



FABIO CHALUB
Universidade Nova
de Lisboa
chalub@fct.unl.pt

O ANO DA VIRADA DE TURING

Foi herói de guerra ao descodificar, para os ingleses, os códigos secretos nazis. No entanto, na década de 50, após ser condenado pelo crime de homossexualismo, foi forçado a cumprir um estrito tratamento hormonal. Acabou por se suicidar pouco tempo depois. Em 2014, a rainha Isabel II concedeu-lhe o perdão. No entanto, é possível que o matemático britânico Alan Turing ficasse mais feliz por neste mesmo ano uma das suas previsões matemáticas ter ganho comprovação experimental: a teoria da morfogénese.

Em 1952, o matemático britânico Alan Turing publicou aquele que é certamente um dos mais importantes artigos científicos do século XX: "As bases químicas da morfogénese". Neste trabalho, propunha um mecanismo para estudar como células inicialmente idênticas conseguem diferenciar-se. Este é um problema central, pois é a sucessiva divisão e especialização de uma única célula estaminal que permite formar todos os diversos tecidos do corpo humano (e dos outros seres vivos, claro), colocando cada pequena cé-

lula na sua posição correta. Veja a figura 1 para um exemplo de formação de padrões na pele de certos animais.

Turing utilizou um conceito já bem estabelecido na sua própria época: o de *morfogene*. Um morfogene é uma molécula que em certas concentrações é capaz de desencadear respostas celulares específicas.

O ponto crítico para perceber este processo é compreender o processo difusivo destas moléculas. Na difusão mais usual, aquela que ocorre quando colocamos uma gota de tin-



Figura 1: As listras da zebra (esquerda) ou as manchas do leopardo (direita) explicitam as questões centrais da morfogénese: como é que células inicialmente idênticas podem diferenciar-se de forma organizada, criando os diversos padrões que encontramos na Natureza. Num nível ainda mais extremo, queremos compreender como é que uma única célula estaminal é capaz de formar toda a diversidade de estruturas presentes num ser vivo. **Fonte:** Wikimedia Commons.

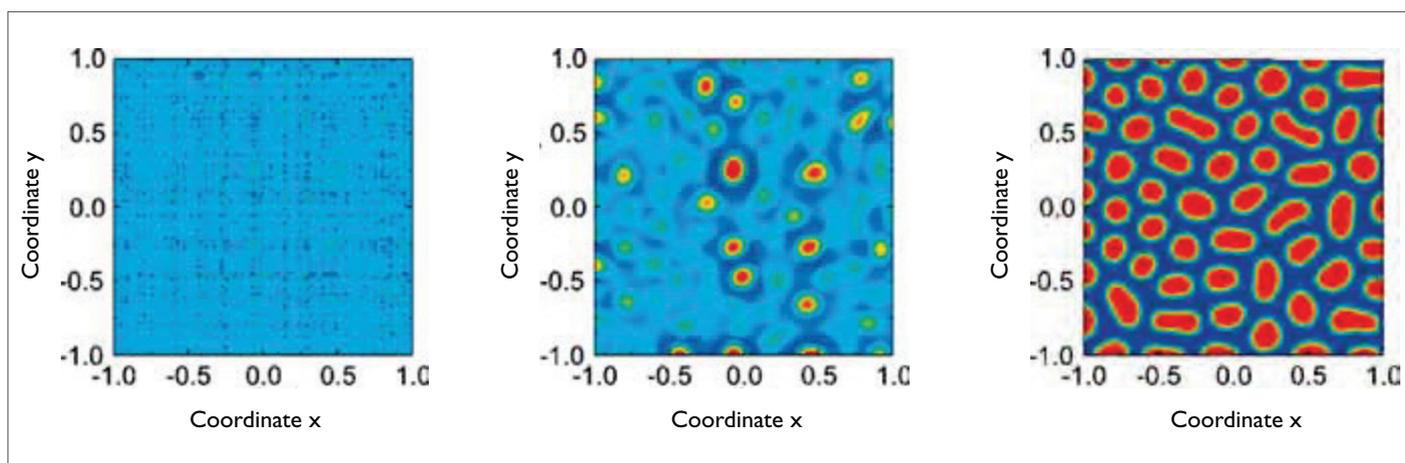


Figura 2: Exemplo da formação de padrões tal como predita por Turing: a *instabilidade gerada por difusão*. À esquerda vemos um sistema quase homogêneo (instante $t=0$), que para tempos intermédios já tem claras formações diferenciadas em cada ponto (imagem do meio). Em tempos posteriores (direita), vemos claramente um dos vários padrões possíveis para os sistemas de equações estudados. Na posse destes exemplos, Turing predisse que a morfogênese poderia ser explicada pelos mesmos modelos matemáticos. **Fonte:Wikimedia Commons.**

ta azul num balde de água, o tempo faz com que a coloração se torne cada vez mais homogênea. De uma forte coloração num único ponto, o sistema evolui para uma pálida coloração azulada uniformemente distribuída. O passo genial de Turing foi a criação do conceito de *instabilidade gerada por difusão*: a ideia de que duas (ou mais) substâncias difundindo de forma aleatória e reagindo entre si podem formar padrões como os da figura 2. Ou seja, ao invés de a difusão ser um processo homogeneizador, esta cria instabilidades que fazem com que as concentrações dos vários químicos aumentem ou decresçam de formas distintas dependendo do local e do momento exato em que estamos a olhar. Curiosamente, cada uma das várias substâncias, isoladamente, se difunde de forma regular; o fenómeno só ocorre quando as juntamos.

A ideia matemática é incrivelmente simples, dado o seu poder contraintuitivo. Vamos agora ficar um pouco mais técnicos. O leitor que se sentir desconfortável com equações diferenciais pode saltar os próximos parágrafos sem maiores problemas. Considere o sistema de equações diferenciais $x' = -\epsilon y$, $y' = x$. O sistema pode ser escrito de forma matricial como

$$\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}' = \begin{pmatrix} 0 & -\epsilon \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}.$$

Com um pouco de contas, não é difícil ver que $x^2 + \epsilon y^2$ é uma constante, e portanto condições iniciais próximas do ponto de equilíbrio $(0,0)$ não se afastam em demasia da origem. O mesmo é verdade para o sistema dado pela matriz

$\begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\epsilon & 0 \end{pmatrix}$. No entanto, se somarmos as duas matrizes, encontramos $\begin{pmatrix} 0 & 1-\epsilon \\ 1-\epsilon & 0 \end{pmatrix}$, de forma que um dos valores próprios é necessariamente positivo e, portanto, soluções inicialmente próximas da origem se afastam arbitrariamente.¹

Mexendo um pouco nestas matrizes, podemos obter duas matrizes com valores próprios estritamente negativos (e, portanto, a origem atrai o sistema) tal que a matriz resultante da soma tenha um valor próprio positivo (e, portanto, o comportamento oposto quando temos uma solução perto da origem).

Turing usou a ideia acima para estudar sistemas de reação-difusão: equações que envolvem um termo de reação química (criação e eliminação das substâncias cujas quantidades são chamadas de x e y) e difusão (uma certa operação matemática precisa, cujo efeito é tornar a distribuição espacial de cada substância mais e mais homogênea, à medida que o tempo passa). Ao considerar apenas as perturbações próximas dos valores de equilíbrio (por uma técnica conhecida como *linearização*), pôde usar a análise de Fourier, procedimento que garante a existência de certas soluções especiais que podem ser obtidas de forma muito simples. Quando temos apenas a substância x , o estado de equilíbrio é estável; o mesmo ocorre quando temos apenas y – no entanto, quando ambas estão presentes, aparecem insta-

¹Este exemplo foi baseado num texto de J. Rauch; ver <http://www.math.lsa.umich.edu/~rauch/256/turingexample.pdf>.

bilidades, fazendo com que uma ou outra substância cresça rapidamente.

Os padrões gerados têm sido pensado como a origem (a nível embriológico), por exemplo, das listas das zebras.

No entanto, uma demonstração em laboratório desta ideia sempre foi mais resistente do que poderia parecer. O motivo central é que as técnicas matemáticas usadas por Turing pressupõem um substrato (onde o fenómeno ocorre) contínuo (que matematicamente é o plano dos pares de números reais). Assim, a teoria fez muito mais sucesso entre químicos, que veem reações ocorrerem com os diversos reagentes diluídos num certo solvente, do que entre os biólogos, para os quais as discontinuidades são naturais. Para estes, não podemos pensar na morfogénese celular a partir apenas de um único processo difusivo, como se passar de uma célula para outra fosse a mesma coisa do que se difundir no interior de cada uma delas.

É aí que entra a investigação [1], que uniu um matemático a uma equipa de físicos, todos nos EUA. A ideia foi replicar a existência das discontinuidades típicas do tecido biológico a partir da compartimentalização do substrato. Foram criadas "células" dispostas numa rede hexagonal. Cada uma destas continha certas substâncias químicas (basicamente, ácido malónico) e eram isoladas umas das outras por um substrato oleoso. Coloca-se, então, ácido bromoso (HBrO_2) numa das células, onde ele inicia uma reação química e onde a concentração de cada substância aumenta e diminui periodicamente, com muitas oscilações – cerca de 100 – antes de se atingir um equilíbrio. Estas reações são conhecidas pelo nome genérico de reações de Belousov–Zhabotinsky (BZ), o principal exemplo de sistemas químicos oscilatórios. Lentamente, o HBrO_2 se difunde através do óleo, iniciando a mesma reação BZ nas células adjacentes.

Assim, é a reação entre o ácido malónico e o bromato resultante da decomposição do ácido bromoso que é modelada por um sistema como o vislumbrado por Turing. No entanto, de forma contrária a todos os experimentos anteriores, tal ocorre num substrato descontínuo, onde a reação somente pode ocorrer em certos locais específicos. Estudando onde a reação BZ ocorre, os autores do trabalho [1] encontraram cinco dos seis padrões antevistos e mais um não previsto. A este último forneceram uma nova explicação e atribuíram a omissão de Turing ao facto de este ter estudado apenas as perturbações lineares do equilíbrio. Veja a figura 3.

O processo descrito é, evidentemente, um processo muito mais próximo da química do que da biologia. O primeiro motivo é que esta não apenas é mais fácil de controlar experimentalmente, mas também permite uma comparação quantitativa entre os resultados do laboratório e o que se pode obter da teoria de Turing. Afinal, todos os parâmetros podem ser medidos com grande precisão e todas as células são inicialmente idênticas. Nada disto seria verdade se tivéssemos um tecido biológico como substrato. Ao comparar os resultados numéricos, encontraram um incrível grau de acerto entre as previsões com mais de 60 anos feitas pelo matemático inglês caído em desgraça e os valores medidos.

Na opinião do leitor, qual dos eventos de 2014 daria maior satisfação ao britânico?

BIBLIOGRAFIA

[1] Nathan Tompkins, Ning Li, Camille Girabawe, Michael Heymann, G. Bard Ermentrout, Irving R. Epstein, e Seth Fraden. "Testing Turing's theory of morphogenesis in chemical cells". *Published online before print March 10, 2014, doi: 10.1073/pnas.1322005111 PNAS March 10, 2014*

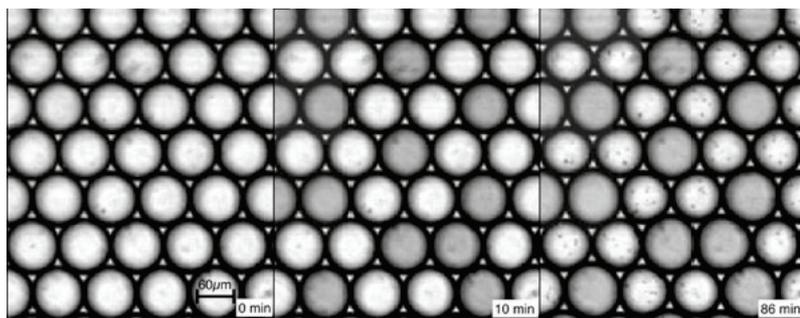


Figura 3: As células estão organizadas numa rede hexagonal, onde, em cada uma ocorre (ou não) um reação química do tipo BZ, indicada pela coloração mais clara ou escura. Veja como o padrão surge com o tempo e se mantém estável. Os vídeos dos experimentos estão disponíveis em <http://fraden.brandeis.edu/publications/publications.html>. Figura gentilmente cedida por Seth Fraden (Universidade de Brandeis, EUA) e pelos demais coautores de [1].