

Modelos de seleção natural em diferentes níveis hierárquicos: interações entre DNA e célula.

Raul Abreu de Assis¹,

Departamento de Matemática – UNEMAT, 78550-000, Sinop/MT.

Resumo. Neste trabalho apresentamos quatro modelos de interação dos processos de seleção natural no nível genético e celular. O fenômeno abordado é o da replicação de DNAs egoístas, pedaços de DNA que buscam replicar-se sem contribuir para a multiplicação celular, vivendo como “parasitas” intracelulares. Os resultados indicam que, no caso que os DNAs replicam-se independentemente da reprodução celular, a população de células será levada à extinção, mesmo sob condições muito favoráveis para reprodução celular. No caso de replicação do DNA concomitante com a reprodução celular há a coexistência, mesmo sob condições limitantes do crescimento populacional celular. Finalmente, no caso em que há competição entre linhagens celulares, uma delas livre de mutações egoístas e outra com as mutações temos a extinção da linhagem mutante. Dessa forma, fica ilustrada a importância da interação entre os níveis hierárquicos de organização da vida no processo de seleção natural.

Palavras-chave: equação diferencial, DNA egoísta, multinível.

1. Introdução

O avanço no entendimento dos processos de evolução através da seleção natural e a explicação dos fenômenos biológicos através da unificadora Teoria da Evolução está entre as maiores conquistas da espécie humana em busca de uma maior compreensão do mundo natural. Darwin e Wallace, em 1858, apresentaram artigos conjuntamente na Linnean Society (Desmond e Moore, 1991), ambos inspirados pelas observações de variações espécies naturais através de regiões geográficas distintas e pela leitura do ensaio de Malthus “An Essay

¹raul@unemat-net.br

in the Principal of Population” (Malthus, 1798). Desde então, a Teoria da Evolução através da seleção natural tem se estabelecido de forma cada vez mais segura e completa, dados os avanços na compreensão dos mecanismos de hereditariedade das espécies, no grande aumento de amostras do registro fóssil, do acúmulo de dados de sequenciamento de genomas e mesmo na descrição matemática formal da teoria.

O processo de seleção natural ocorre em diversos níveis e diferentes escalas de tempo. Genes, células, indivíduos, populações, espécies e clades têm sido sugeridos como possíveis “unidades de seleção” (Barton et al., 2007; Futuyma, 2009). Entretanto, diversos autores têm mantido que as seleções no nível dos genes e dos indivíduos são as únicas responsáveis por gerar as características adaptativas observadas nos sistemas biológicos (Dawkins, 1982). Muitas vezes, para contornar a dificuldade de explicar características “altruístas”, cujo benefício não é dirigido diretamente ao indivíduo praticante da ação, esses defensores têm recorrido à teoria de valor adaptativo inclusivo (Hamilton, 1964), que leva em conta o grau de similaridade genética dos indivíduos envolvidos em ações altruístas.

Recentemente, entretanto, Nowak et al. (Nowak et al., 2010) colocaram em questão a solidez da fundamentação teórica e também os testes empíricos dessa teoria, sendo que o debate está em pleno desenvolvimento (Abbot, 2011). Outro autor, que há tempos vem buscando destacar a importância dos diferentes níveis de seleção natural nos processos evolutivos é Stephen Jay Gould, (Gould e Eldredge, 1977; Gould, 2002). Dessa forma, podemos afirmar que as interações entre os diferentes níveis de seleção natural e suas respectivas importâncias ainda são pontos que estão sendo pacificados dentro da Teoria de Evolução. Neste trabalho apresentamos modelos simples de interações entre o nível celular e genético, modelando dinâmica populacional de “DNAs egoístas” (transposons, introns, exons) (Barton et al., 2007; Futuyma, 2009) e sua relação com a dinâmica populacional de células.

O objetivo dos modelos apresentados neste trabalho não é de modelar detalhadamente nenhum sistema biológico específico, mas sim expor e discutir princípios gerais de interação entre níveis hierárquicos de seleção natural de forma sintética. Assim, designamos os modelos como *minimalistas*, ou seja, contendo o mínimo de componentes necessários para ilustrar uma forma de relação entre esses níveis. Dessa forma, foi possível obter, para alguns casos, soluções explícitas e análises detalhadas do comportamento do modelo, de ma-

neira a destacar a discussão das relações biológicas envolvidas no mesmo.

A célula é uma estrutura complexa que se reproduz, multiplicando, no processo, os genes que ela contém. A estrutura celular só pode ser construída através de um intrincado mecanismo de cooperação entre os genes, sendo necessárias estruturas para transcrição e síntese de proteínas, isolamento químico e divisão celular. Entretanto, em diversos casos (Kimura, 1983; Barton et al., 2007; Futuyma, 2009) as observações indicam que, em algumas espécies, apenas uma pequena fração dos genes codifica para proteínas, tendo, portanto, pouca participação no processo de construção e manutenção da estrutura celular. Dentre as diversas explicações para essa observação está o conceito de *selfish DNA*, um replicador que utiliza a estrutura celular apenas para fabricação e manutenção de suas cópias, sem contribuir diretamente para a geração dos efeitos fenotípicos que contribuem para a sua manutenção (Barton et al., 2007). Dessa forma, apresentamos um modelo de interação entre replicadores no nível genético e reprodução no nível celular.

2 Modelos de DNA egoísta em uma linhagem

Nesta seção apresentamos dois modelos de dinâmicas de replicação de DNAs egoístas, com hipóteses biológicas distintas, estabelecendo as consequências das mesmas para cada caso.

2.1 Modelo 1: DNAs egoístas fora de controle

Em nosso primeiro modelo, os dois níveis hierárquicos a serem analisados são o nível genético (ocorrendo principalmente dentro da célula) e o nível celular (que interage com o meio extracelular de forma importante). Dessa forma, temos duas populações a serem modeladas, o número de genes egoístas e o número de células na população. Denotamos por $X(t)$ a variável que representa o número de genes egoístas que, por simplicidade, supomos ser de apenas um tipo e $N(t)$ o número de células na população.

As hipóteses que adotaremos para este modelo são as que seguem:

1. Os DNAs egoístas replicam-se independentemente da reprodução celular.
2. Ao se reproduzir ou perecer, as células também aumentam ou diminuem o número de DNAs egoístas, de maneira proporcional à sua densidade nas células.

3. Os DNAs egoístas estão distribuídos uniformemente nas células da população (densidade dada por $X(t)/N(t)$).
4. A dinâmica vital das células depende da *densidade* de DNAs egoístas na população com a taxa de reprodução caindo linearmente com o aumento da densidade e a mortalidade aumentando de forma análoga.
5. Na ausência de DNAs egoístas, a população de células cresce exponencialmente.

A hipótese 1 indica apenas uma hipótese biológica utilizada para investigar as consequências desse tipo de interação entre os níveis, representando uma dinâmica na qual os replicadores egoístas reproduzem-se independentemente da célula estar se reproduzindo ou não. Isso indica uma forma de replicação agressiva, pois, mesmo no caso do ambiente exterior não favorecer a reprodução celular o DNA egoísta se reproduz.

A hipótese 2 está relacionada com o efeito da reprodução celular no número de replicadores egoístas. Colocada desta forma, supõe-se que, ao se dividir, por fazer parte do DNA da célula, os replicadores dentro dessa célula também são duplicados na divisão celular. Analogamente, ao perecer, a célula elimina consigo uma quantidade equivalente à densidade de replicadores egoístas na população, ou seja, os replicadores não sobrevivem sem a estrutura celular.

A hipótese 3, que poderia parecer demasiado restrigente, na verdade seria uma consequência natural da análise de uma população fundada por um indivíduo mutante com a presença de DNAs egoístas no indivíduo fundador e subsequente reprodução na qual os DNAs egoístas se distribuem igualmente entre as novas células.

A hipótese 4 representa o custo da presença do DNA egoísta no ambiente celular. Para que o DNA egoísta possa se replicar, é necessário o uso de moléculas e de estruturas celulares que, de outra forma, poderiam ser utilizadas aproveitadas pela célula na sua própria reprodução. A hipótese de que a taxa de reprodução decai linearmente com o aumento da densidade de DNA egoísta resulta, em primeiro lugar do princípio da parcimônia, e, alternativamente, da suposição de que cada gene egoísta apresenta um custo fixo para o nível celular. A hipótese de que a mortalidade também é afetada indica que a célula só pode sustentar um número limitado de DNAs egoístas, perecendo com uma densidade acima de uma densidade crítica.

A hipótese 5 é simplificadora da dinâmica, que convém para a criação de um modelo simples, nela estão presente tanto uma natalidade malthusiana (AB), quanto uma mortalidade de mesmo tipo (MN). Como veremos no modelo, os efeitos de inibição do crescimento devido à atuação da população DNA egoísta atua como limitador do crescimento populacional. Ou seja, estamos considerando uma hipótese de ambiente favorável ao crescimento populacional celular.

Com essas hipóteses podemos escrever uma dinâmica para as populações $X(t)$ e $N(t)$:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= (X/N) \frac{dN}{dt} + BX \\ \frac{dN}{dt} &= A N (1 - (x/N)/D_c) - M N\end{aligned}\quad (2.1)$$

onde D_c representa uma densidade crítica na qual a taxa de reprodução celular chega a zero, A é a taxa máxima de reprodução celular, B a taxa de reprodução independente dos replicadores egoístas e M a taxa de mortalidade natural da população de células.

Denotando $D_c = X_c/N_c$ podemos realizar uma adimensionalização que leva em conta as unidades de X e N em termos dessas quantidades críticas: $x = X/X_c$, $n = N/N_c$. A unidade de tempo pode ser adimensionalizada seguindo-se a escala de tempo da mortalidade da população de células $t^* = M t$. Abandonando os asteriscos e substituindo dN/dt na primeira equação do sistema 2.1, obtemos:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= a x(1 - x/n) - x + bx \\ \frac{dn}{dt} &= a n(1 - x/n) - n\end{aligned}\quad (2.2)$$

onde $a = A/M$, B/M . Observamos que, em nossa discussão, podemos assumir $a > 1$, isto é, na ausência de DNAs egoístas, a população de células crescerá exponencialmente.

O modelo 2.2 admite solução explícita, que pode ser obtida através da análise da evolução da densidade $y(t) = x(t)/n(t)$, cuja dinâmica é dada por:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d(x/n)}{dt} = b(x/n) = by\quad (2.3)$$

cuja solução explícita é dada por:

$$y(t) = d_0 e^{bt}\quad (2.4)$$

onde $d_0 = x_0/n_0$ é a densidade inicial, com x_0, n_0 os valores iniciais das variáveis $x(t)$ e $n(t)$. A forma da solução $y(t)$ já indica que o prospecto da população $n(t)$ não é favorável, pois temos um aumento exponencial da densidade de DNAs egoístas na população. A partir da solução para a densidade 2.4, as equações do sistema 2.2 tornam-se separáveis, fornecendo $x(t)$ e $n(t)$ explicitamente:

$$\begin{aligned} n(t) &= x_0 \exp \left(at - t + ((ax_0)/(bn_0)) (1 - e^{bt}) \right) \\ x(t) &= n_0 \exp \left(at - t + bt + ((ax_0)/(bn_0)) (1 - e^{bt}) \right) \end{aligned} \quad (2.5)$$

Uma consequência direta da forma das soluções 2.5 é que tanto $x(t)$ como $n(t)$ tendem a 0 quanto $t \rightarrow \infty$. Nas figuras 1 e 2 apresentamos uma trajetória $(x(t), n(t))$ para uma condição inicial.

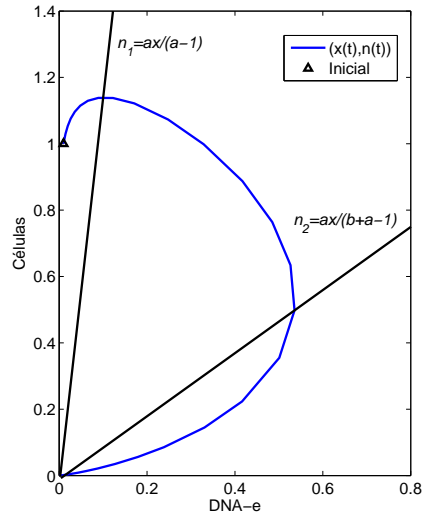
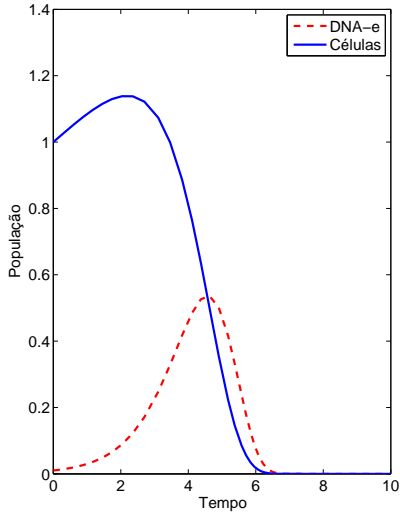


Figura 1: Modelo 1: o DNA egoísta multiplica-se independentemente da multiplicação celular. A população de células é levada à extinção se $b > 0$. $x(t) \rightarrow 0, n(t) \rightarrow 0$.

Figura 2: Linhas de anulação: \dot{n} , $n_1 = ax/(a-1)$ e \dot{x} , $n_2 = ax/(b+a-1)$. $a = 1.1, b = 1.01$ e $x_0 = 0.01$.

Somente o fato das populações tenderem à extinção não pode nos levar a conclusões precipitadas sobre o efeito das hipóteses no comportamento do modelo e inferências sobre o fenômeno biológico. O tempo para extinção é um fator

fundamental a ser analisado, pois, no caso dele ser muito grande, as próprias hipóteses biológicas poderiam perder sua validade ou mesmo o horizonte de simulação perder o interesse. Por exemplo, se chegássemos à conclusão que levaria bilhões de anos para que as populações começassem a decrescer, então o modelo indica que tal tipo de relação entre os níveis hierárquicos é perfeitamente compatível com o processo de seleção natural e, pelo comportamento de crescimento exponencial, poderíamos dizer que existiria uma seleção a favor desse tipo de DNA egoísta. Uma forma de analisar as escalas de tempo da dinâmica populacional é estudar o tempo que leva para cada uma das populações começar a decrescer.

Utilizando as retas de anulação de dx/dt e dn/dt podemos obter os instantes nos quais as populações $x(t)$ e $n(t)$ atingem seus máximos, decrescendo em seguida até a extinção. Nas figuras 1 e 2 podem ser observadas as linhas de anulação e os pontos máximos de cada população em algumas trajetórias. Os tempos t_x e t_n são dados por:

$$t_x = \ln \left(\frac{a+b-1}{a} \frac{n_0}{x_0} \right) / b; \quad (2.6)$$

$$t_n = \ln \left(\frac{a-1}{a} \frac{n_0}{x_0} \right) / b; \quad (2.7)$$

Analisaremos em detalhe apenas o instante t_n , sendo a análise para t_x análoga. O tempo t_n pode ser reescrito como:

$$t_n = \frac{1}{b} (\ln(1 - 1/a) + \ln(n_0/x_0)). \quad (2.8)$$

A densidade inicial $d_0 = x_0/n_0$ determina se t_n será positivo ou negativo, sendo positivo de acordo com a condição:

$$d_0 < 1 - 1/a. \quad (2.9)$$

Para os casos em que $t_n < 0$, temos que desde o aparecimento do DNA mutante egoísta, o mesmo já faz com que a população de células $n(t)$ diminua, de forma que favorece a extinção da população de células enquanto aumenta sua densidade dentro das células.

Nos casos em que o mutante inicial representa uma densidade muito pequena (quando comparada a D_c), para a qual $t_n > 0$, podemos estudar a influência dos parâmetros a , b e d_0 .

O parâmetro a , apesar de contribuir para o aumento de t_n tem sua influência limitada, mesmo com $a \rightarrow \infty$ $\left(\frac{\partial t_n}{\partial a} = \frac{1}{ba^2(1-1/a)}, a > 1\right)$:

$$T^* = \lim_{a \rightarrow \infty} t_n = \frac{1}{b} \ln(n_0/x_0). \quad (2.10)$$

Isto é, mesmo com uma taxa de reprodução celular tendendo a infinito, o tempo para que a população $n(t)$ comece a diminuir é finito, indicando pouca sensibilidade de t_n ao parâmetro a . Isso indica que mesmo com uma população de células reproduzindo-se muito rapidamente, não é possível evitar a redução da população (o que é uma consequência da hipótese de que a reprodução celular também reproduz a população de DNAs egoístas).

Com relação ao parâmetro de densidade crítica $D_c = X_c/N_c$, temos que a densidade inicial será numericamente igual a $d_0 = 1/D_c$ pois, inicialmente, há apenas um DNA mutante egoísta em uma célula, de forma que a densidade adimensional fica: $d_0 = (1/X_c)/(1/N_c) = N_c/X_c = 1/D_c$ (note que é uma igualdade numérica, apenas). Da equação 2.10, podemos escrever:

$$T^* = \frac{1}{b} \ln(D_c). \quad (2.11)$$

Ou seja, o majorante para o tempo de início de decrescimento depende do logaritmo da densidade crítica. Isso quer dizer que o tempo para que a população de células seja afetada pelo crescimento da população de DNAs egoístas cresce apenas com o logaritmo da densidade crítica, mostrando que mesmo que haja pouco prejuízo para a célula, elas serão afetadas em um tempo relativamente curto devido ao crescimento exponencial da população $X(t)$.

A maior sensibilidade de t_n é com relação ao parâmetro b , que controla o crescimento exponencial independente da reprodução celular. No caso em que o ciclo de reprodução do DNA egoísta for muito menor do que o tempo de vida celular, como $b = B/M$ (tempo vida celular \div tempo ciclo reprodutivo DNA egoísta), temos $b \gg 1$, levando a tempos de decaimento populacional pequenos. Nesses casos, o processo de seleção natural eliminaria populações que sofressem tal tipo de mutações. Dessa forma, teríamos o processo de seleção natural atuando em duas direções distintas entre os níveis hierárquicos dos genes e das células. No nível genético a seleção natural favoreceria os DNAs egoístas, que promovem sua replicação ao custo do reprodução celular. No nível celular, células que sofressem esse tipo de mutação estariam provavelmente condenadas à extinção, de forma que nesse nível a seleção atuaria *contra* a permanência

dos DNAs egoístas. Finalmente, vale mencionar que dois caminhos para a sobrevivência se abririam para tais populações: ou as células sofreriam mutações capazes de controlar o crescimento do DNA egoísta, ou esses últimos apresentariam adaptações para migrar entre populações de células.

Vale mencionar que o modelo considera um crescimento exponencial celular na ausência de DNAs egoístas, de forma que a seleção natural contra mutações desse tipo teria uma tendência de ser mais forte do que a representada pelo modelo.

Finalmente, temos que, se $b \rightarrow 0$, $t_n \rightarrow \infty$. Mostrando que, no caso em que não há reprodução independente do DNA egoísta há uma possibilidade de sobrevivência das populações. Entretanto, com $b = 0$ o modelo representaria apenas a dinâmica populacional do DNA comum que replica-se à uma taxa proporcional à sua densidade nas células. Para representar um DNA egoísta que replica-se mais rapidamente que o DNA comum, apresentamos um outro modelo, no qual o DNA não possui replicação independente.

2.2 Modelo 2: coexistência

No modelo anterior, vimos que a reprodução independente do DNA egoísta levava à provável extinção da população celular (não havendo modificação das hipóteses no tempo). Nesta seção consideraremos o caso em que o DNA egoísta replica-se apenas ao ocorrer a reprodução celular. A seguir apresentamos as hipóteses do novo modelo:

1. Os DNAs egoístas replicam-se apenas na reprodução celular.
2. Ao se reproduzir ou perecer, as células também aumentam ou diminuem o número de DNAs egoístas, de maneira proporcional à $(1 + \gamma)$ vezes sua densidade nas células.
3. Os DNAs egoístas estão distribuídos uniformemente nas células da população (densidade dada por $X(t)/N(t)$).
4. A dinâmica vital das células depende da *densidade* de DNAs egoístas na população com a taxa de reprodução caindo linearmente com o aumento da densidade e a mortalidade aumentando de forma análoga.
5. Na ausência de DNAs egoístas, a população de células cresce exponencialmente.

A modificação na hipótese 1 visa investigar a possibilidade de sobrevivência da população de células no caso da existência de DNAs egoísta cuja replicação/morte não ocorre de forma independente do ciclo celular.

A hipótese 2 visa diferenciar a dinâmica do DNA egoísta do DNA convencional, uma vez que se tivéssemos uma reprodução simplesmente proporcional à densidade na população teríamos $d[X(t)/N(t)]/dt = 0$ e estaríamos tratando de DNA convencional. Quando adicionamos γ ao fator de reprodução, isso significa que o DNA egoísta produz uma taxa de replicação (e morte, no caso da célula morrer) *maior* do que aquela experimentada pelo DNA convencional. A hipótese de que $\dot{x} = (1 + \gamma)\dot{n}$, supõe que o DNA egoísta não só promove sua replicação a uma taxa maior que o DNA convencional (cuja taxa de reprodução é sua concentração por célula multiplicada pela taxa de reprodução celular), mas também *perece* a uma taxa maior. No caso em que a mutação apenas multiplica-se a uma taxa maior, mas perece à mesma taxa, temos um aumento da densidade da mesma, o que leva, eventualmente, à extinção celular. Entretanto, os tempos para extinção são muito mais elevados do que no caso do modelo 1, e o modelo 2 seria um caso limite quanto o tempo de extinção tende a infinito. Como o modelo 2 é de mais fácil tratamento analítico, resolvemos adotá-lo para o fim de ilustrar que a restrição do ciclo reprodutivo do DNA egoísta ao ciclo celular modifica qualitativamente a relação de permanência da população celular.

Finalmente, a hipótese 4 esta relacionada com a hipótese 2, uma vez que o DNA egoísta replica-se a um certo custo para a célula. Observamos, entretanto, que seria razoável supor uma densidade crítica $D_c = X_c/N_c$ muito maior para este caso, uma vez que o DNA egoísta não replica-se independentemente da célula.

A hipótese 5 indica um ambiente extremamente favorável às células na ausência de DNAs egoístas.

O sistema de equações, já adimensional, fica:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= (1 + \gamma)x(a(1 - x/n) - 1) \\ \frac{dn}{dt} &= n(a(1 - x/n) - 1) \end{aligned} \tag{2.12}$$

onde o parâmetro $\gamma \in (0, \infty)$ é adimensional e representa o quanto o DNA egoísta é capaz de distorcer a reprodução celular ao seu favor e o parâmetros a é idêntico ao do modelo 2.2.

Assim como no modelo anterior, podemos escrever a dinâmica para a densidade $y(t) = x(t)n(t)$:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d(x/n)}{dt} = (a-1)\gamma y \left(1 - \frac{y}{1-1/a}\right) \quad (2.13)$$

que é uma equação logística para $y(t)$, que tem como solução explícita:

$$y(t) = \frac{1-1/a}{1 + \left(\frac{1-1/a}{d_0} - 1\right) e^{-(a-1)\gamma t}}. \quad (2.14)$$

Recordando que $a > 1$ (pois a população cresce exponencialmente na ausência de DNAs egoístas, logo $A/M > 1$) e $\gamma > 0$, temos que $y(t) \rightarrow 1 - 1/a$, ou seja a densidade de DNAs egoístas na população tende a um valor limite $d^* = 1 - 1/a$, logo a trajetória $(x(t), n(t))$ tende à reta $n = x/(1 - 1/a)$, sobre a qual $\dot{x} = \dot{n} = 0$.

Podemos também obter a solução do sistema na forma $n(x)$, utilizando a equação diferencial:

$$\frac{dn}{dx} = \frac{1}{1 + \gamma} \frac{n}{x} \quad (2.15)$$

de onde obtemos a solução:

$$n(x) = n_0 \left(\frac{x}{x_0}\right)^{1/(1+\gamma)}. \quad (2.16)$$

De posse dessa solução temos os pontos-limites das trajetórias $(x(t), n(t))$, calculando a intersecção das mesmas com a reta $n = x/(1 - 1/a)$:

$$\begin{aligned} x^* &= \left(\frac{n_0}{(1-1/a)}\right)^{(1+1/\gamma)} \left(\frac{1}{x_0}\right)^{1/\gamma} \\ n^* &= \frac{x^*}{1-1/a} \end{aligned} \quad (2.17)$$

Nas figuras 3 e 4 mostramos as soluções $x(t)$, $n(t)$ a trajetória no plano de fase e a linha de anulação $n = x/(1 - 1/a)$.

É possível mostrar que, no caso em que $-1 < \gamma < 0$, o comportamento qualitativo do modelo muda e teremos duas possibilidades: extinção das populações se $d_0 > 1 - 1/a$ e tendendo ao infinito se $d_0 \leq 1 - 1/a$. Entretanto, para a presente discussão esses casos podem ser descartados, uma vez que estamos representando a dinâmica de DNAs egoístas, para os quais $\gamma > 0$.

O modelo 2.12 apresenta um comportamento que possibilita a sobrevivência da população mesmo na presença de DNAs egoístas, ou seja, uma da

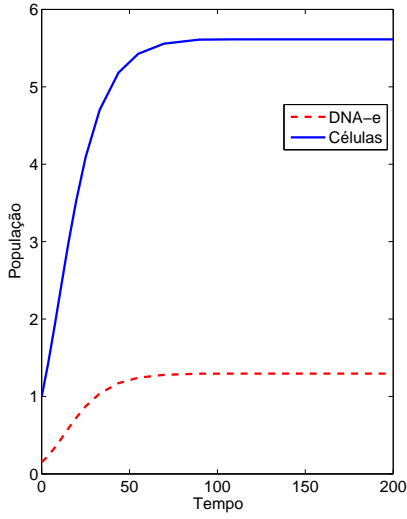


Figura 3: Modelo 2: o DNA egoísta multiplica-se concomitantemente com a multiplicação celular. Há coexistência do DNA egoísta com a população celular.

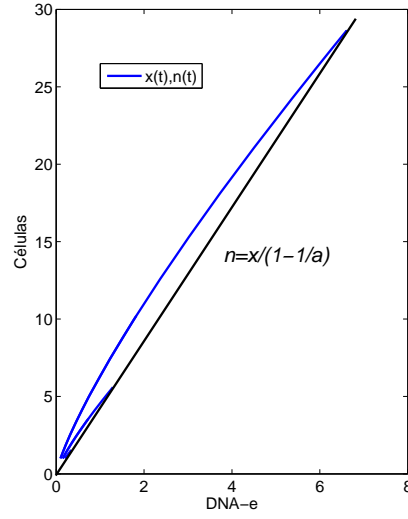


Figura 4: Linha de anulação: $\dot{n} = \dot{x} = 0$, $n_1 = ax/(a-1)$. $x(t) \rightarrow x^*$, $n(t) \rightarrow n^*$, o ponto de convergência depende da condição inicial. $a = 1.3$, $b = 1.25$ e x_0 variável de 0.1 a 0.25.

hipótese de que a replicação do DNA ocorre apenas no ciclo de reprodução celular leva à possibilidade da permanência de populações de células com esse tipo de mutação. Dessa forma, teríamos um processo de seleção natural no nível genético favorecendo a seleção de DNAs egoístas (que aumentariam em número a partir de uma única cópia), sendo compatível com a dinâmica populacional celular, sem levar a espécie à extinção.

A hipótese de que a população de células cresce exponencialmente (modelo de Malthus) na ausência de DNAs egoístas pode ser modificada, incluindo um crescimento logístico na ausência dos mesmos. A seguir apresentamos um modelo com essa hipótese.

2.3 Modelo 3: Coexistência sob crescimento limitado

As hipóteses deste modelo são as mesmas que no modelo 2.12, com exceção da hipótese 5, que passa a supor um crescimento logístico na ausência

de DNAs egoístas. O modelo é dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= (1 + \gamma)x(1 - x/n - n/k) \\ \frac{dn}{dt} &= n(1 - x/n - n/k)\end{aligned}\tag{2.18}$$

onde $k = K/N_c$, K a capacidade de suporte do meio (dada em número de células) e N_c o número de indivíduos correspondente à densidade crítica D_c . Observamos que, neste caso, a adimensionalização temporal é dada por $t^* = A t$, uma vez que a escala de tempo de mortalidade natural já não está mais presente. Com isso o modelo deixa de ter o parâmetro a nas equações.

A equação 2.15 também é válida para este modelo (é válida para qualquer modelo na forma $\dot{x} = (1 + \gamma)(x/n) \dot{n}$), de forma que as soluções também são dadas pela equação 2.16. A diferença entre os modelos fica concentrada na linha de anulação de \dot{x} e \dot{n} dada por:

$$x(n) = n(1 - n/k).\tag{2.19}$$

Dessa forma, as trajetórias seguirão sobre a curva $n(x) = n_0 (x/x_0)^{1/(1+\gamma)}$ até atingir a parábola dada por 2.19. Nas figuras 5 e 6 apresentamos algumas trajetórias correspondentes ao modelo.

Essa modificação nos mostra que uma hipótese que possibilita a coexistência entre os DNAs egoístas e a população de células é que o DNA não se replique de forma independente, reproduzindo-se apenas de forma concomitante com a reprodução celular. Neste caso, mesmo com uma população que cresce de forma limitada é possível a sobrevivência da população de células.

A seguir, apresentamos um modelo que representa a competição entre duas linhagens de células, uma na qual surgiu a mutação de um DNA egoísta e outra livre dessa mutação.

3 Competição entre linhagens

Para modelar a competição entre linhagens, utilizaremos o modelo-padrão de competição inter-específica (Murray, 1989):

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= r_1 N_1 (1 - N_1/K_1 - b_{12} N_2/K_1) \\ \frac{dN_2}{dt} &= r_2 N_2 (1 - N_2/K_2 - b_{21} N_1/K_2).\end{aligned}\tag{3.20}$$

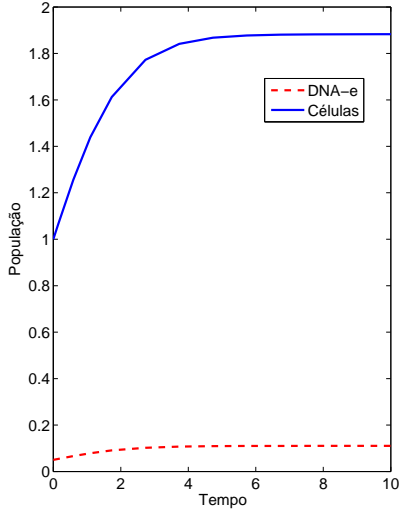


Figura 5: Modelo 3: o DNA egoísta multiplica-se concomitantemente com a multiplicação celular. Há coexistência do DNA egoísta com a população celular mesmo no caso de crescimento populacional limitado.

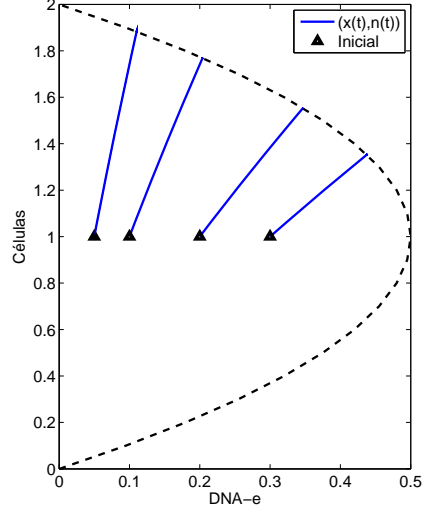


Figura 6: Linha de anulação: $\dot{n} = \dot{x} = 0$, $x(n) = n(1 - n/k)$. $x(t) \rightarrow x^*$, $n(t) \rightarrow n^*$, o ponto de convergência depende da condição inicial. $b = 1.25$ e x_0 variável de 0.05 a 0.2.

onde r_1 e r_2 são as taxas máximas de reprodução das espécies, K_1 , K_2 as capacidades de suporte e b_{12} e b_{21} são coeficientes que representam o quanto uma espécie influencia no crescimento da outra (pode-se dizer que esses coeficientes “convertem” um certo número de indivíduos de uma das espécies em um número “equivalente” de indivíduos da outra espécie). Neste caso particular, estamos pensando em duas linhagens distintas de células muito semelhantes que competirão diretamente pelos mesmos recursos. Assim, faz sentido atribuir valores específicos para os parâmetros do modelo 3.20: $r_1 = r_2$, $K_1 = K_2$ e $b_{12} = b_{21} = 1$.

Seguindo a notação dos modelos já apresentados, designamos por $Z(t)$ o número de células concorrentes sem mutação, com $z(t) = Z(t)/N_c$, podemos

modificar o modelo 2.18 de forma a obter:

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= n(1 - x/n - n/k - c z/k) \\ \frac{dz}{dt} &= z(1 - c n/k - z/k) \\ \frac{dx}{dt} &= (1 + \gamma)x(1 - x/n - n/k)\end{aligned}\quad (3.21)$$

onde $k = K/N_c$ e $c = b_{12} = b_{21} = 1$. O modelo apresenta variações de comportamento no caso em que $c \neq 1$, neste trabalho, devido a especificidade do caso que estamos tratando, consideraremos *apenas* o caso $c = 1$.

Da equação 2.16, podemos obter um sistema com apenas duas variáveis independentes, dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= n(1 - x_0(n/n_0)^\gamma - n/k - z/k) \\ \frac{dz}{dt} &= z(1 - n/k - z/k)\end{aligned}\quad (3.22)$$

Dessas equações podemos obter as linhas de anulação $z = k - n$ e $z = k - k * x_0(n/n_0)^\gamma - n$, de onde obtemos três pontos de equilíbrio: $P_1 = (z_1, n_1) = (0, 0)$, $P_2 = (z_2, n_2) = (0, k)$ e $P_3 = (z_3, n_3) = (k, 0)$. As matrizes jacobianas correspondentes à linearização do modelo em torno dos pontos P_1 , P_2 e P_3 são, respectivamente:

$$A_1 = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad A_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ -D & -1 \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad A_3 = \begin{bmatrix} -1 & -1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}\quad (3.23)$$

onde $D = 1 + (1 + \gamma)x_0/n_0^{\gamma+1}$. A análise de estabilidade fornece resultados limitados, uma vez que indica os autovalores $\lambda = 1$ (multiplicidade geométrica e algébrica 2) para o ponto P_1 , $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_2 = -D$ para o ponto P_2 e os autovalores $\lambda_1 = 0$ e $\lambda_2 = -1$ para o ponto P_3 .

A seguir apresentamos uma argumentação que indica que o ponto P_3 é globalmente estável, independentemente dos valores de γ , x_0 e n_0 e k (restritos, naturalmente, às hipóteses dos modelos). A equação para z/n a proporção entre indivíduos das duas linhagens, é dada por:

$$\frac{d(z/n)}{dt} = (z/n)x_0(n/n_0)^{\gamma-1}.\quad (3.24)$$

indicando que a proporção entre indivíduos da linhagem z com relação a linhagem n é sempre crescente com relação ao tempo, independentemente dos

valores de x_0, n_0 e γ , que, no contexto, são sempre positivos. Além disso, a equação para o total de indivíduos (considerando as suas linhagens) $n + z = P$, pode ser obtida somando as expressões do modelo 3.22:

$$\frac{dP}{dt} = P(1 - P/k) - (z/n)x_0(n/n_0)^{\gamma+1}. \quad (3.25)$$

Essa expressão indica que, conforme $t \rightarrow \infty$, $P \leq k$, de forma se a proporção z/n cresce, então n diminui. O tempo para o estabelecimento completo da população z depende de maneira relevante com relação ao parâmetro γ , especialmente se $\gamma > 1$. A análise mais detalhada, entretanto, é reservada para trabalhos futuros.

Na figura 7 mostramos uma solução para o modelo 3.21, ilustrando o estabelecimento da linha *sem* mutação, mesmo que em menor número inicial. Na figura 8 mostramos o plano de fase com uma trajetória para o modelo 3.22 bem como as linhas de anulação.

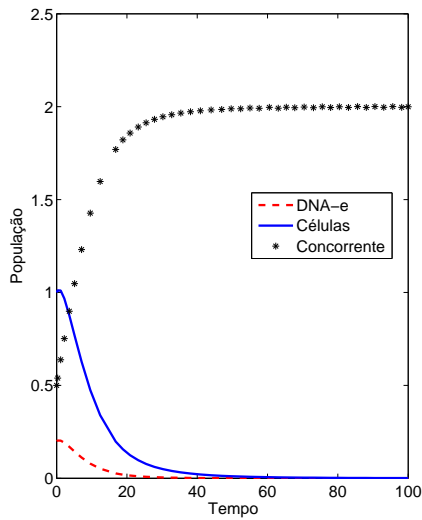


Figura 7: Modelo 4: quando há competição entre linhagens, sob condições simétricas, vence a linhagem que não possui a mutação do DNA egoísta.

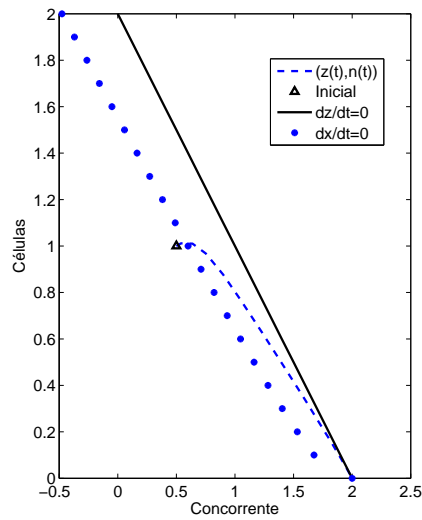


Figura 8: Linhas de anulação: $\dot{n} = 0$, $\dot{z} = 0$. $n(t) \rightarrow 0$, $z(t) \rightarrow k$, a curva de anulação $\dot{n} = 0$ depende da condição inicial. $b = 1.25$, $x_0 = 0.2$ e $k = 2$.

4. Conclusões

O primeiro modelo nos indica que, no caso em que os DNAs egoístas replicam-se independentemente da reprodução celular, temos uma “rápida” extinção da população, cujo tempo é determinado quase exclusivamente pela taxa de reprodução independente do DNA. Nesse caso, três caminhos principais abrem-se para a preservação da mutação: adaptação celular para limitar a reprodução do DNA egoísta, “infecção” de outras linhagens celulares (através de algum mecanismo de transferência lateral, no caso de reprodução assexuada ou simplesmente reprodução sexuada) ou adaptação por parte do DNA egoísta na manipulação dos elementos celulares para tornar-se um vírus (na verdade utilizando a via da transferência lateral em um modo de vida principal).

Os segundo e terceiro modelos nos permitem deduzir que, no caso em que o DNA egoísta limita sua reprodução ao período de reprodução celular, a sobrevivência é mais facilmente atingida. Além disso, o ponto de equilíbrio alcançado depende da capacidade da célula em carregar esses elementos (D_c a densidade máxima de DNAs egoístas suportada pela célula). Dessa forma, é razoável esperar que células maiores portem uma quantidade maior desse tipo de mutação, enquanto organismos menores as contenham em menor número.

Finalmente, o terceiro modelo nos mostra que, em um ambiente de competição entre linhagens, no qual *não há transferência de genes* entre as mesmas, as linhagens que contém mutações egoístas serão levadas à extinção por aquelas livres dessas mutações. Isso mostra uma clara distinção do processo de seleção nos níveis genético e celular.

Em conjunto, os quatro modelos ilustram diferentes relações que podem ser apresentadas pelo processo de seleção natural na interação entre o nível genético e celular. No modelo 1, temos que a seleção no nível genético favorece os DNAs egoístas, enquanto temos extinção no nível celular. Nos modelos 2 e 3, há seleção a favor das mutações egoístas, e na ausência de competição direta, manutenção das populações celulares. Finalmente, como já mencionado, o modelo 4 nos aponta claramente processo opostos de seleção, a favor dos DNAs egoístas no nível genético mas contra as células que portam essa mutação no nível celular.

Naturalmente, as hipóteses dos modelos são extremamente simples e tratam de descrições gerais de processos de seleção mas ilustram que os níveis de seleção podem interagir de formas muito distintas apenas com ligeiras modificações nas hipóteses. Se tais comportamentos podem ser observados em

modelos tão simples, o que dizer de toda a complexidade das dinâmicas reais dos sistemas biológicos?

Referências

- Abbot, P. (2011). Inclusive fitness theory and eusociality. *Nature*, 471:E1–E4.
- Barton, N. H., Briggs, D. E. G., Eisen, J. A., Goldstein, D. B., e Patel, N. H. (2007). *Evolution*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.
- Dawkins, R. (1982). *The Extended Phenotype*. Oxford University Press, Oxford.
- Desmond, A. e Moore, J. (1991). *Darwin: The Life of a Tormented Evolutionist*. Norton, New York.
- Futuyma, D. J. (2009). *Evolution*. Sinauer Associates Publishers Inc., Sunderland.
- Gould, S. J. (2002). *The Structure of Evolutionary Theory*. The Belknap Press of Harvard University Press, London, England.
- Gould, S. J. e Eldredge, N. (1977). Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered. *Paleobiology*, 3:115–151.
- Hamilton, W. D. (1964). The genetical evolution of social behavior. *Journal of Theoretical Biology*, 7:1–16.
- Kimura, M. (1983). *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Malthus, T. R. (1798). *An essay on the Principle of Population*. [Penguin books 1970].
- Murray, J. D. (1989). *Mathematical Biology*. Springer, New York.
- Nowak, M. A., Tarnita, C. E., e Wilson, E. O. (2010). The evolution of eusociality. *Nature*, 446:1057–1062.