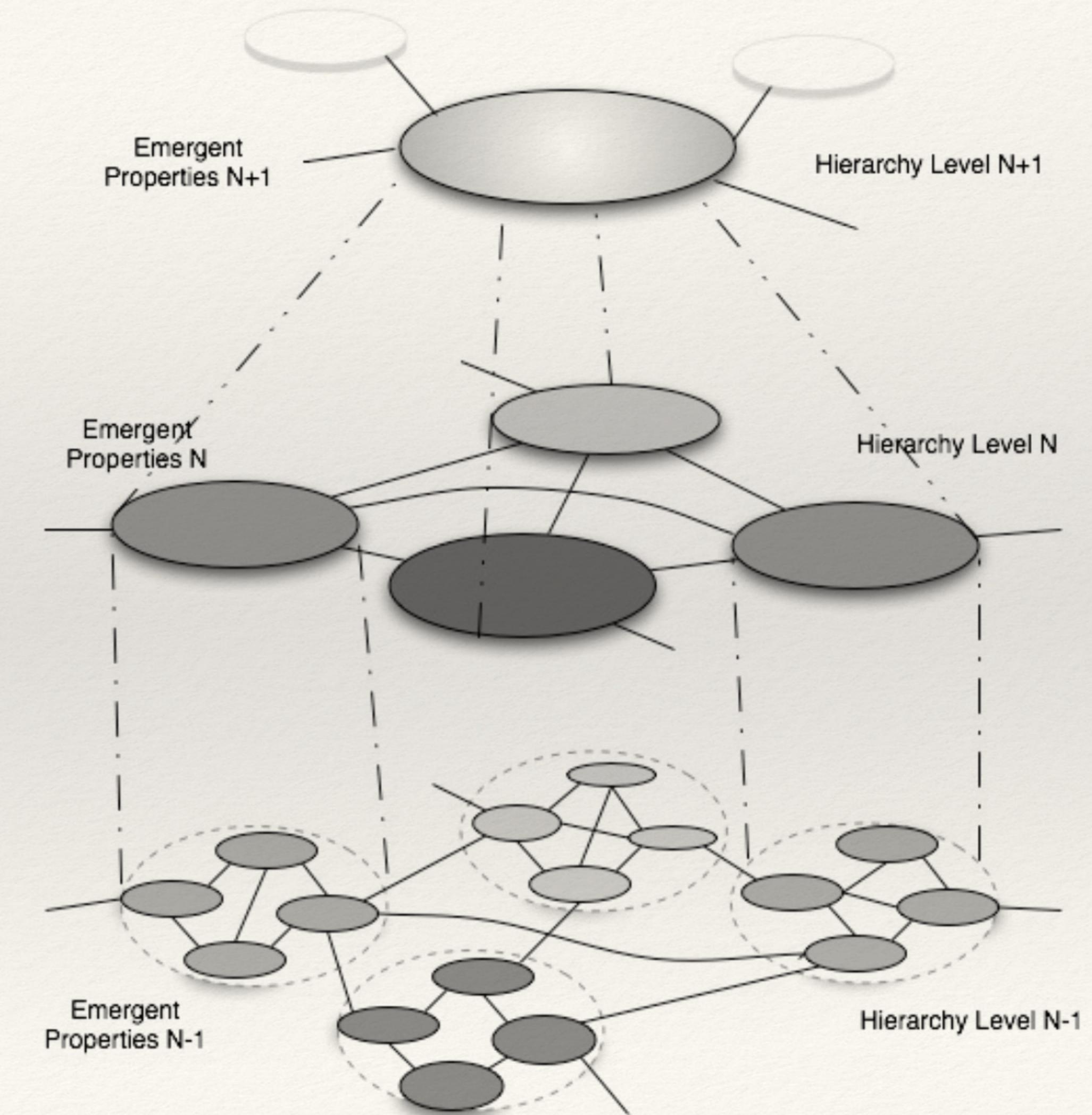
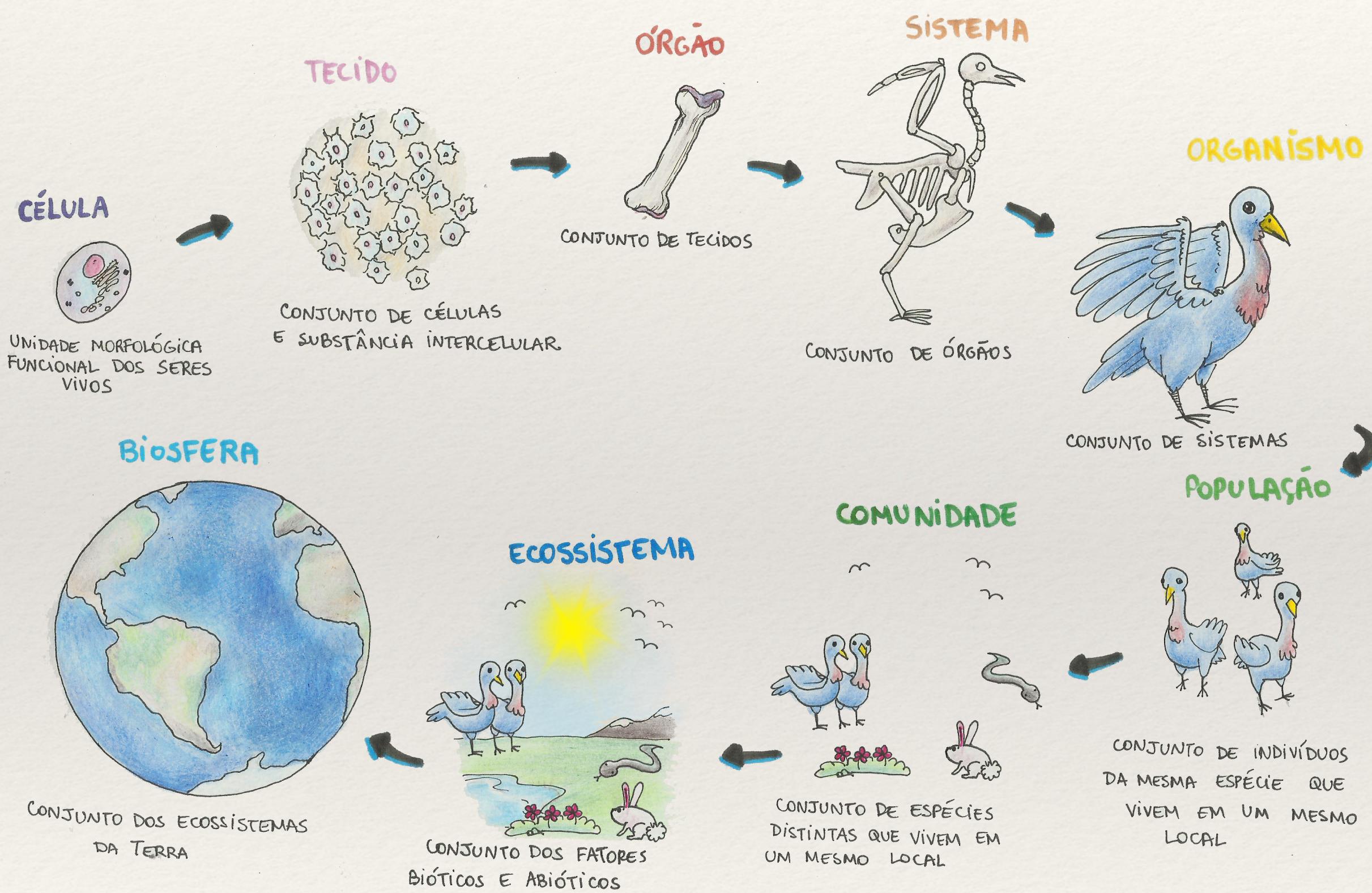


Termodinâmica  
Física estatística

# OS SISTEMAS BIOLÓGICOS SÃO INTRINSICAMENTE HIERÁRQUICOS



# NÍVEIS HIERÁRQUICOS E COMPORTAMENTOS EMERGENTES



# COMO RECONHECER COMPORTAMENTOS EMERGENTES?

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

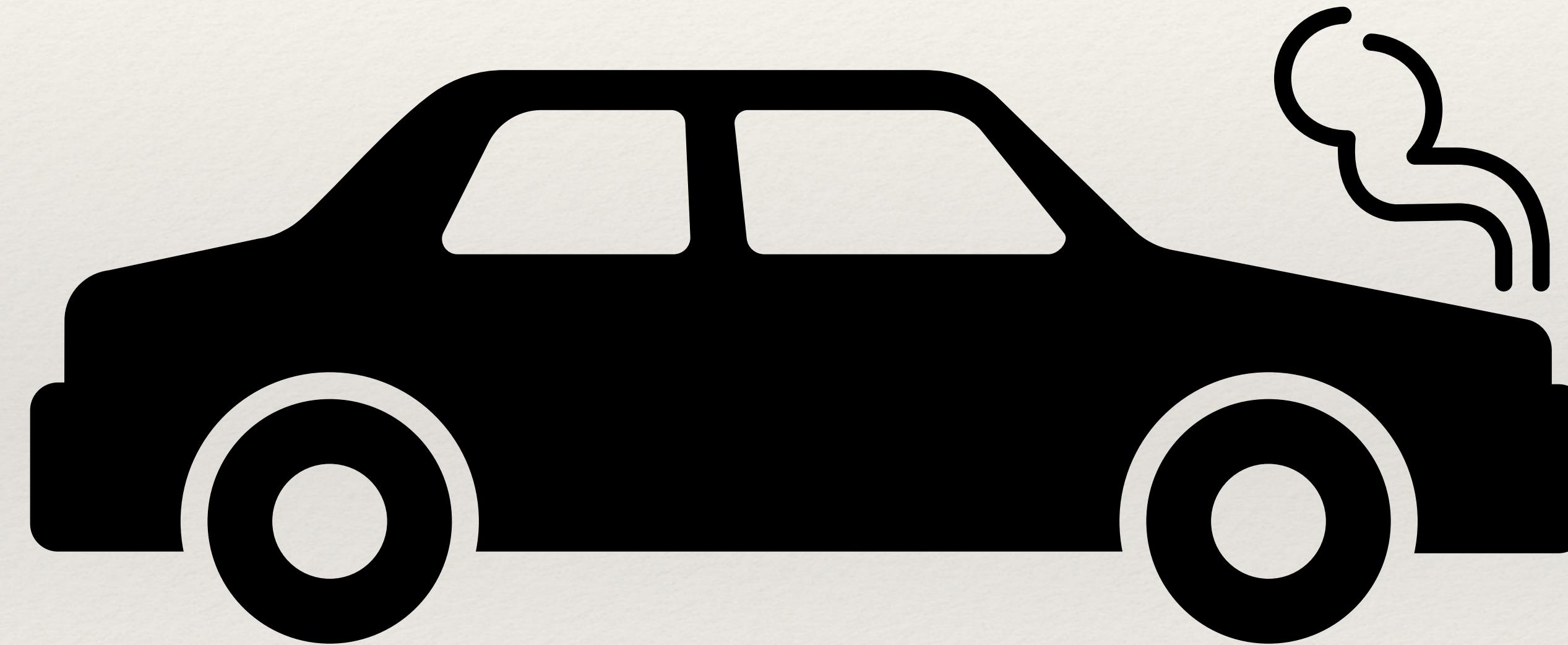


David Krakauer - Diretor do Instituto Santa Fe

---

# COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCIONISMO

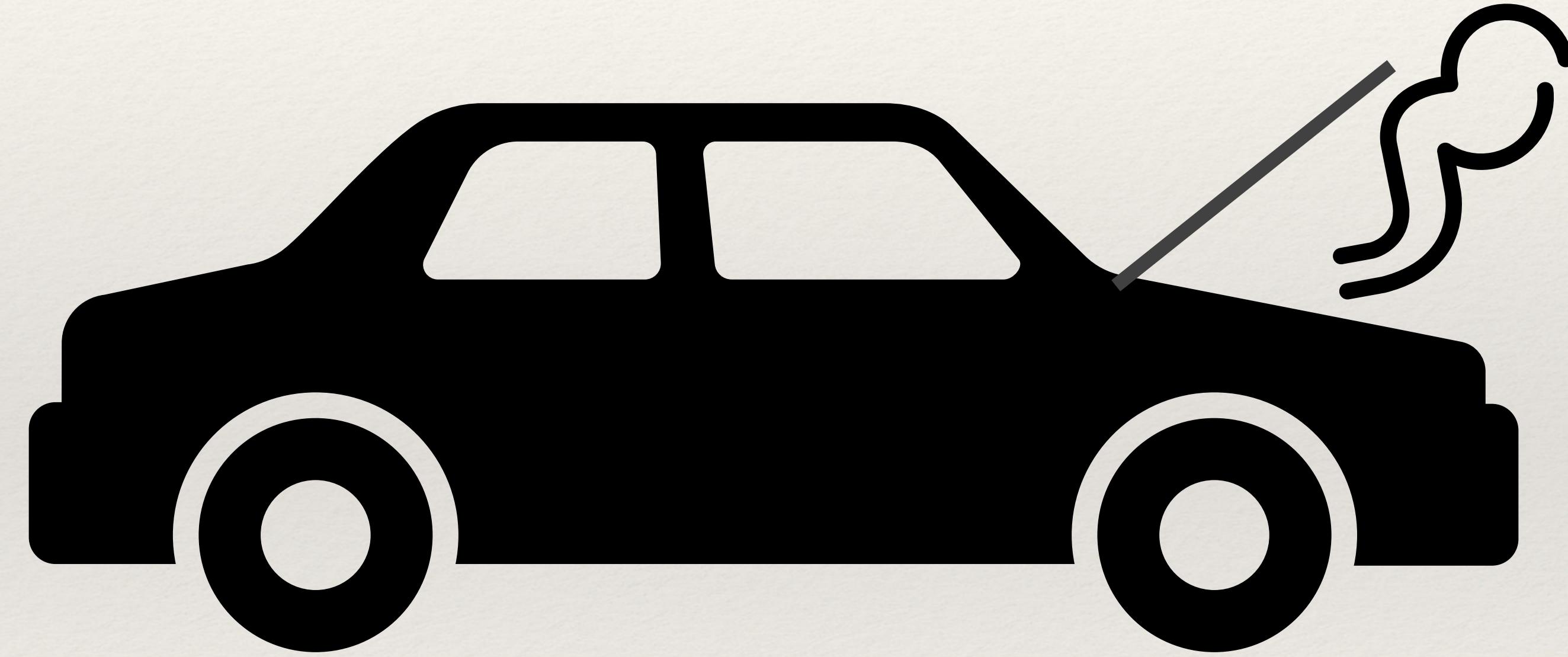
---



---

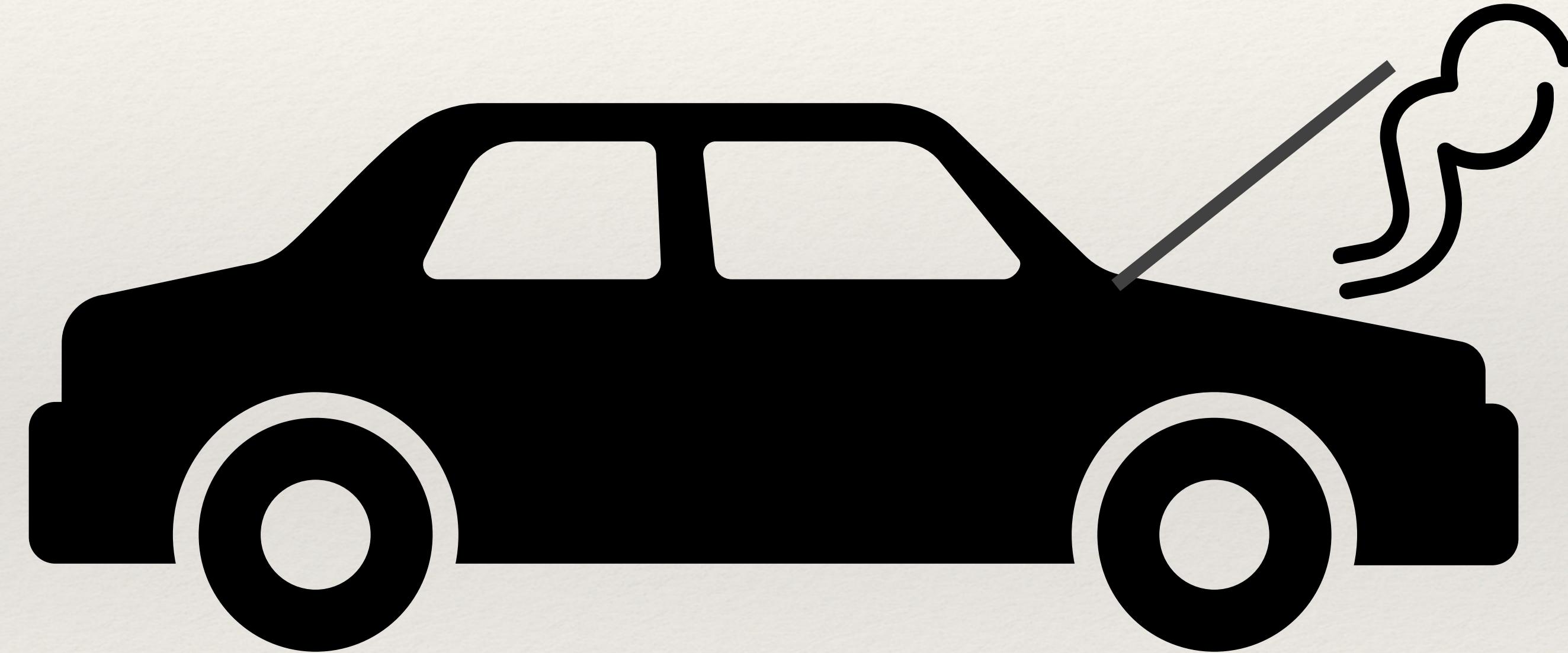
# COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCIONISMO

---

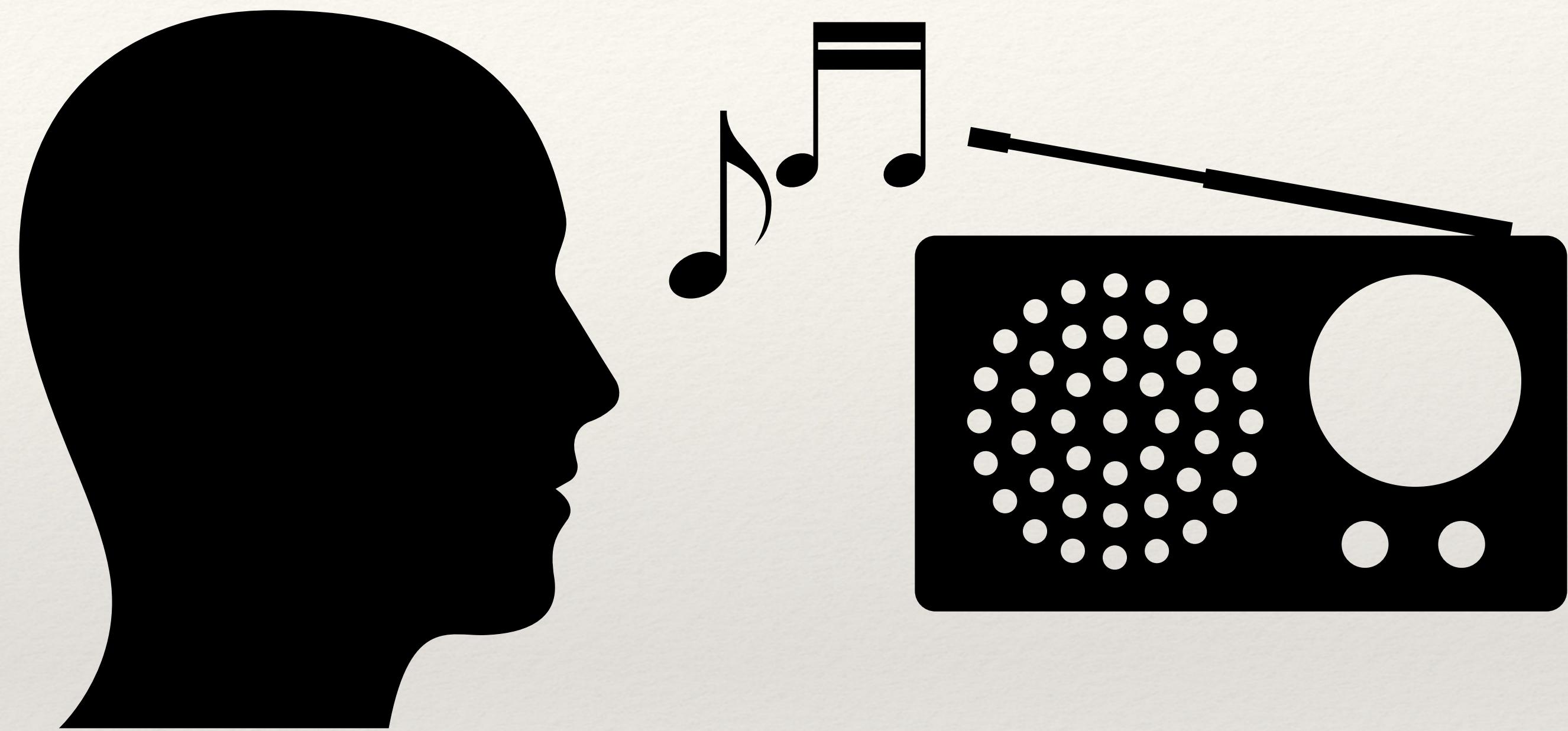


# COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO

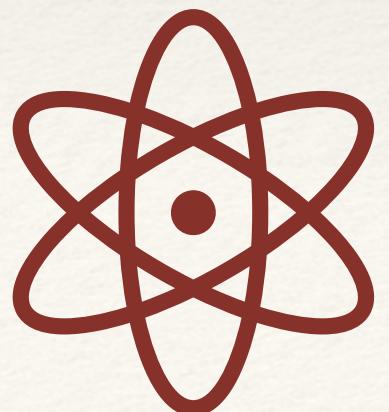
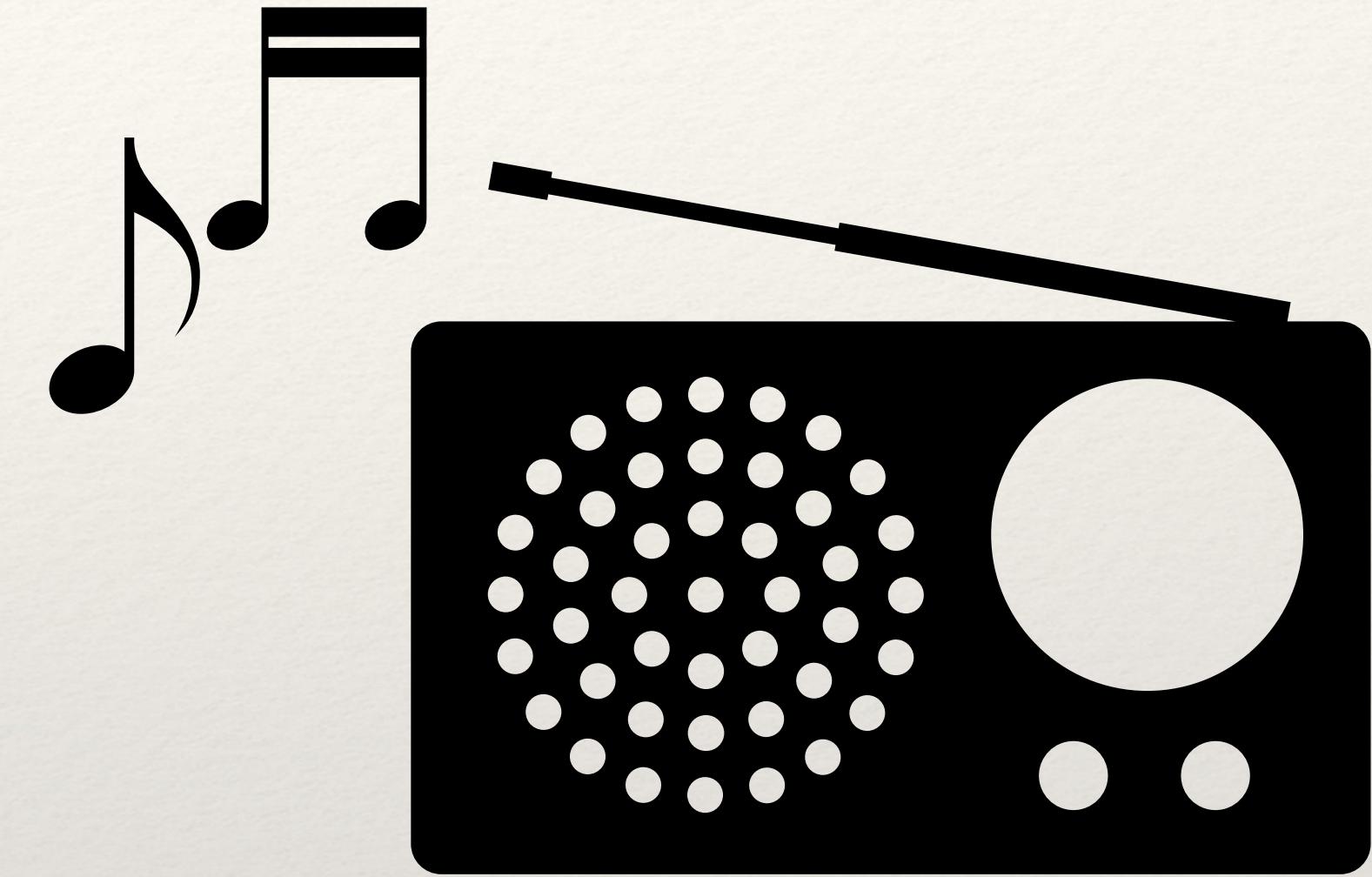
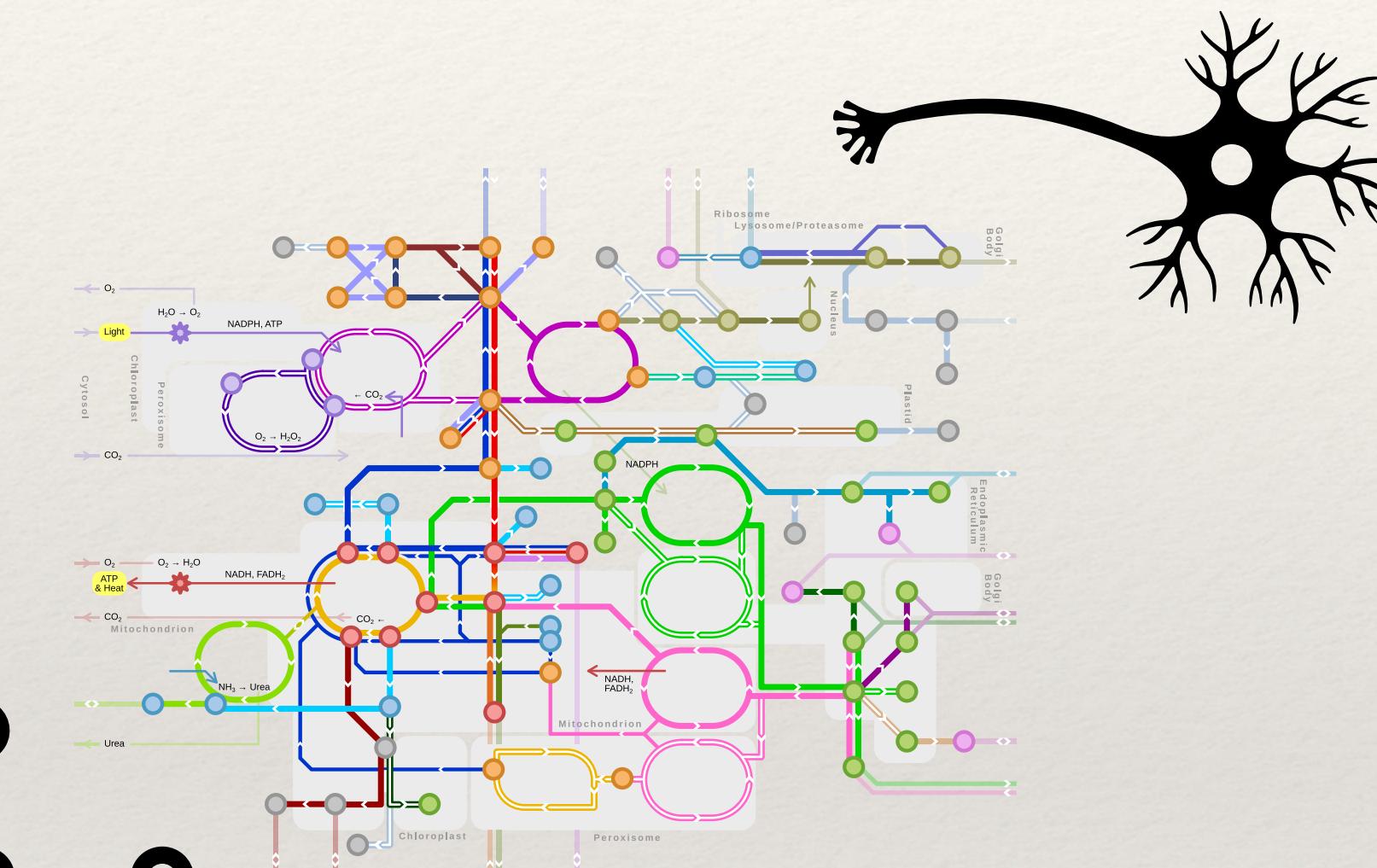
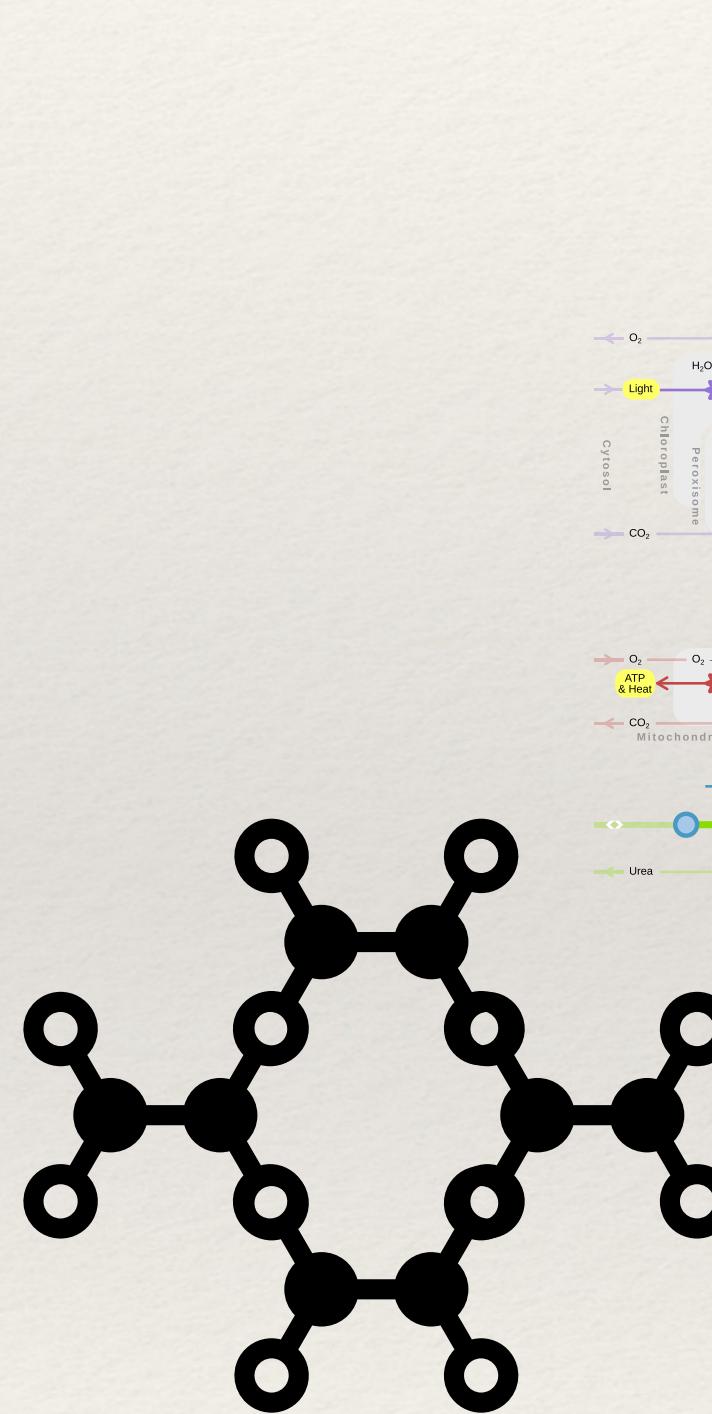
Procurando entender os sistema  
olhando para as partes



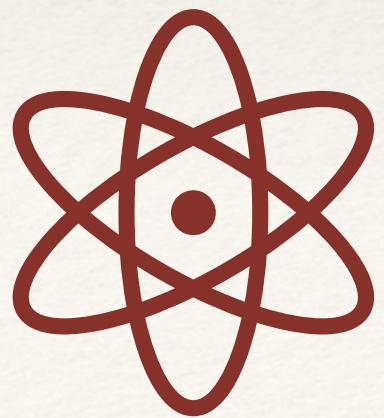
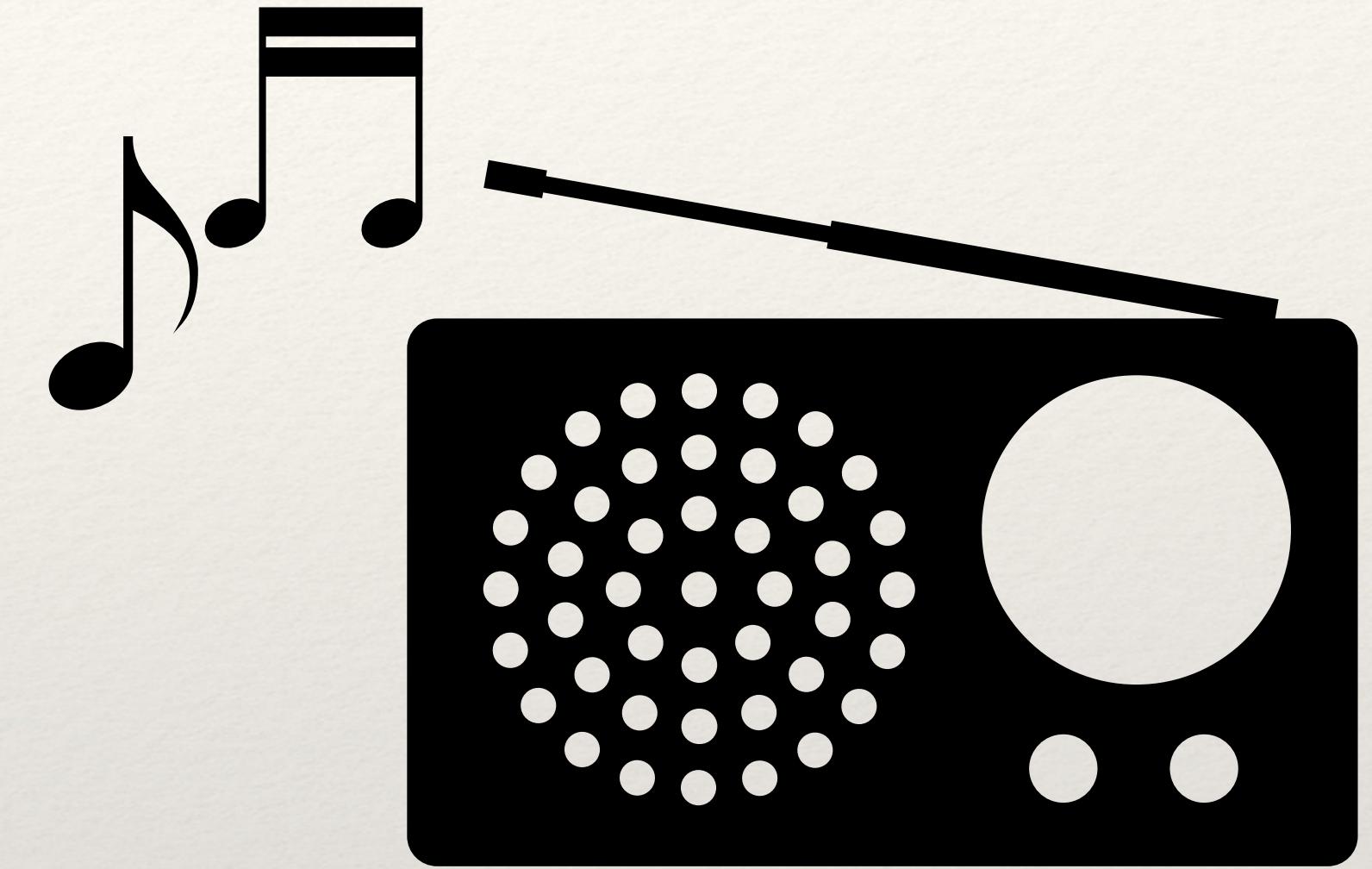
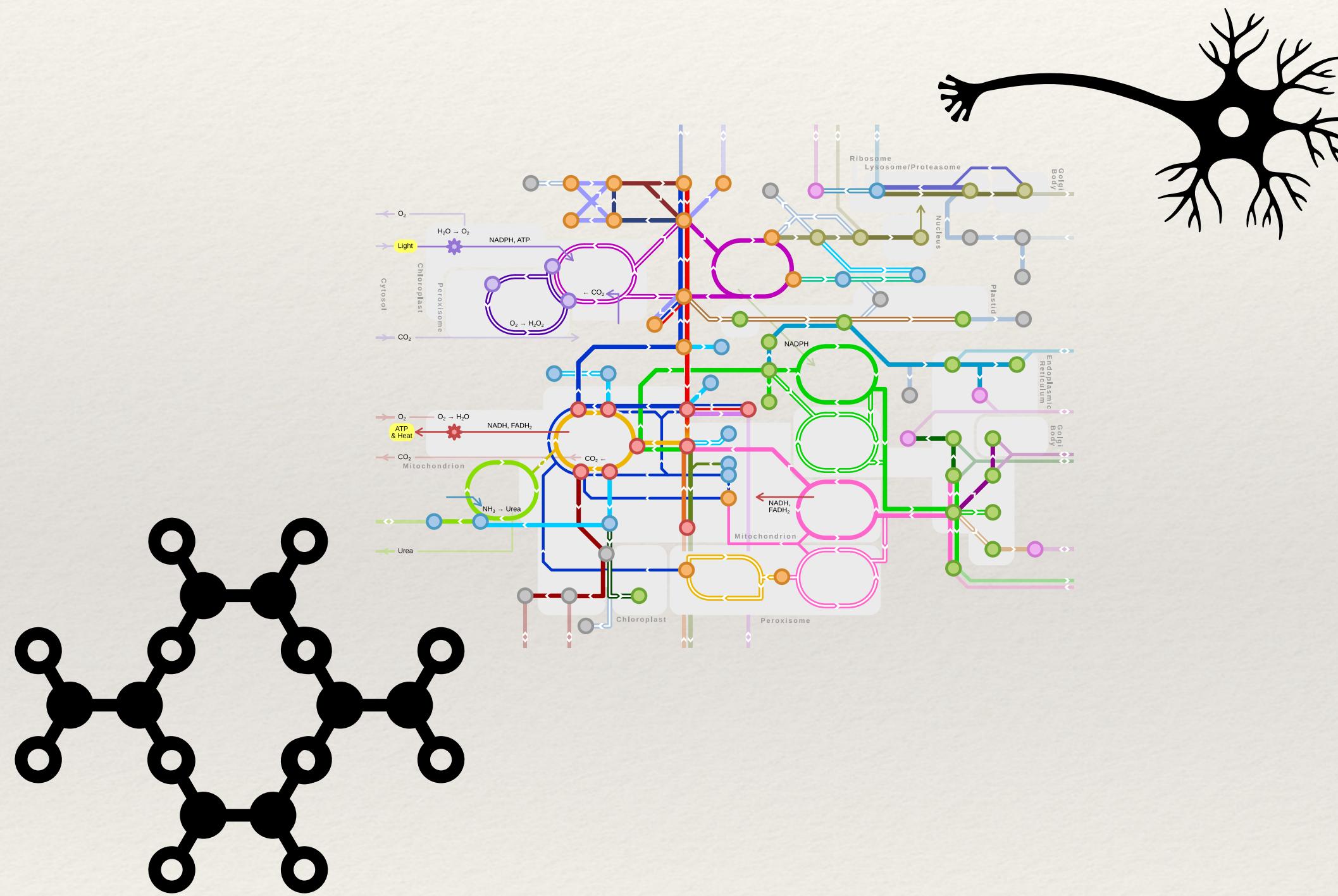
# COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO



# COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCIONISMO

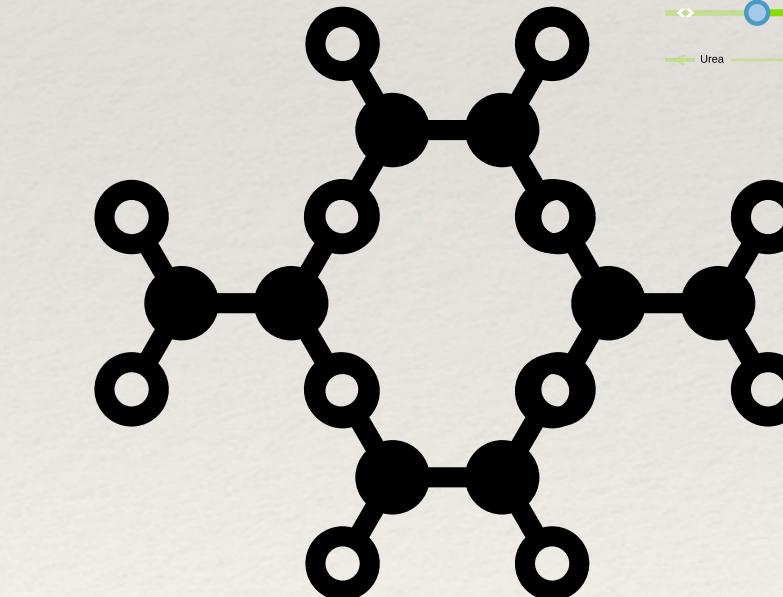


# COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO

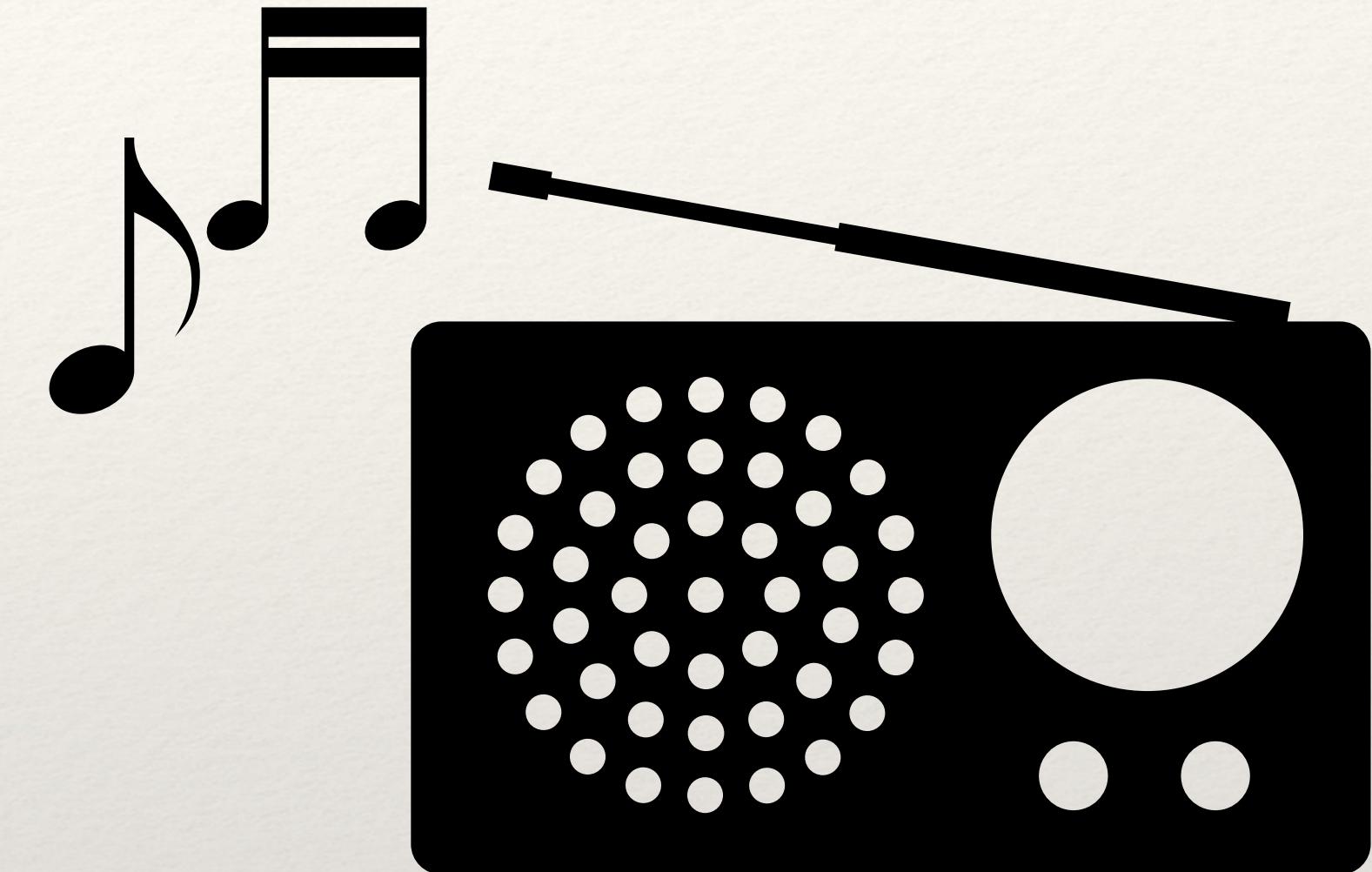
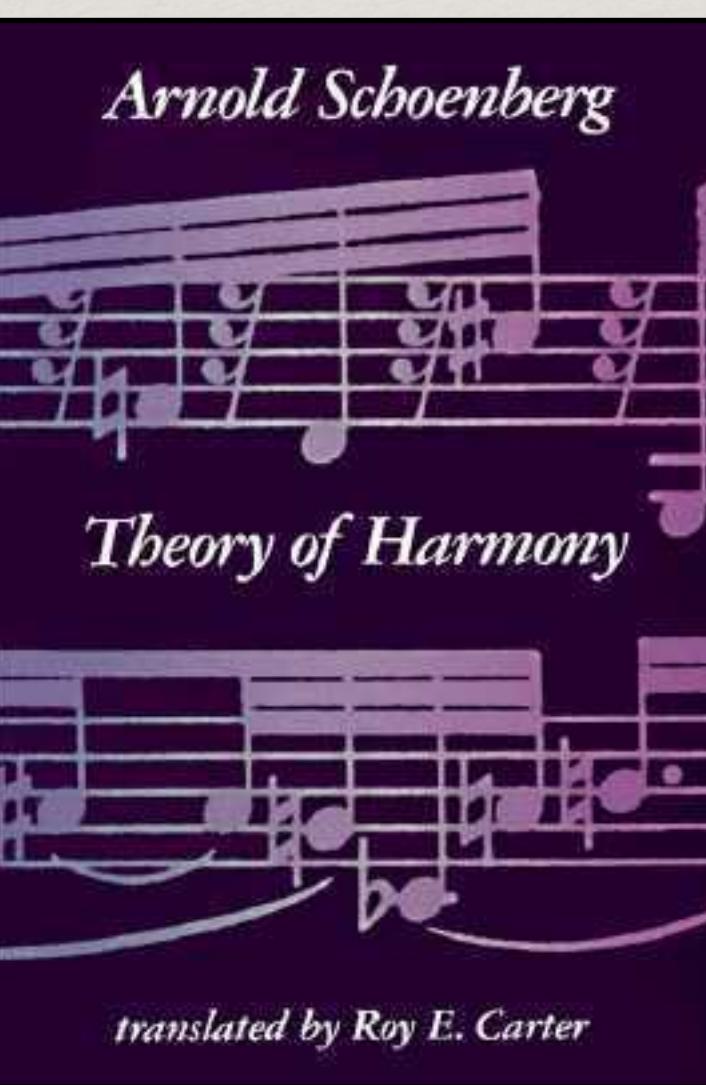
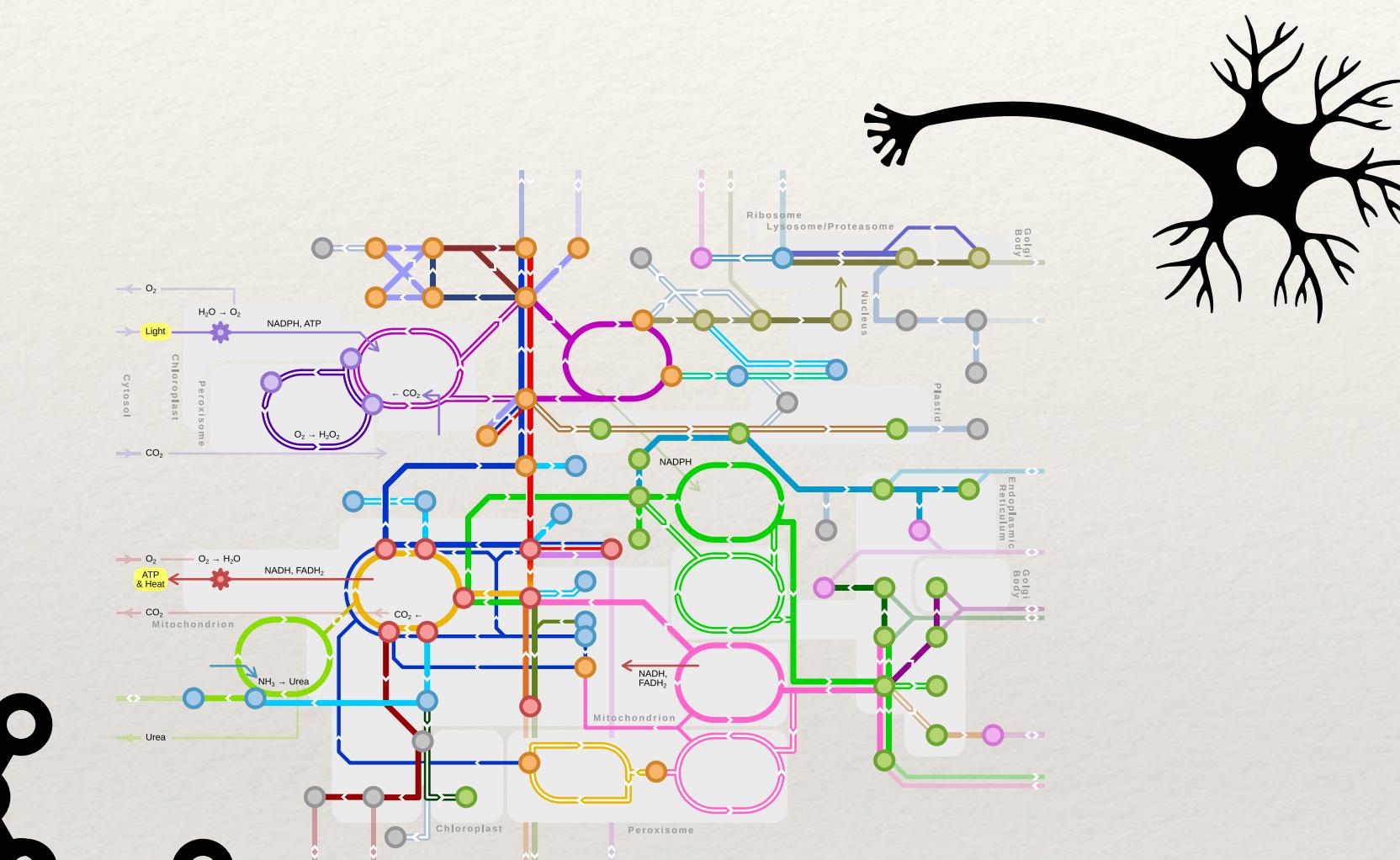
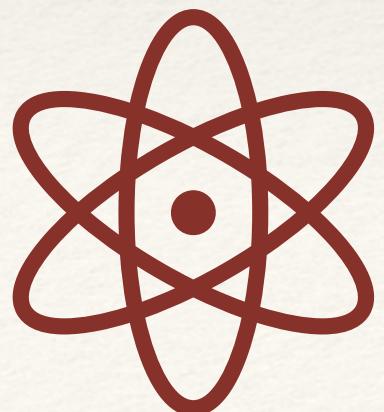


$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\mathbf{r}, t) = \hat{H}\Psi(\mathbf{r}, t)$$

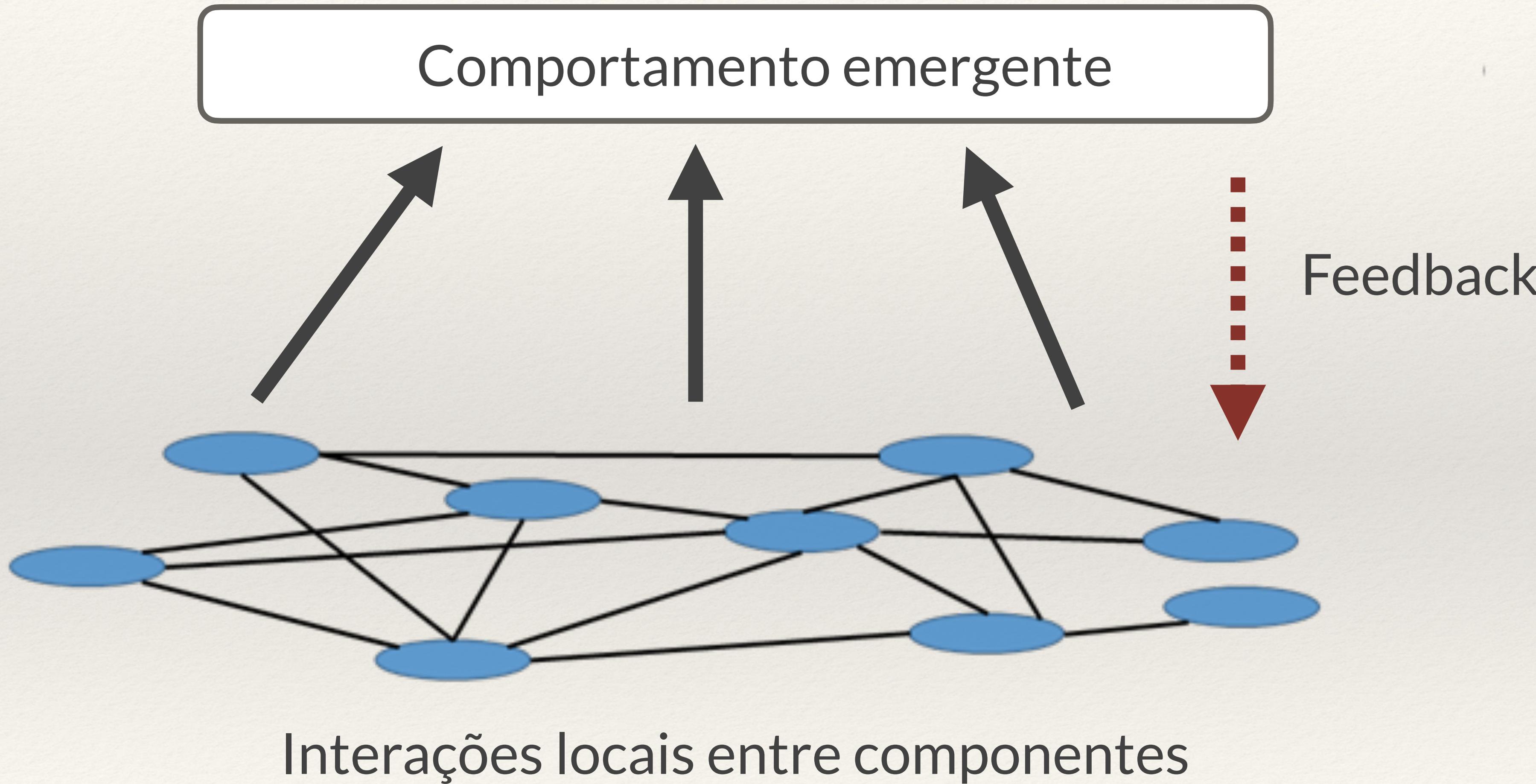
# COMPORTAMENTO EMERGENTE E REDUCTIONISMO



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



# COMPORTAMENTOS EMERGENTES



# **PADRÕES EMERGENTES IN DIFERENTES ESCALAS**

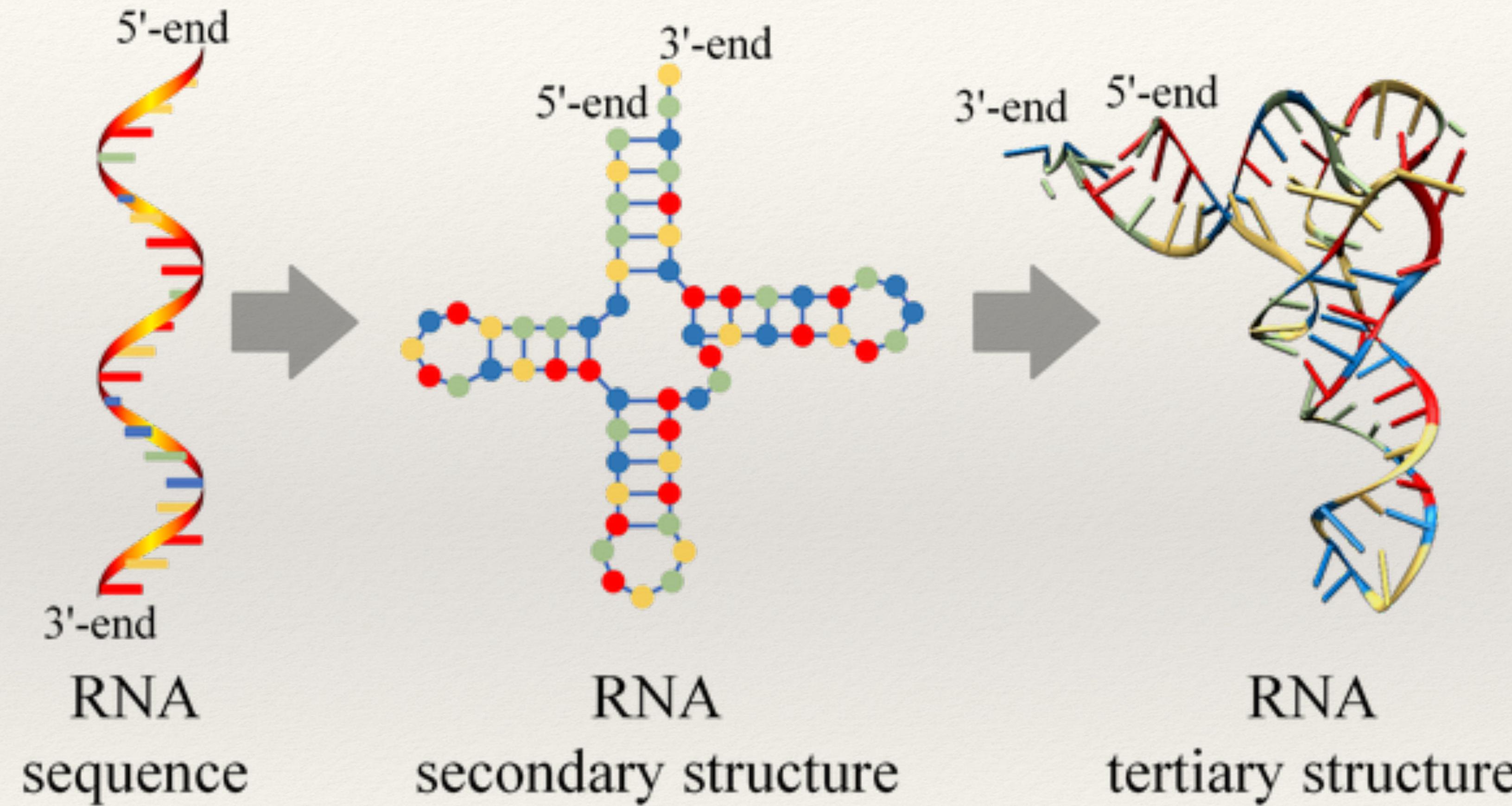
# PADRÕES EMERGENTES IN DIFERENTES ESCALAS

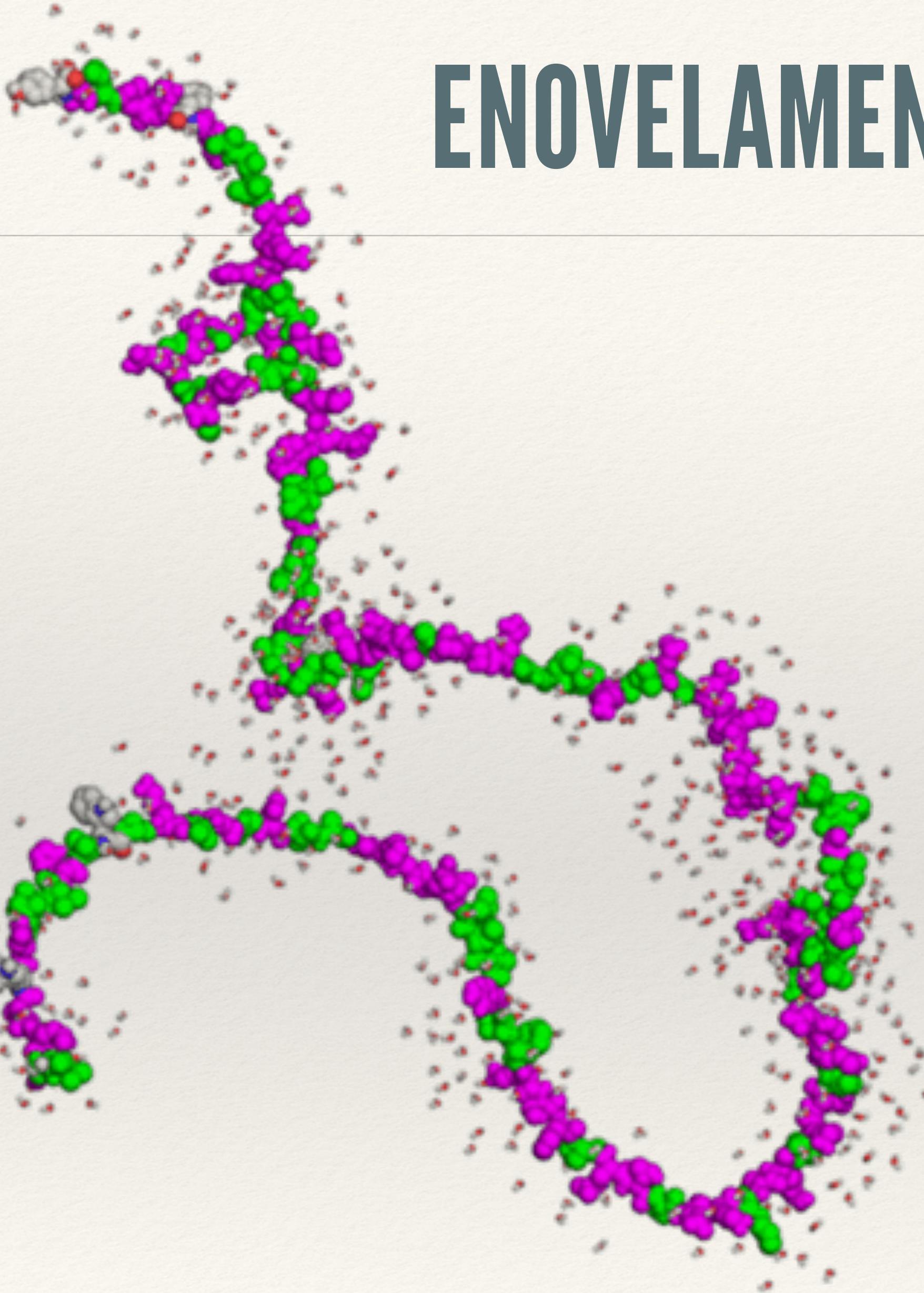
---

**Em cada escala, alguma interação leva a um novo fenômeno**

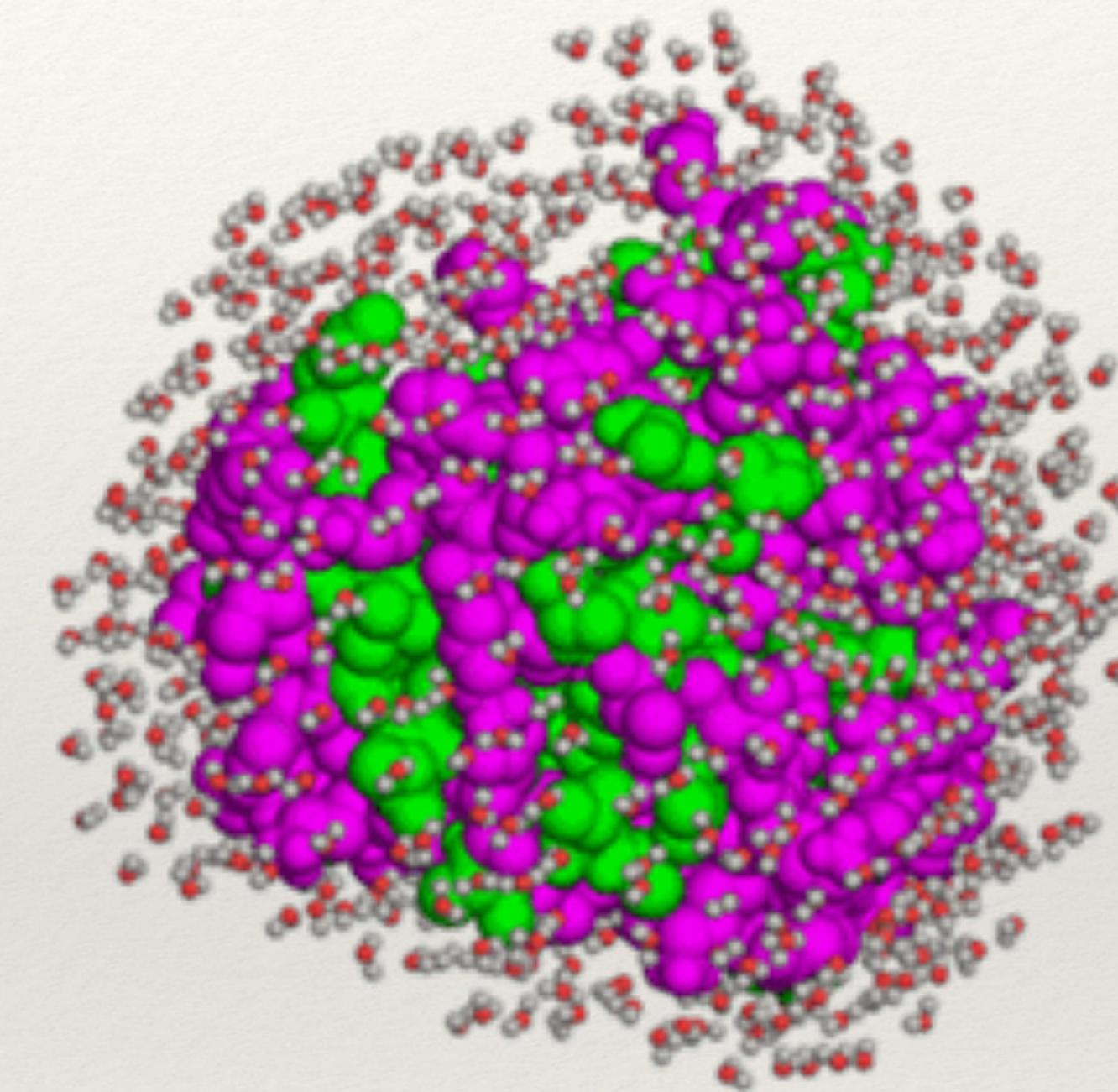
- Escala molecular
- Escala do indivíduo
- Escala de grupos de indivíduos
- Escala de comunidades

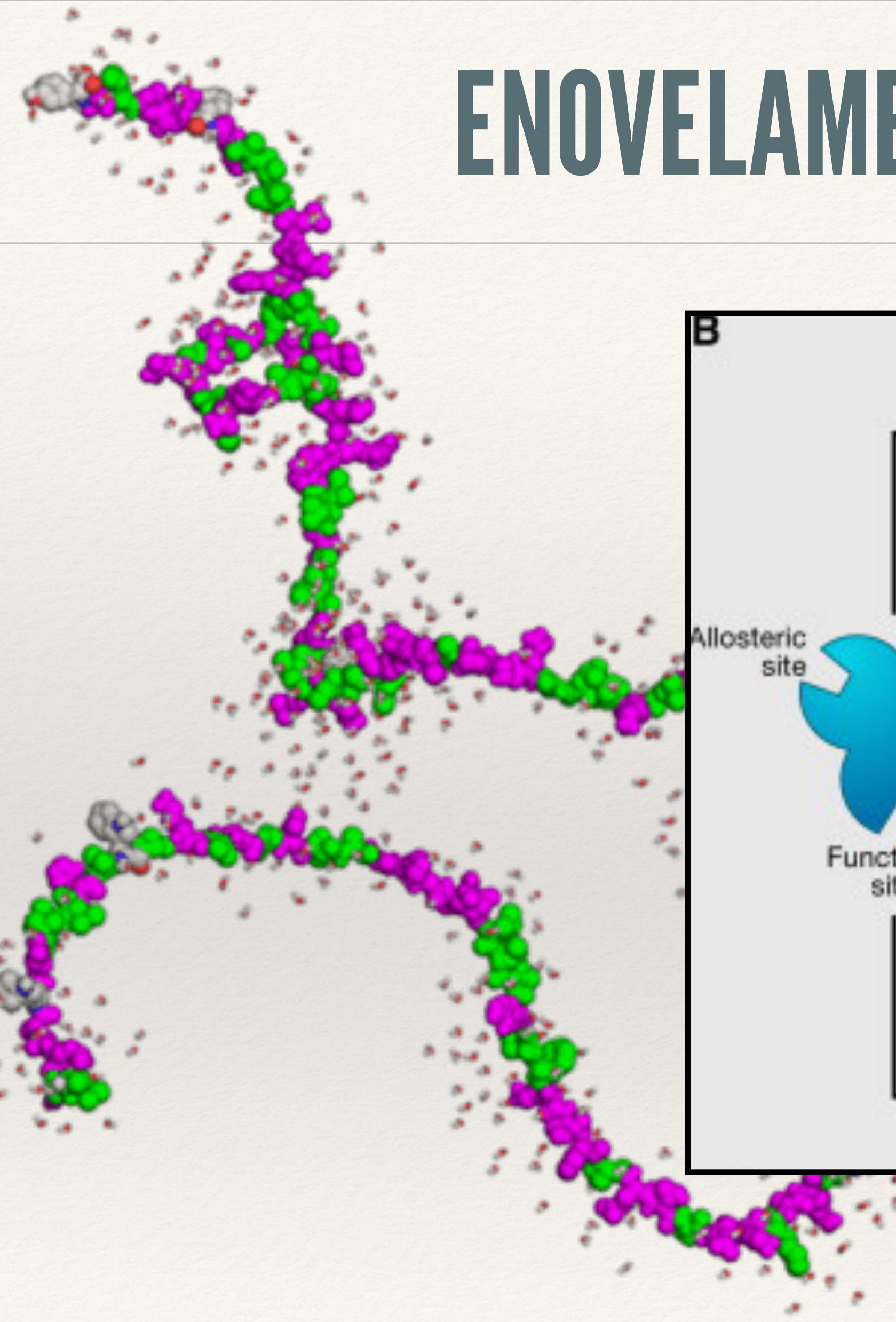
# ESTRUTURAS DE PROTEINA E RNA



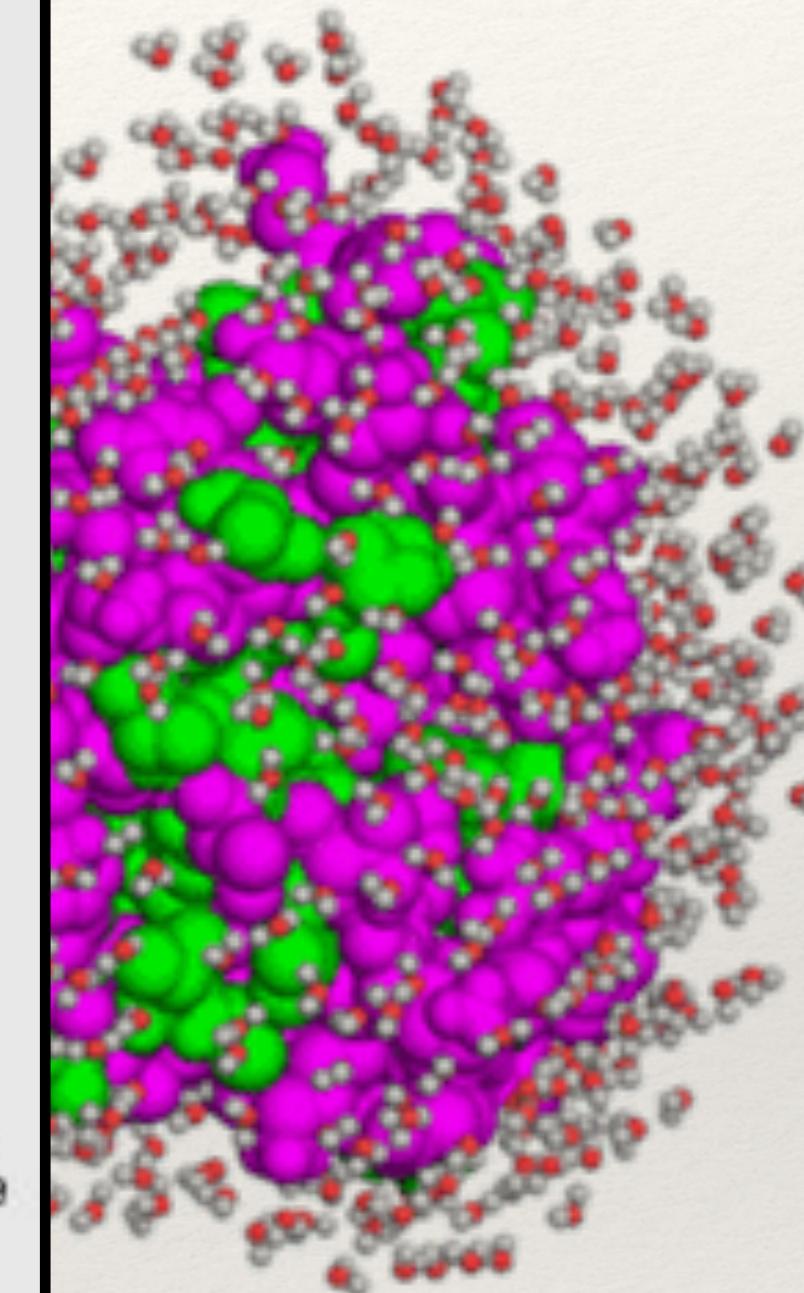
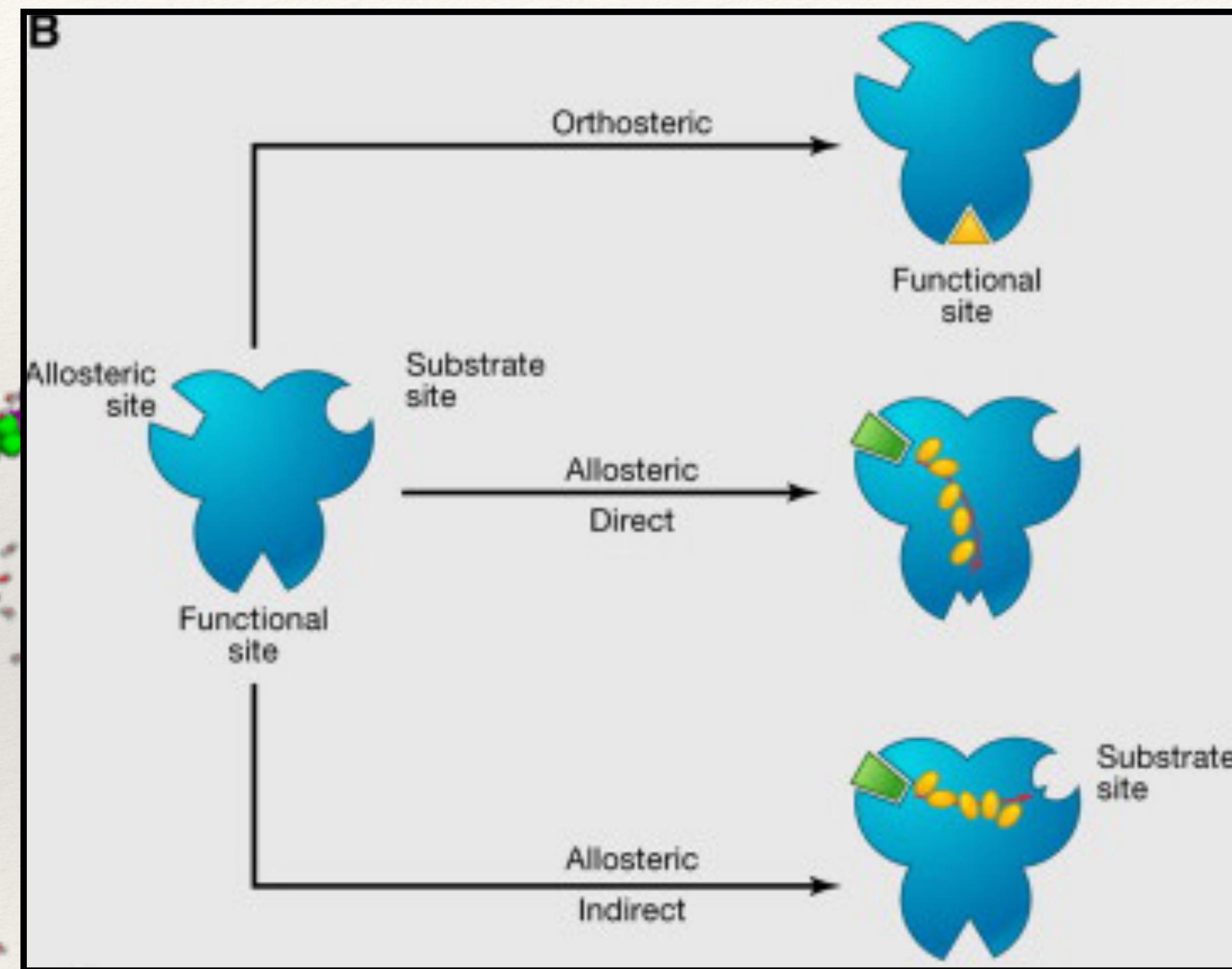


# ENOVELAMENTO DE PROTEINAS E RNA



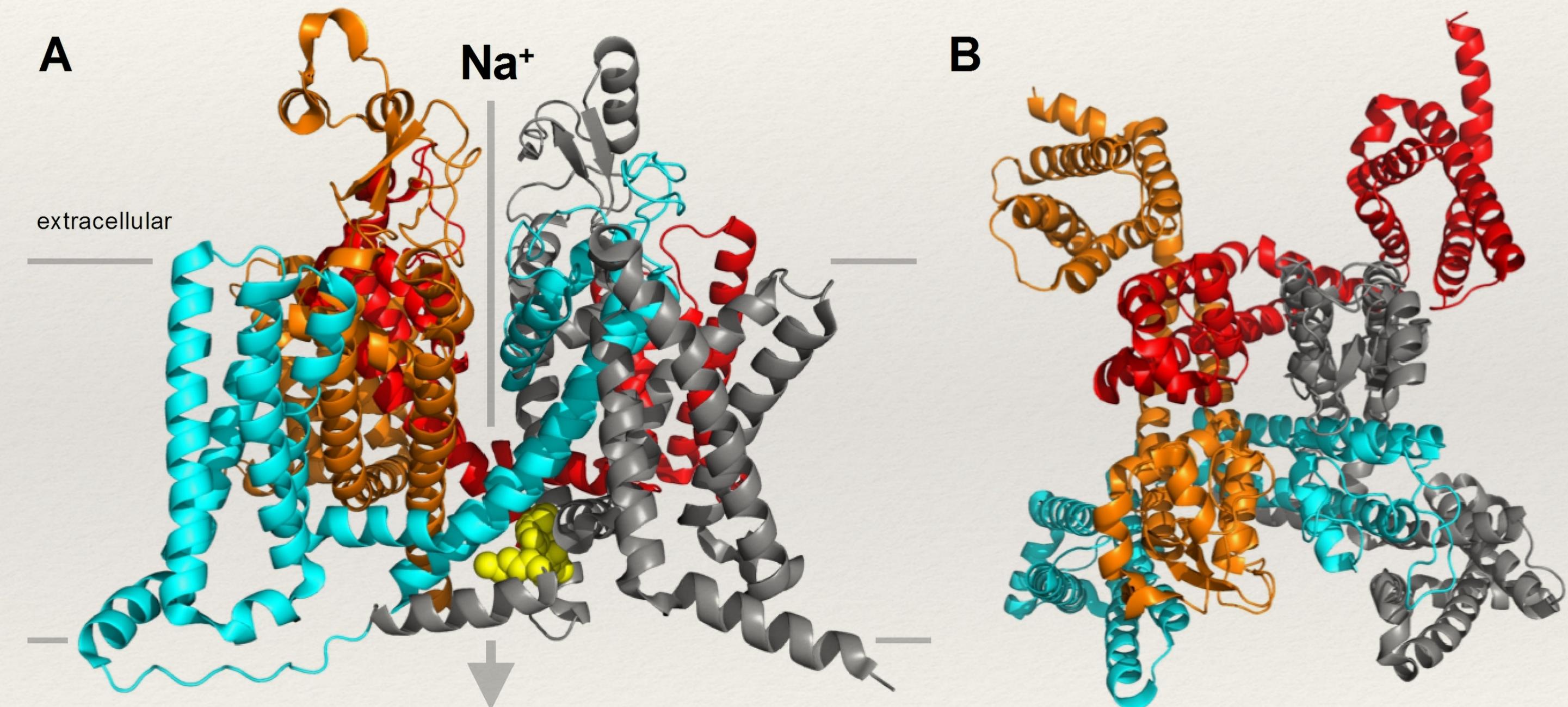


# ENOVELAMENTO DE PROTEINAS E RNA

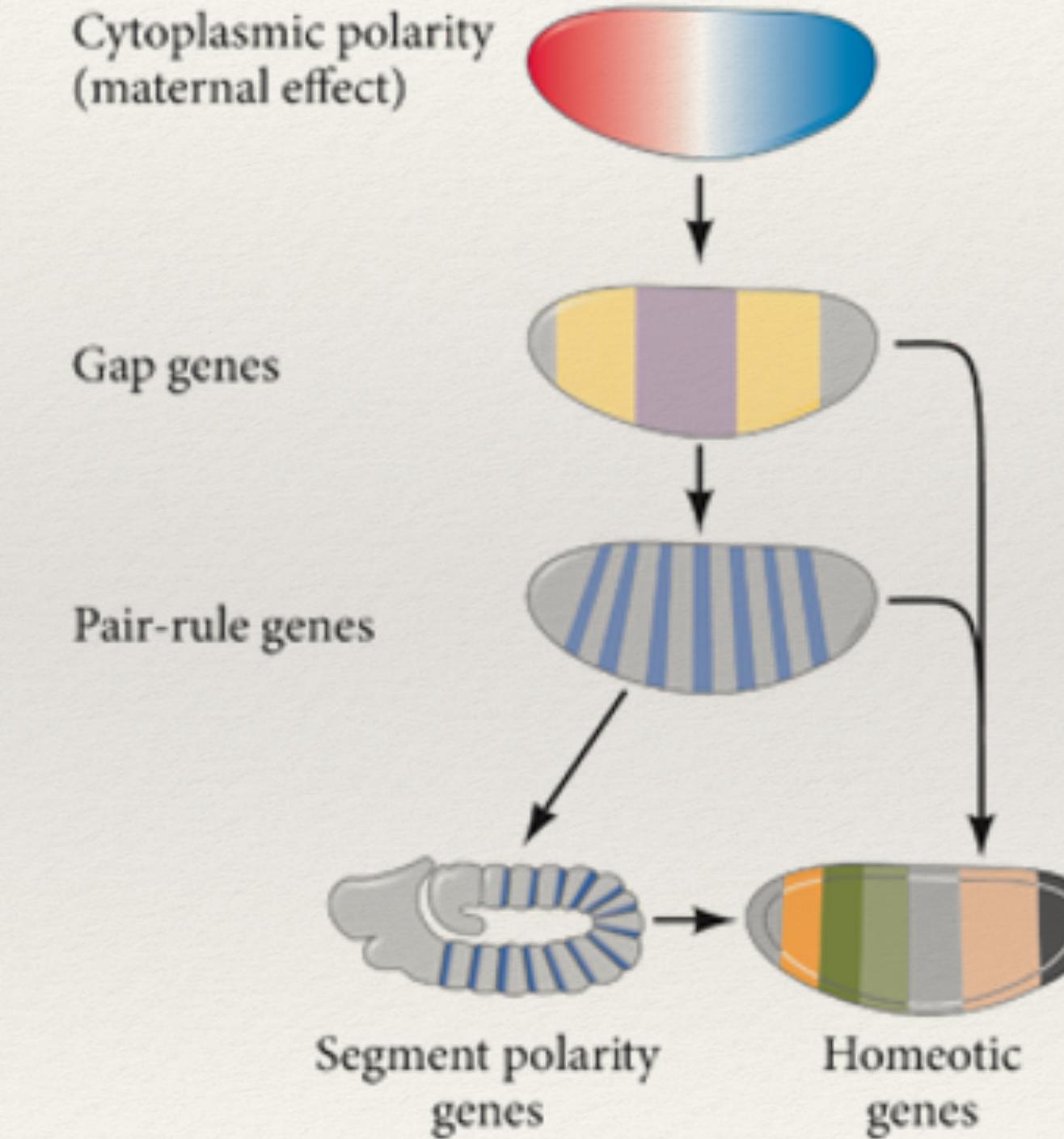
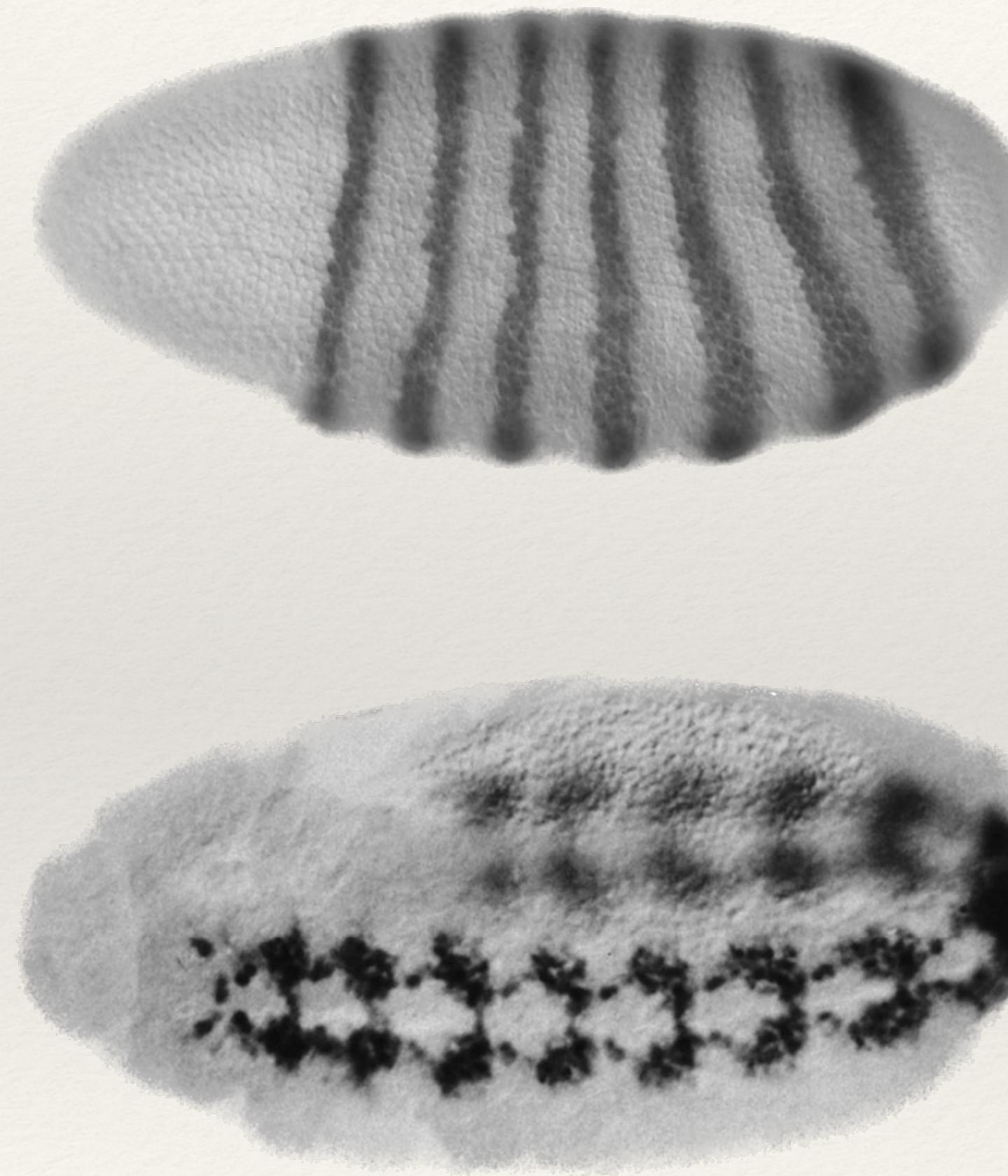


# ENOVELAMENTO DE PROTEINAS

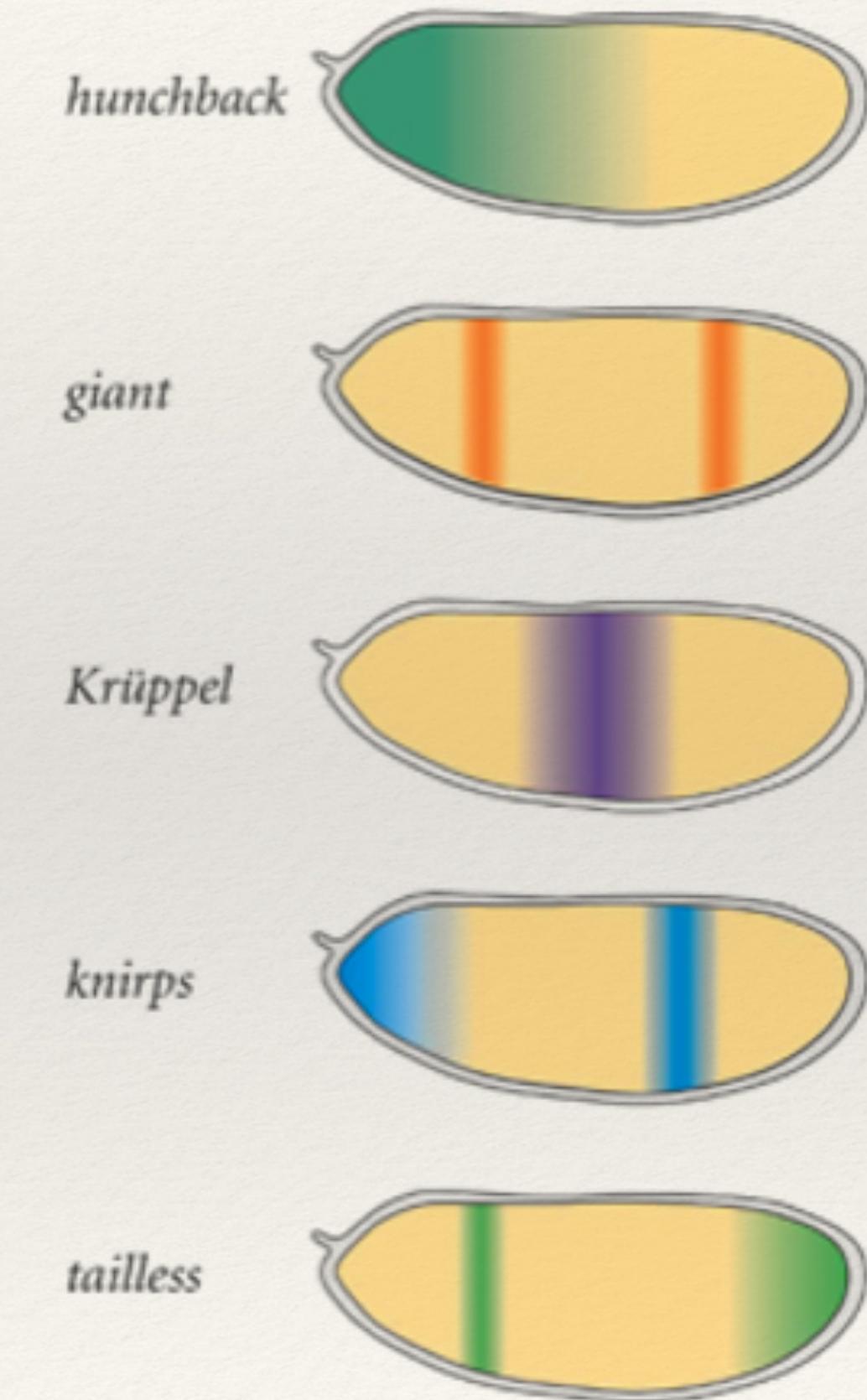
- A estrutura tridimensional de proteínas é determinada pela sua sequencia de aminoácidos
- Interações entre os aminoácidos levam a uma determinada conformação, que determina a atividade biológica da proteína



# INTERAÇÕES ENTRE GENES DO DESENVOLVIMENTO

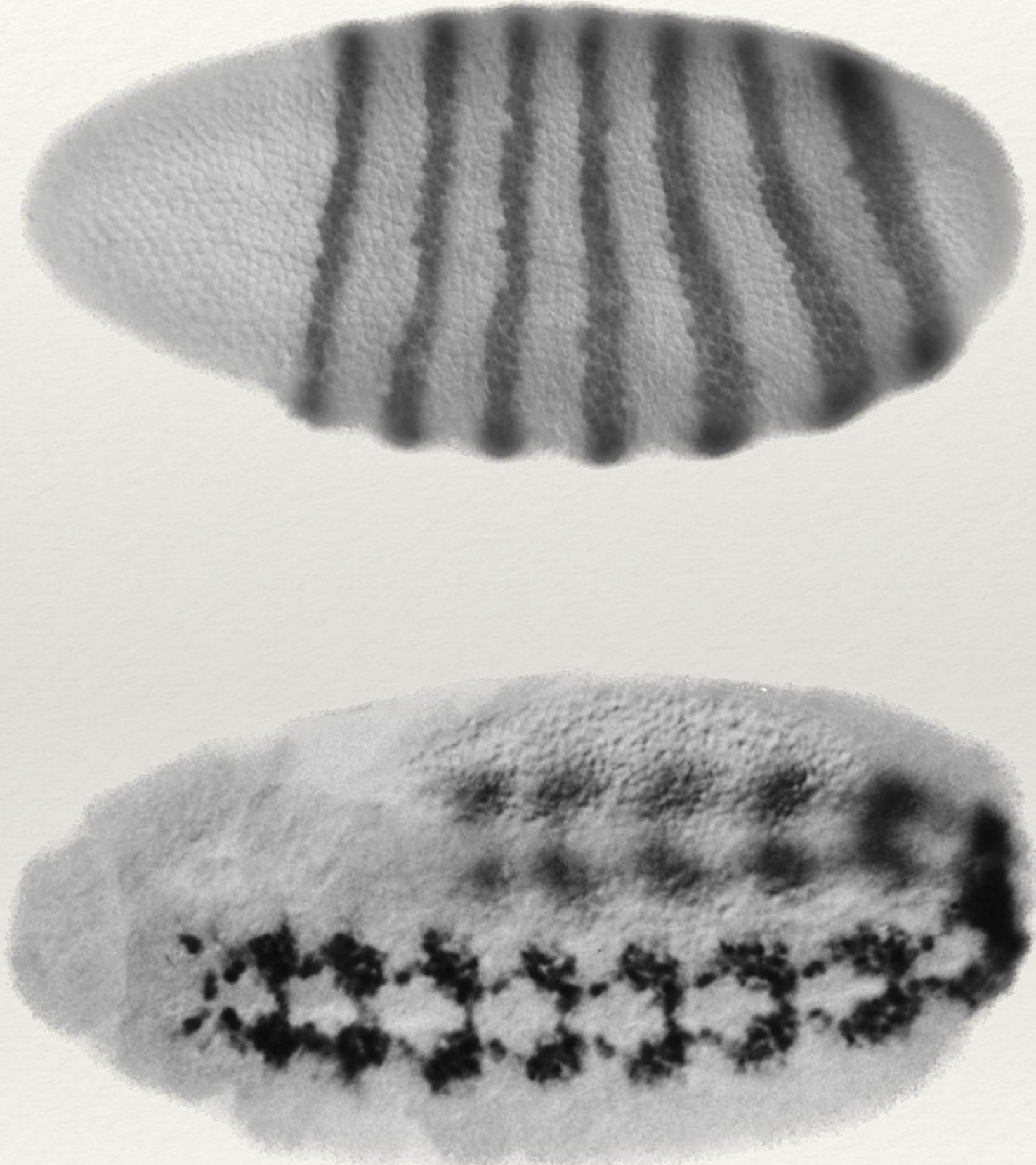


(A) Expression of the gap genes



# 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*

# COMPORTAMENTOS EMERGENTES

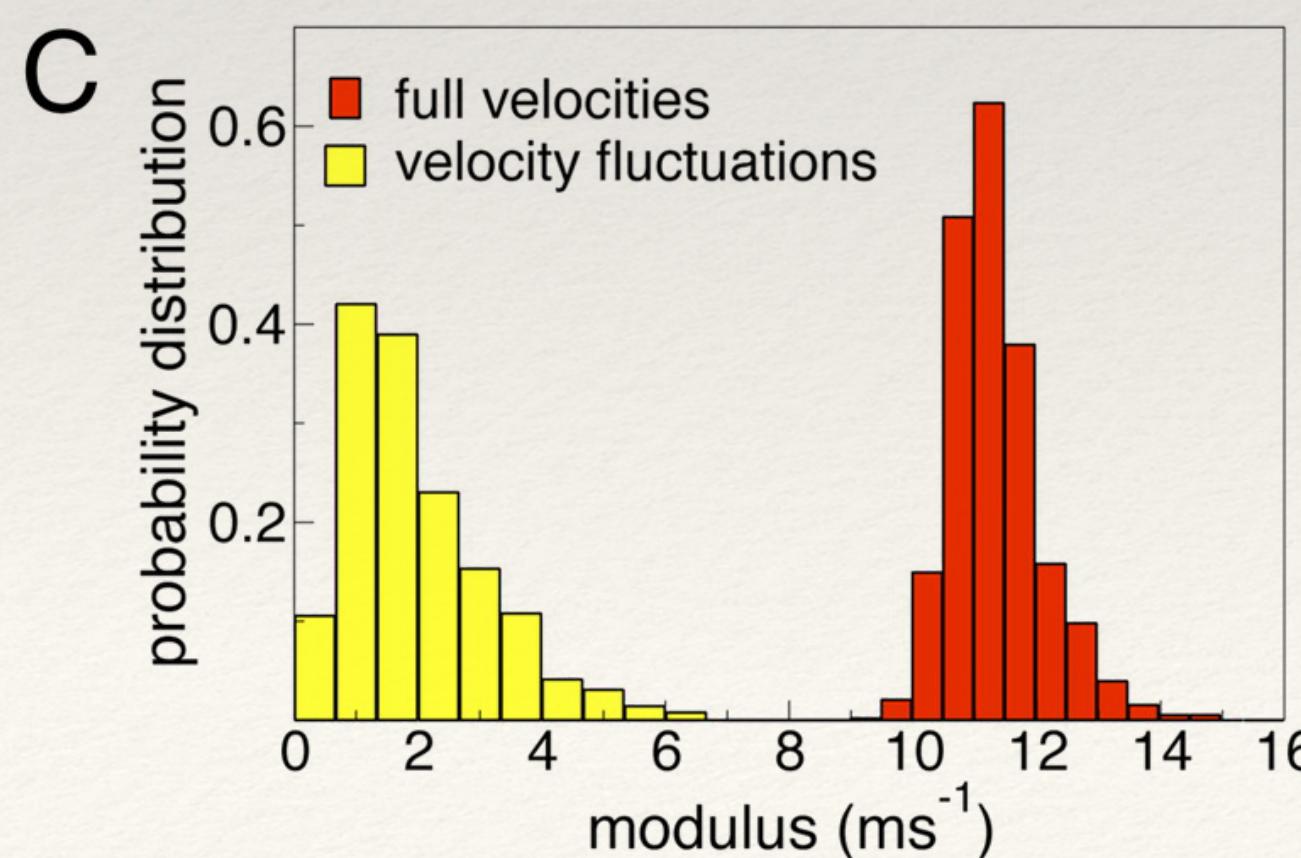
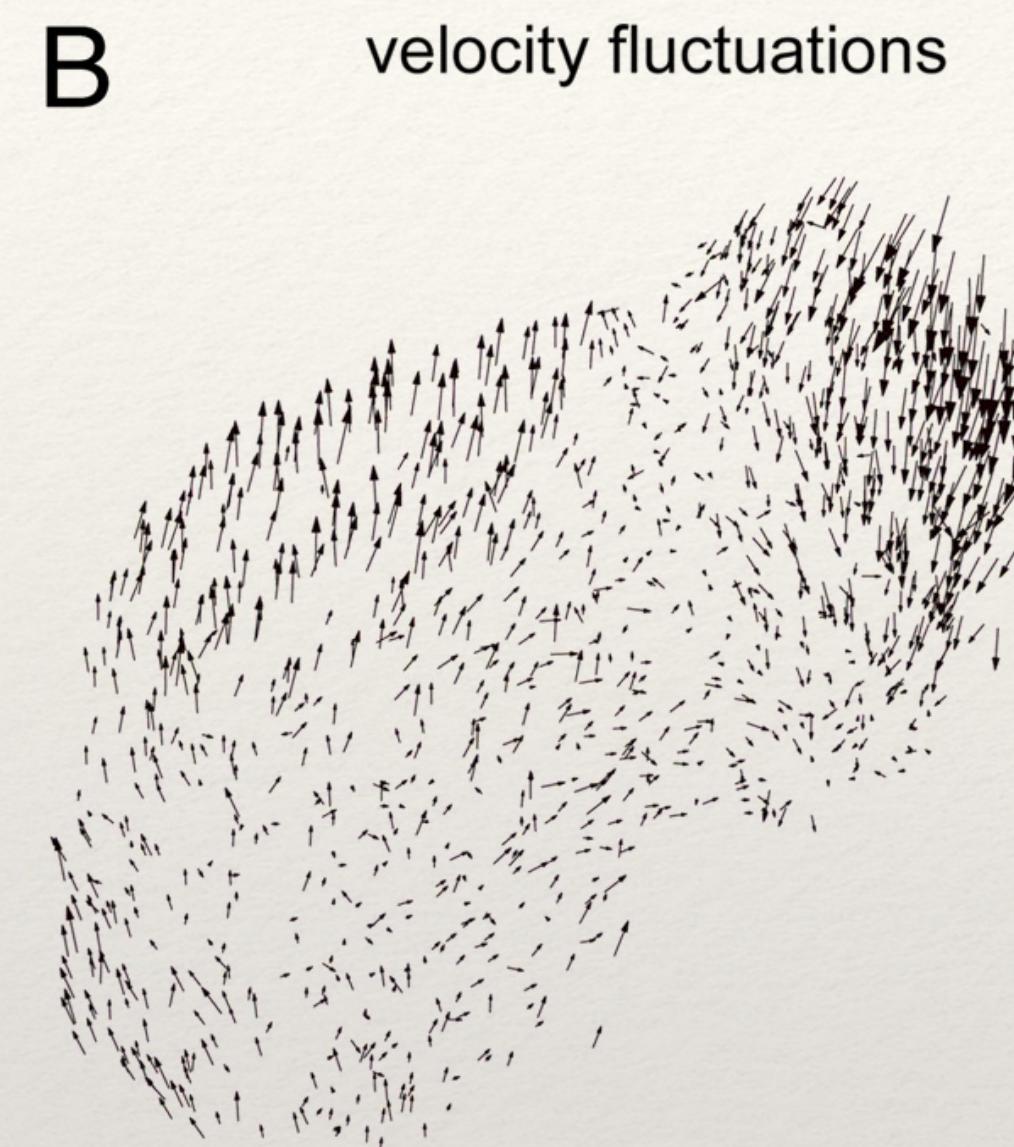
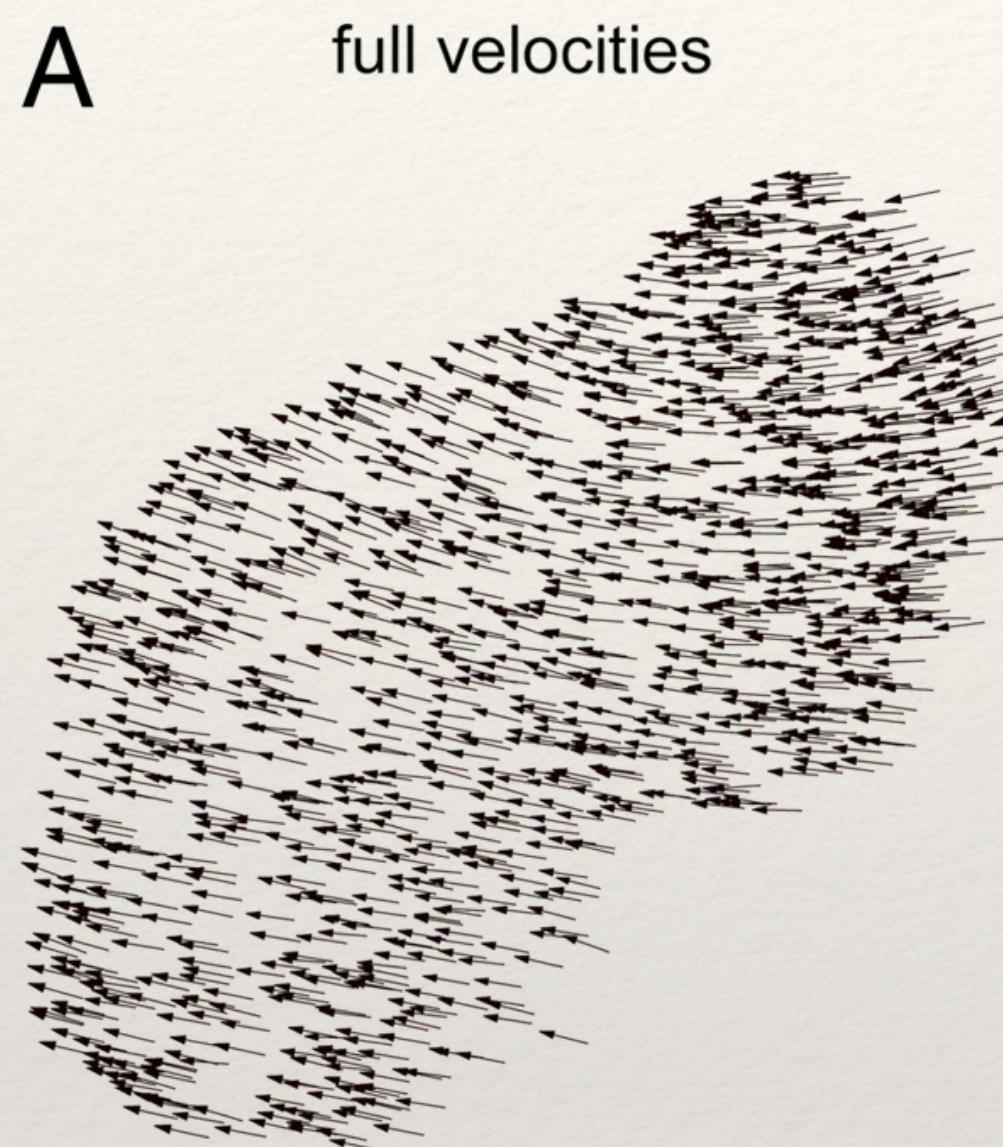


[https://www.allaboutbirds.org/guide/European\\_Starling/photo-gallery/303928891](https://www.allaboutbirds.org/guide/European_Starling/photo-gallery/303928891)



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

# INTERAÇÕES LOCAIS E CORRELAÇÕES DE LONGO ALCANCE



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

f t in e Check for updates

## 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

PDF

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

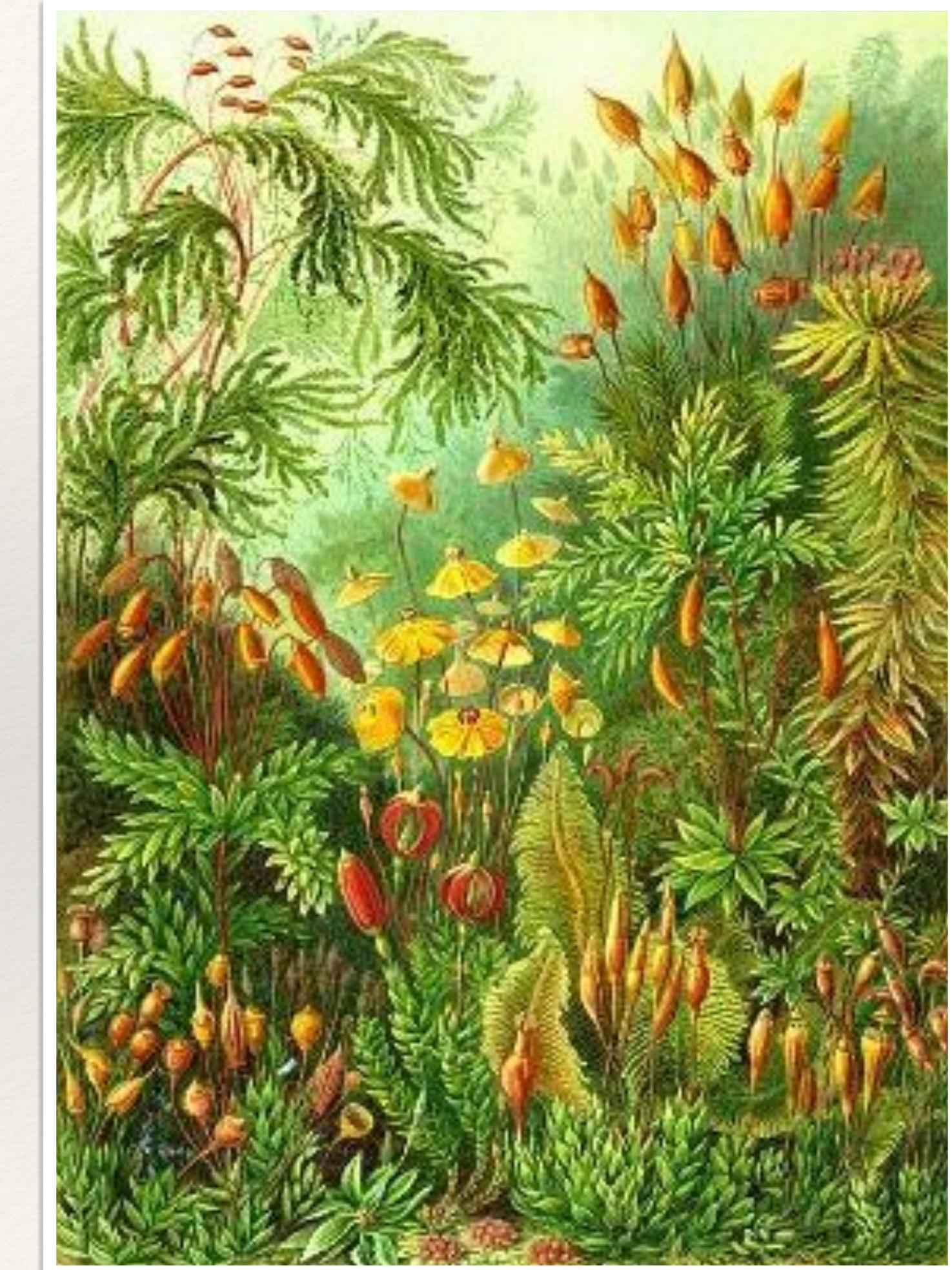
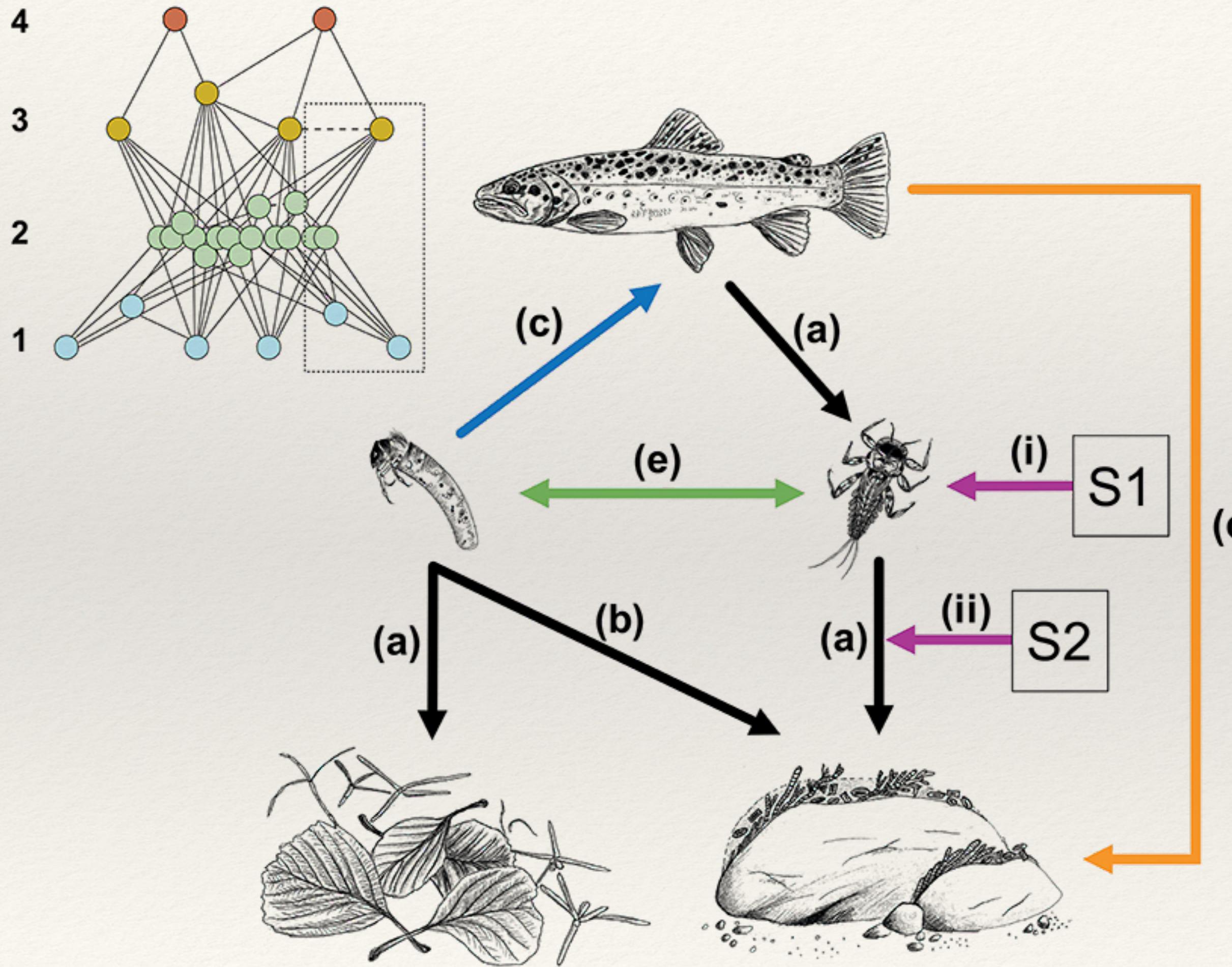
# STARLINGS E SEUS VIZINHOS

- 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/>

# DINÂMICAS CO-EVOLUTIVAS E COMUNIDADES

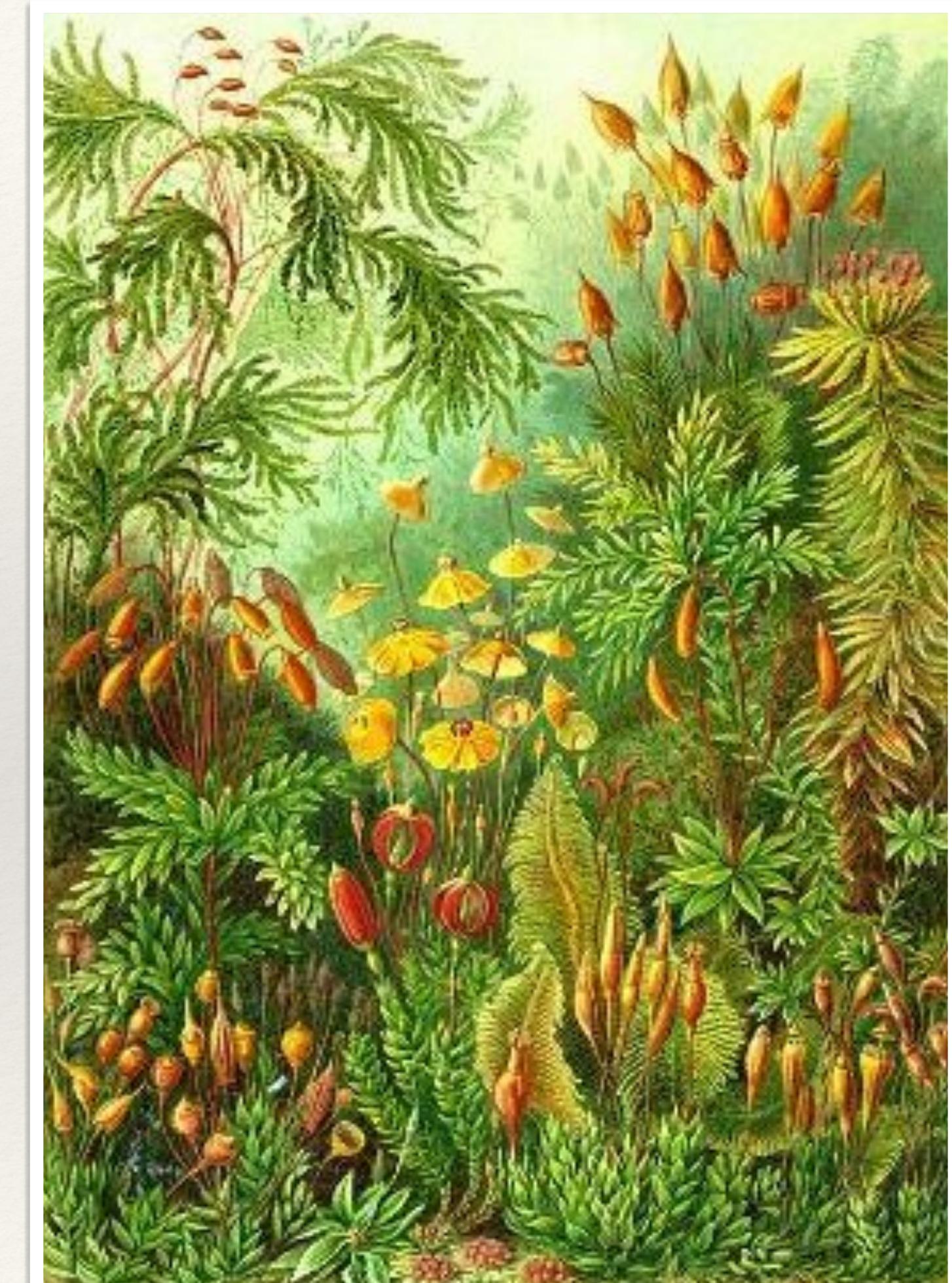


Tangled Bank - Haeckel (circa 1904)

# DINÂMICAS CO-EVOLUTIVAS E COMUNIDADES

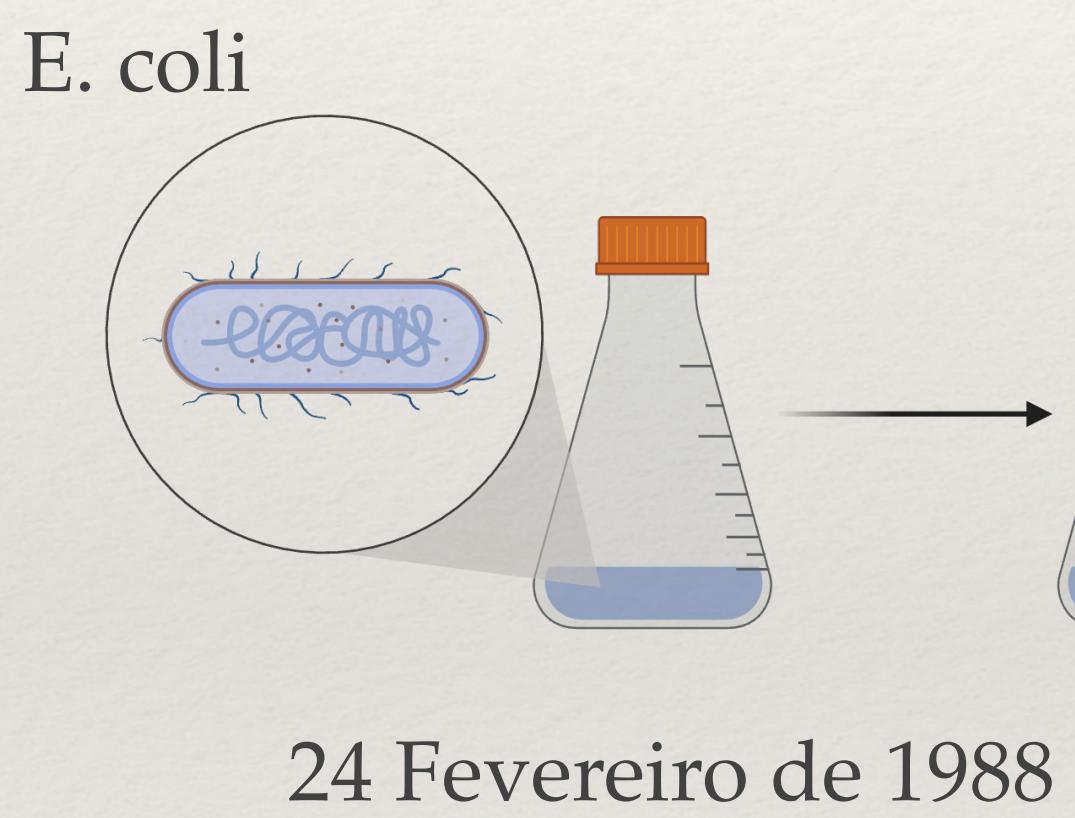
Quando olhamos para as plantas e arbustos que cobrem um **campo emaranhado**, somos tentados a atribuir o número e tipos de indivíduos ao que chamamos de acaso. Mas quão falsa é esta visão! (...) Que luta deve ter ocorrido durante longos séculos entre os vários tipos de árvores, cada uma espalhando suas 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

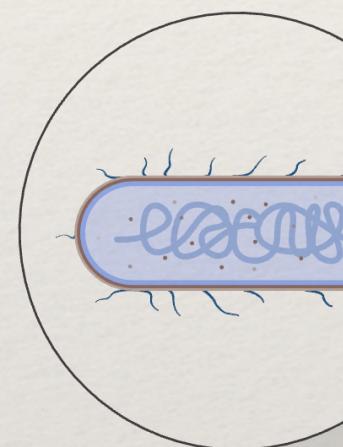


Hoje, Mais de 73,000  
gerações depois



# THE LONG TERM EVOLUTION EXPERIMENT

E. coli



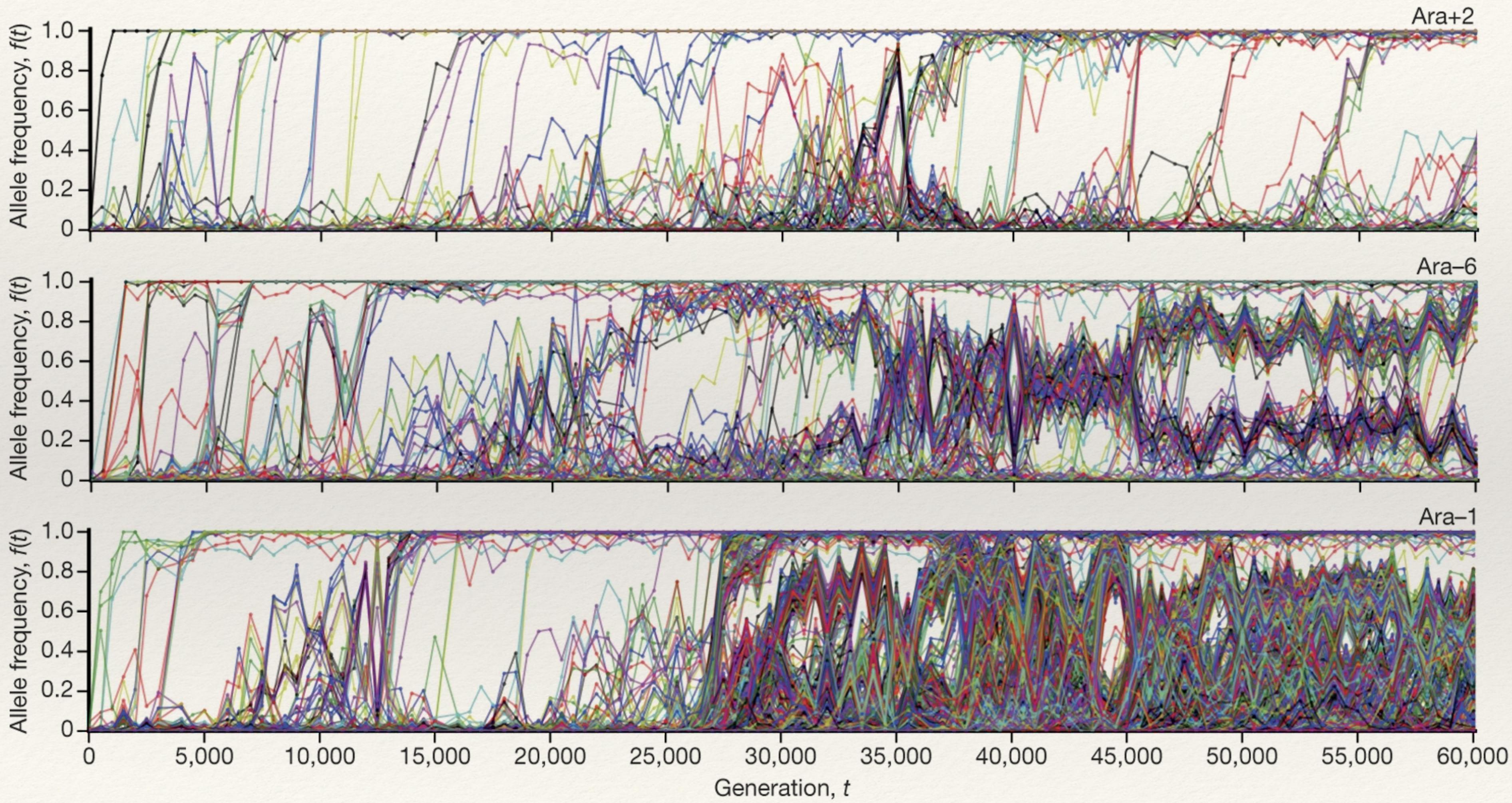
24 F



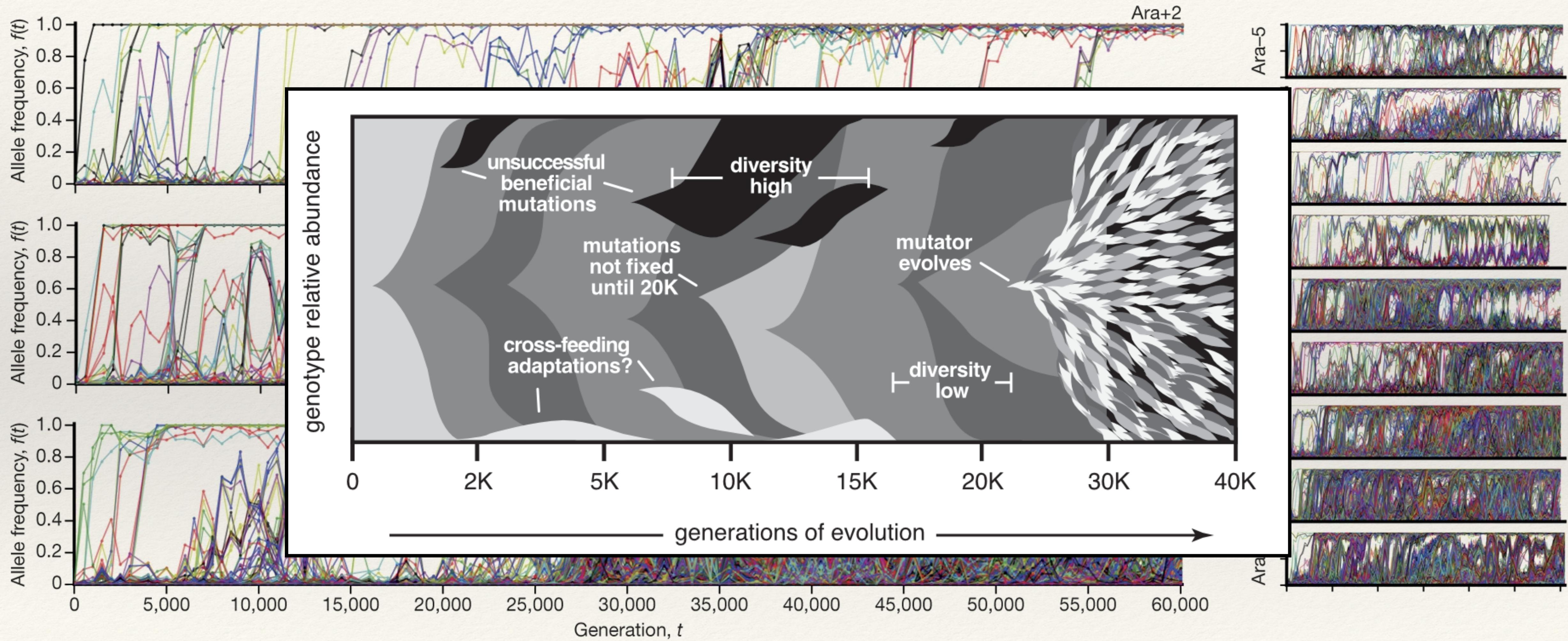
000



# DINÂMICA DE SUBSTITUIÇÕES NO LTEE



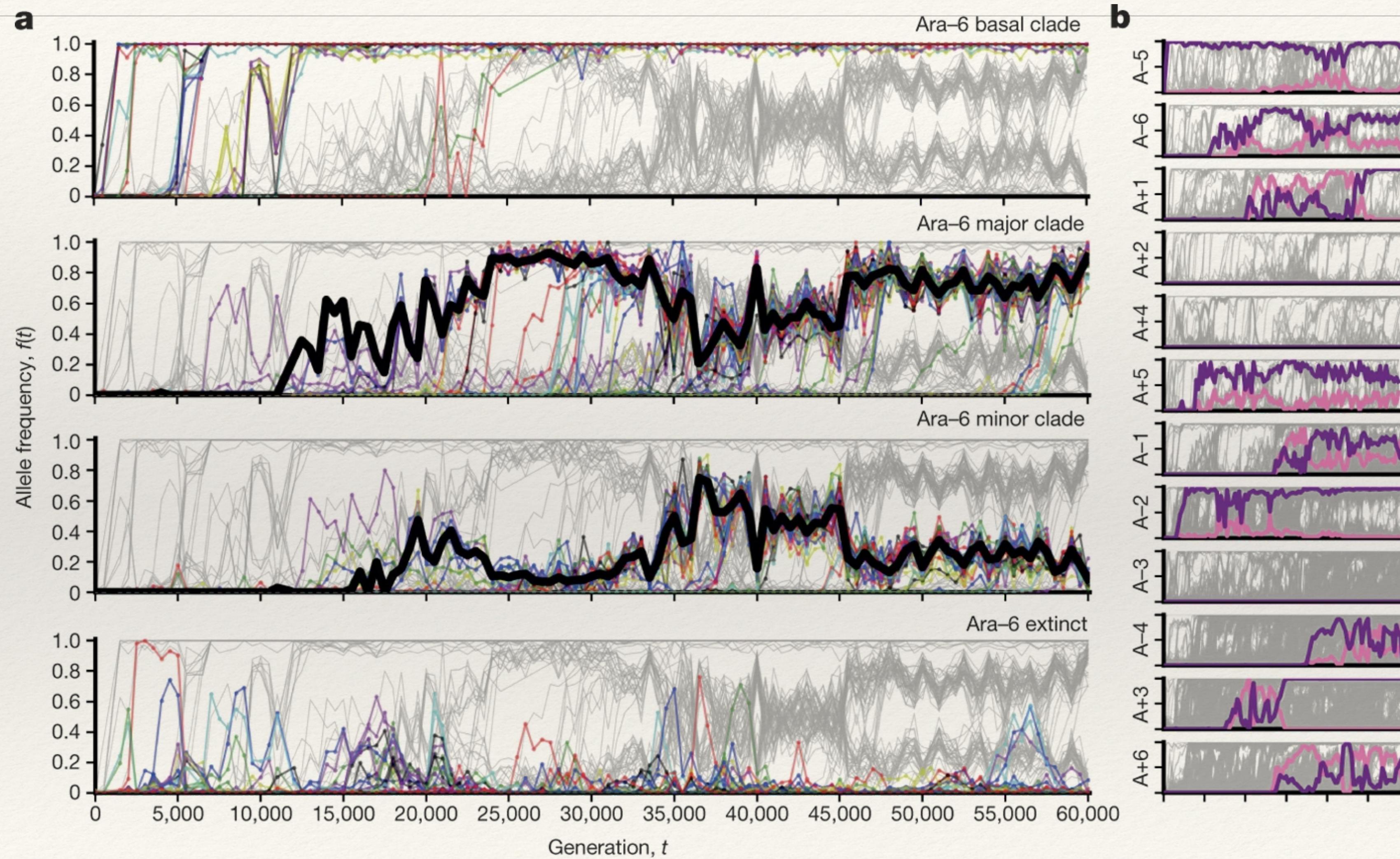
# DINÂMICA DE SUBSTITUIÇÕES NO LTEE



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



# O EMARANHADO É INESCAPÁVEL

News & Views | Published: 18 October 2017

Molecular evolution

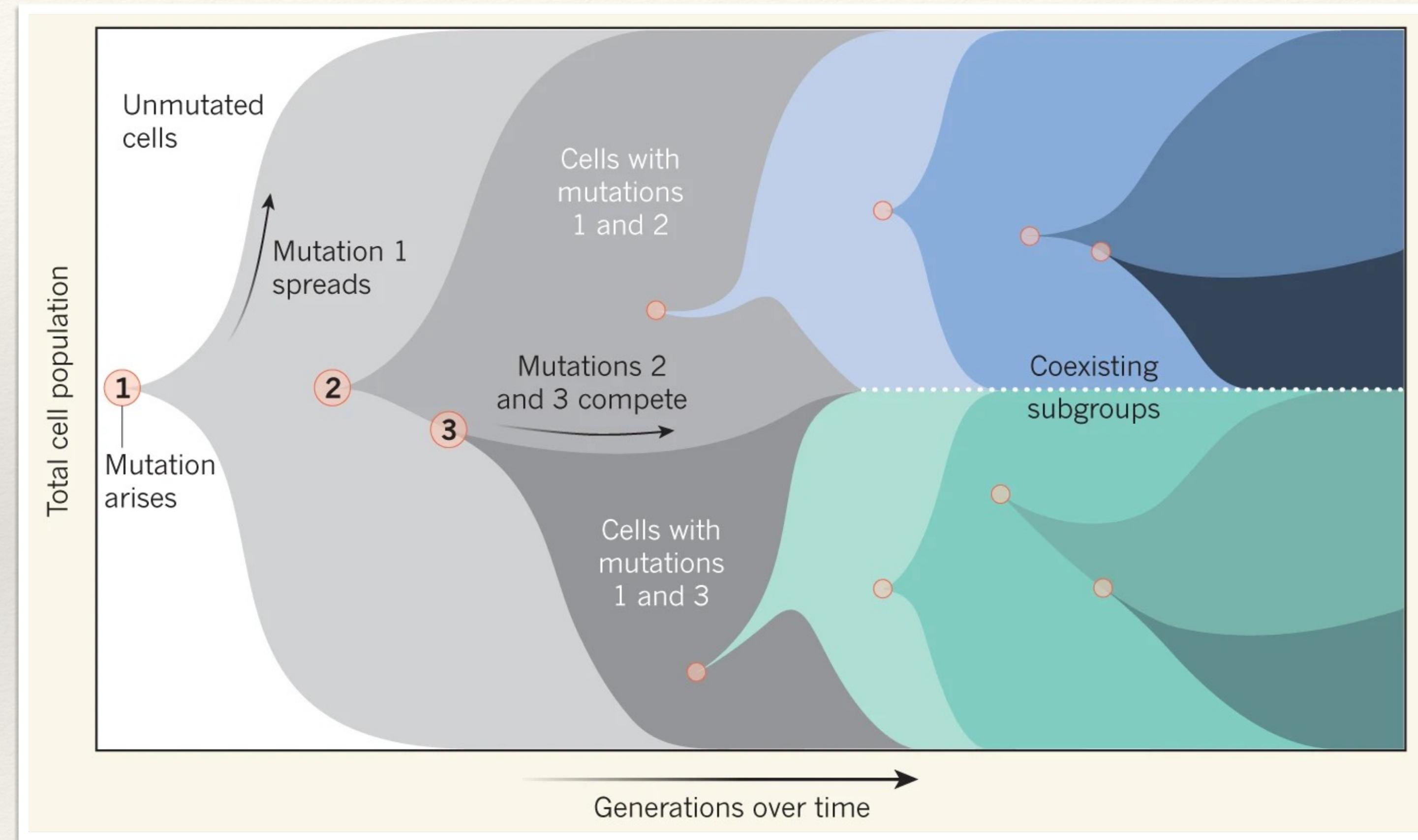
## No escape from the tangled bank

[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**

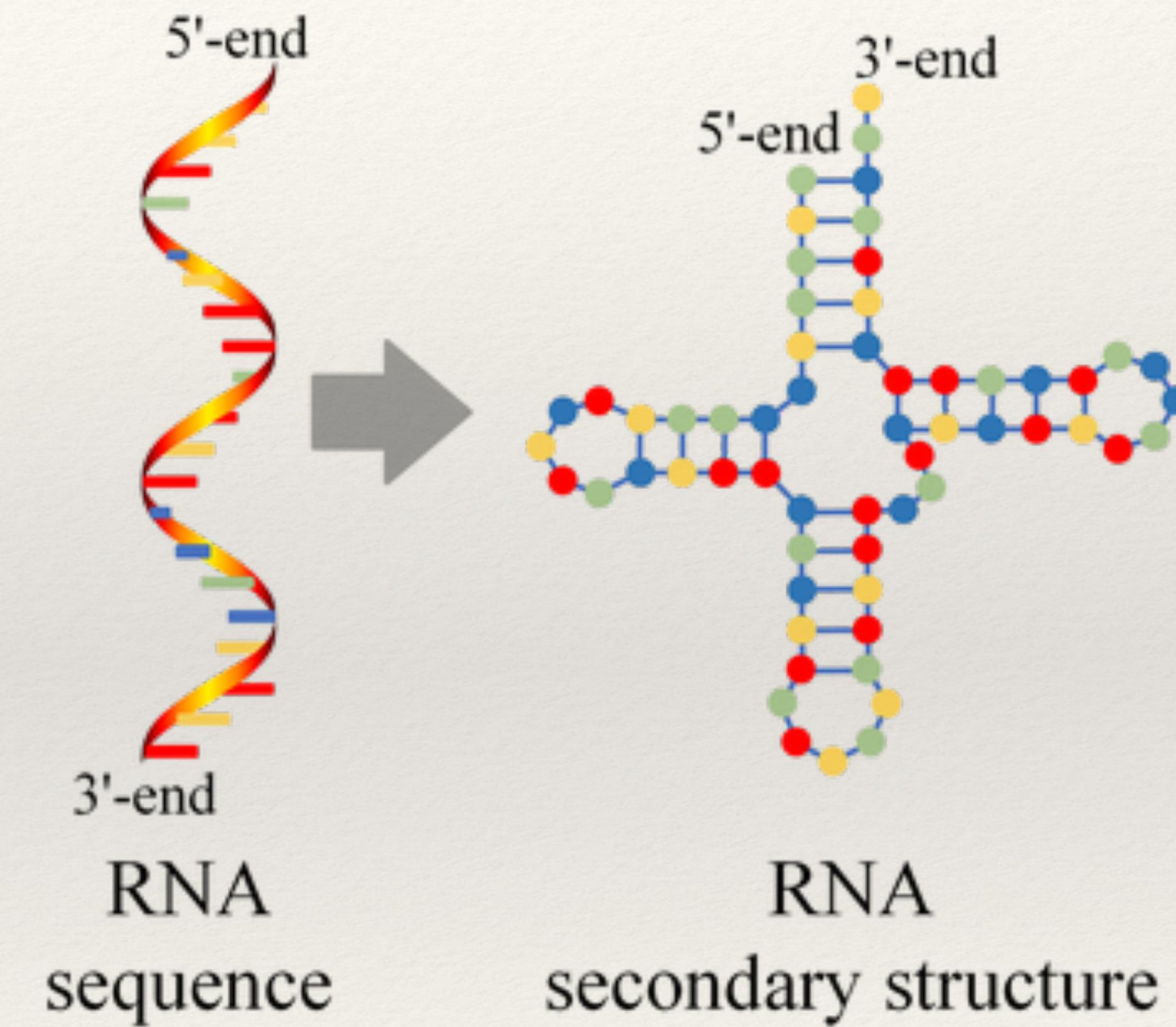
# MODULARIDADE E ROBUSTEZ

- 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

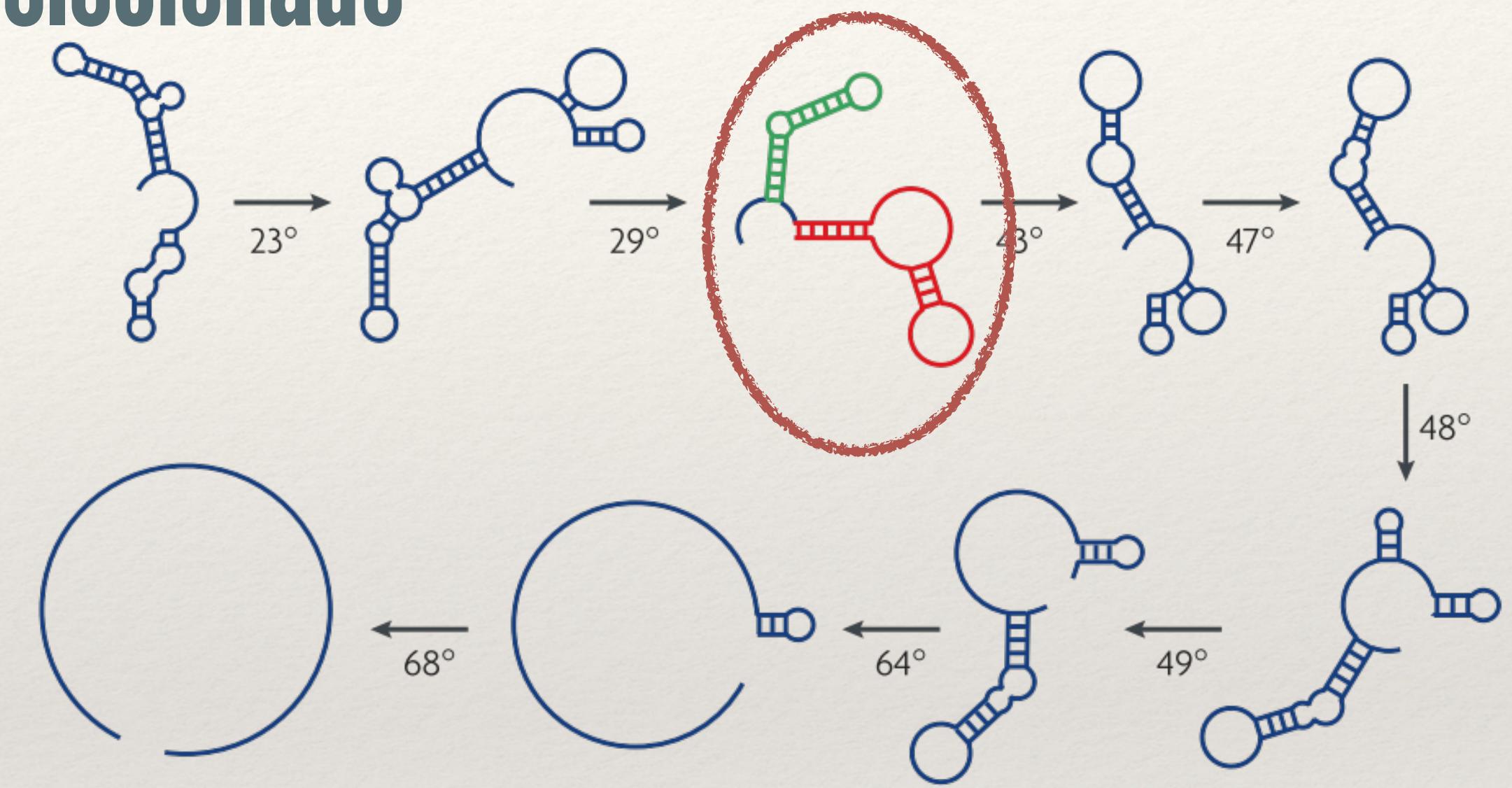
- Modularidade parece ser uma propriedade geral de sistemas biológicos, e aparece mesmo em sistemas evolutivos muito simples
- Mesmo moléculas de RNA com sequencias selecionadas para assumir uma estrutura secundaria de forma consistente apresentam comportamento modular



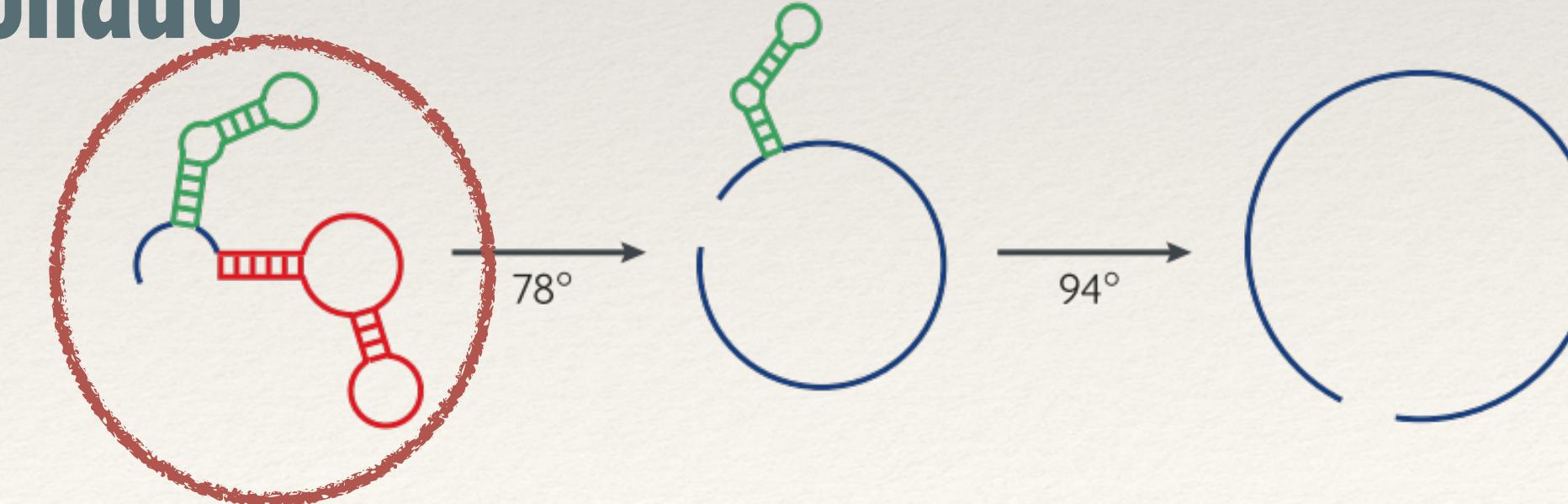
# MODULARIDADE E ROBUSTEZ

- 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

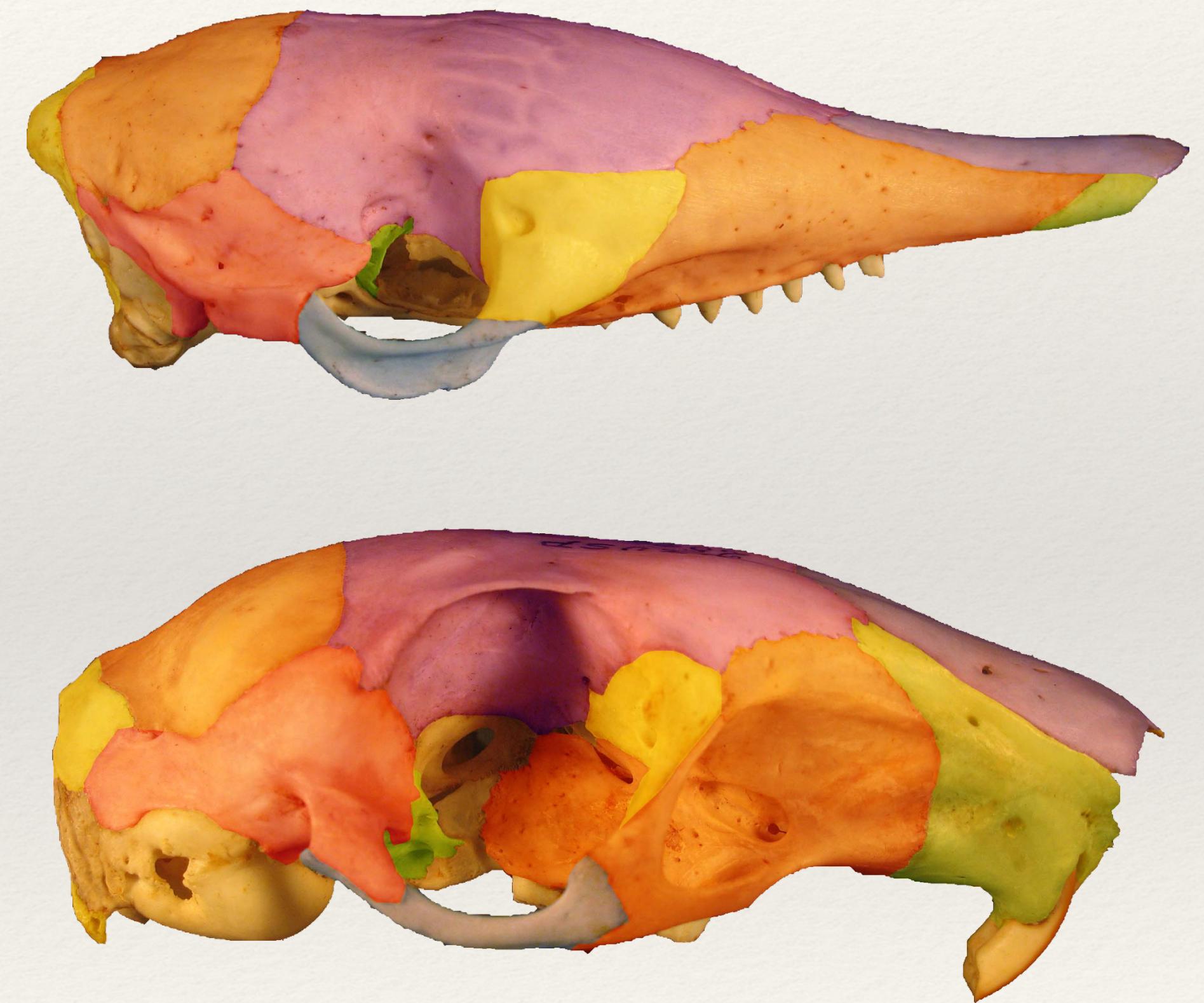
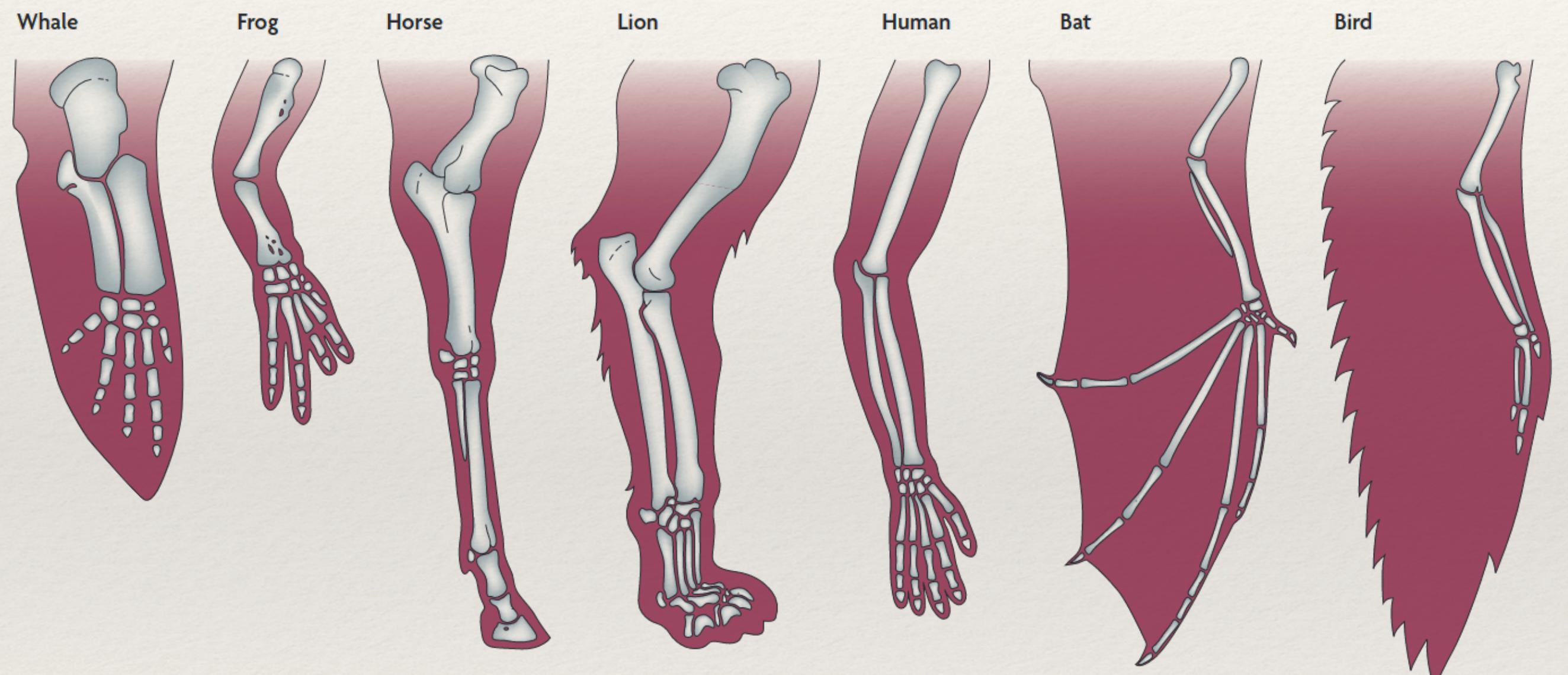
Não selecionado



Selecionado

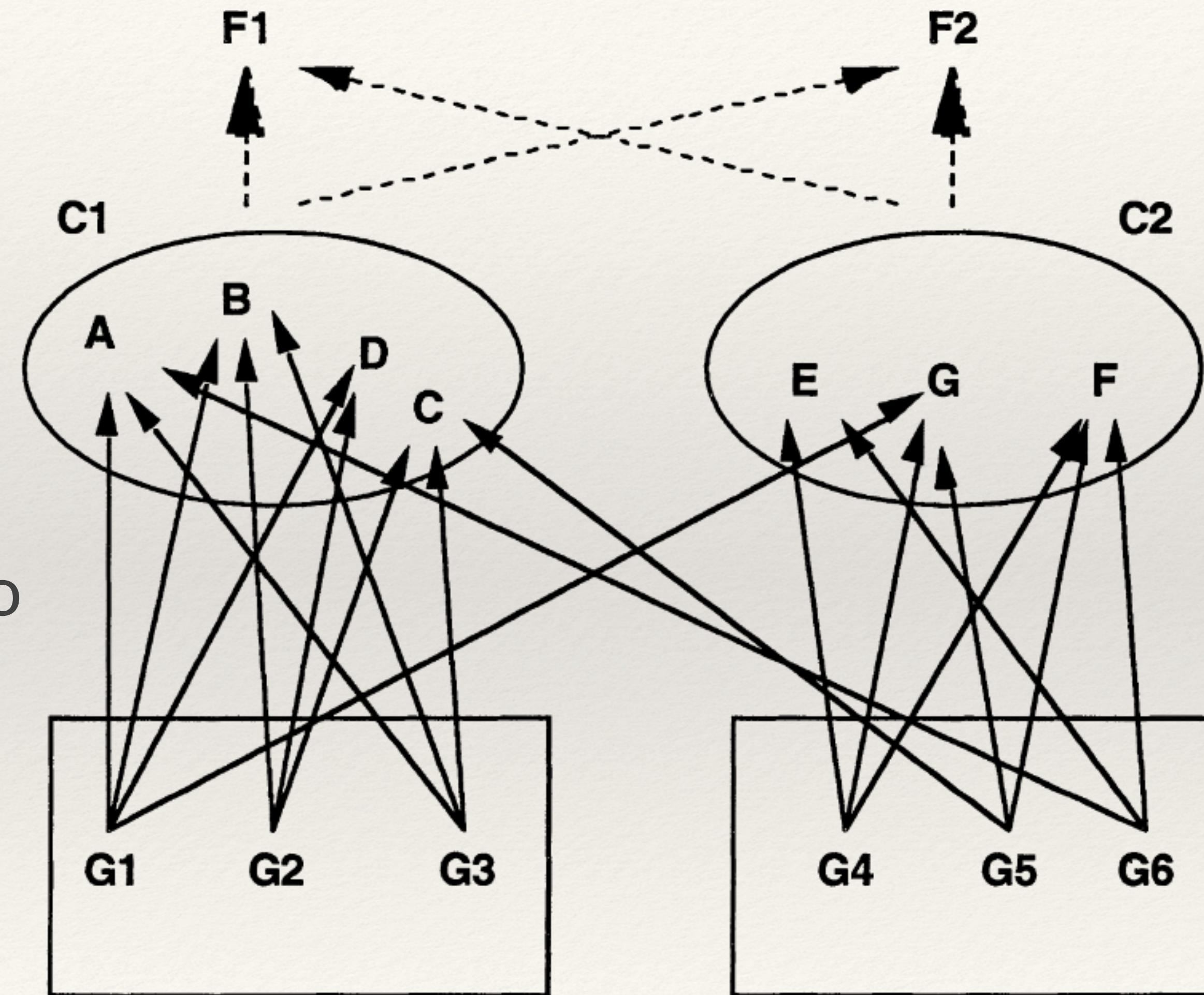


# CARACTERES COMO MÓDULOS



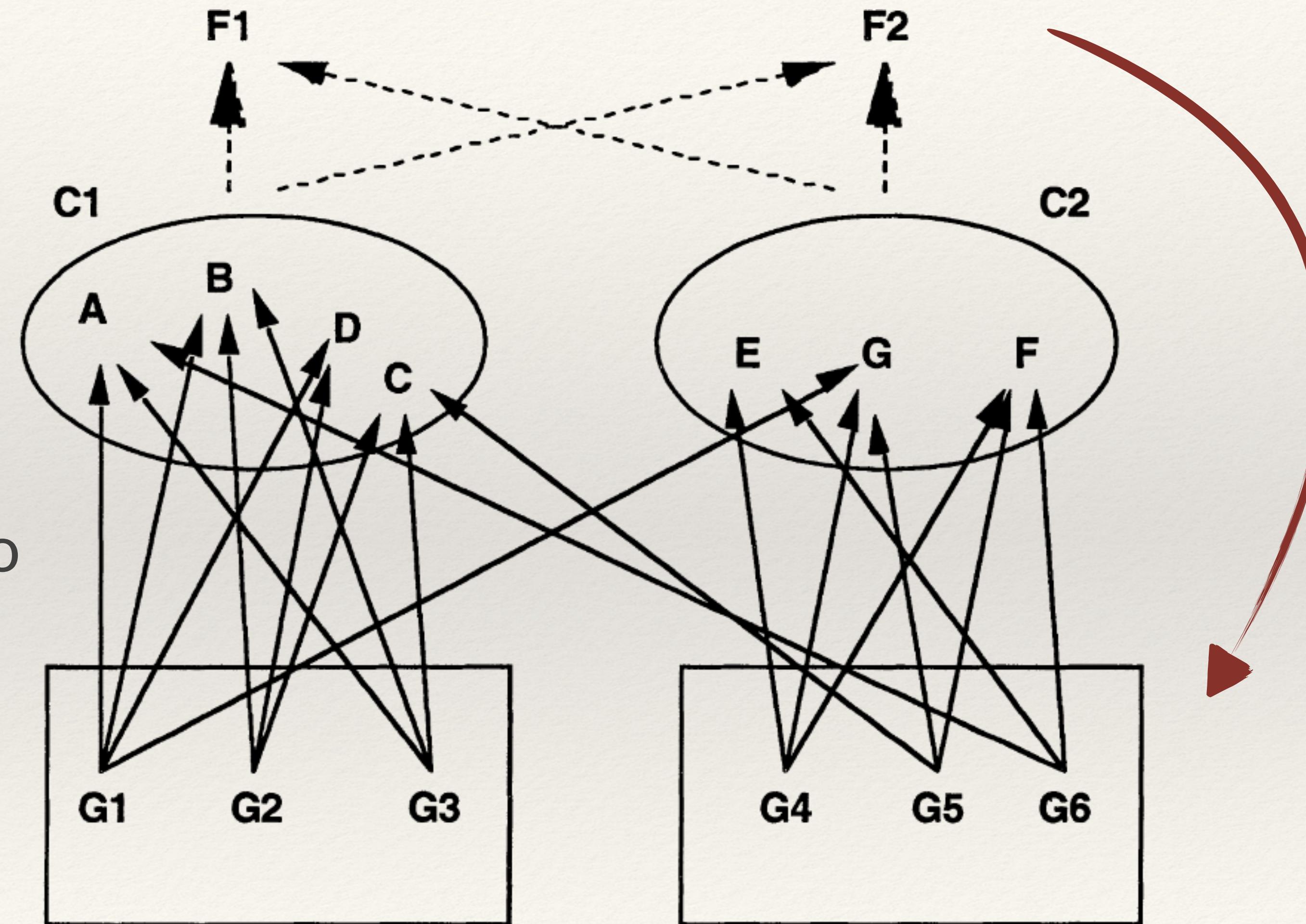
# MODULARIDADE FENOTÍPICA

Função  
Fenótipo  
Desenvolvimento  
Genes

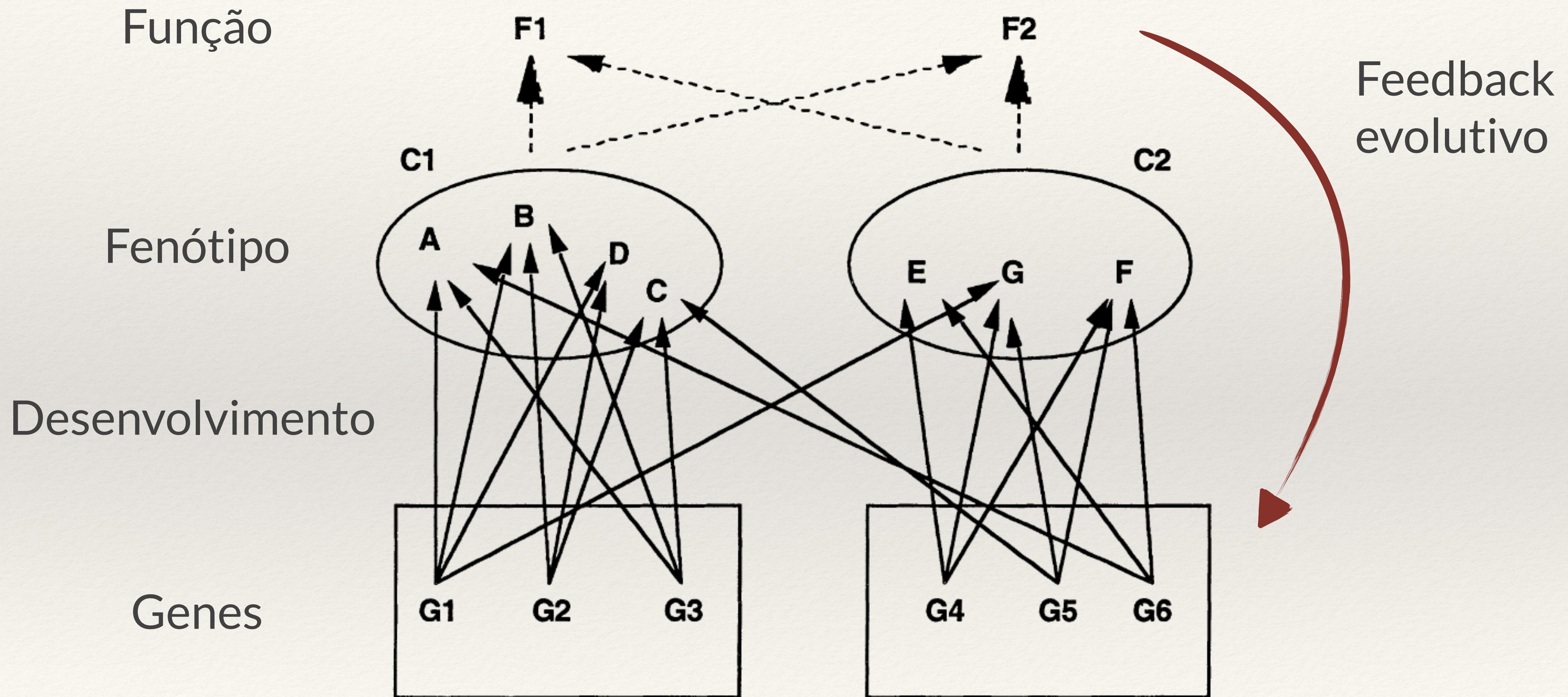


# MODULARIDADE FENOTÍPICA

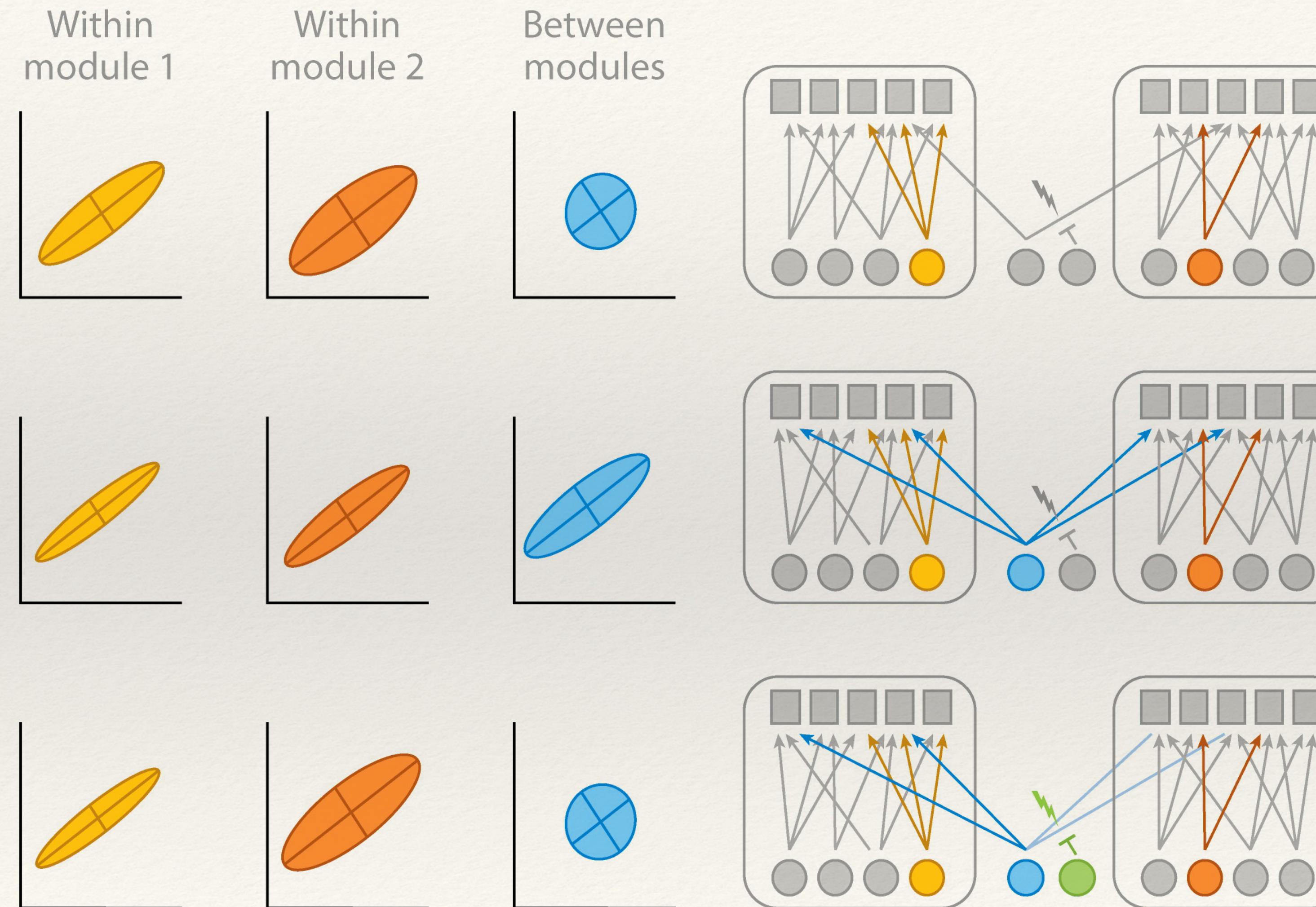
Função  
Fenótipo  
Desenvolvimento  
Genes



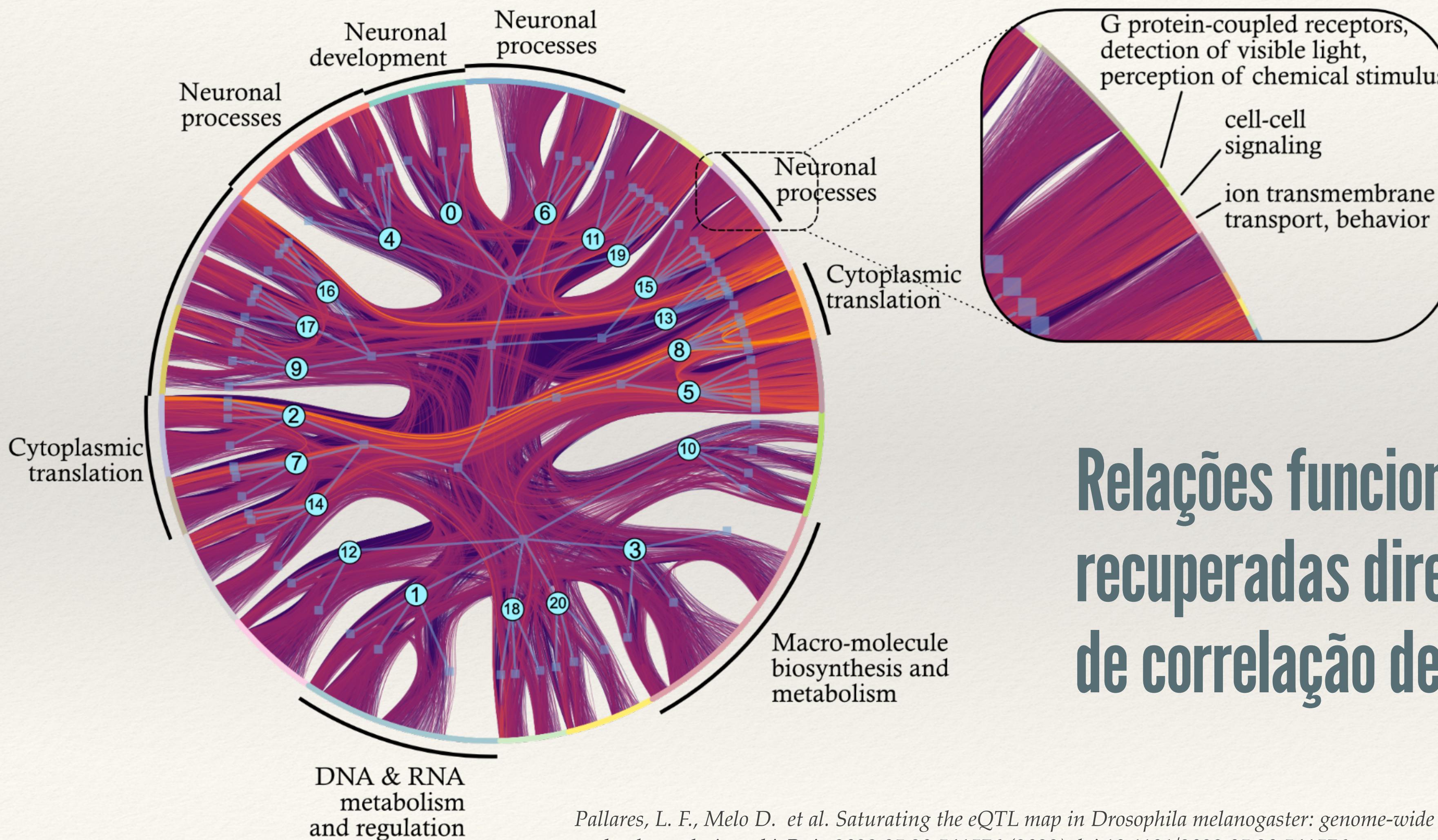
# MODULARIDADE FENOTÍPICA



# MODULARIDADE E COVARIACÃO



# MODULARIDADE EM REDES DE COEXPRESSÃO



Pallares, L. F., Melo D. et al. Saturating the eQTL map in *Drosophila melanogaster*: genome-wide patterns of cis and trans regulation of transcriptional variation in outbred populations. *bioRxiv* 2023.05.20.541576 (2023) doi:10.1101/2023.05.20.541576

# 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