



# TURING E A MORFOGÉNESE

*Carlos Lourenço*

Departamento de Informática da  
Faculdade de Ciências da  
Universidade de Lisboa  
e  
Instituto de Telecomunicações  
Security and Quantum Information Group  
e-mail: [cs1@di.fc.ul.pt](mailto:cs1@di.fc.ul.pt)

**Resumo:** Alan Turing abordou o problema da geração de forma nos seres vivos com o mesmo tipo de rigor que demonstrou noutras áreas da sua carreira científica. Usou as técnicas matemáticas ao seu dispor, mas foi inovador no modo como as aplicou. O objectivo deste artigo é o de dar um contributo para o conhecimento daquilo em que consistiu essa inovação. Através da sua incursão na biologia, Turing acabou por nos oferecer ferramentas essenciais para a compreensão da complexidade no mundo natural.

**Abstract:** Alan Turing approached the question of the generation of form in living beings with the same type of rigour which he demonstrated in other areas of his scientific career. He used the mathematical techniques at his disposal, but he was innovative in the way that he applied them. The aim of this article is to provide a contribution to the knowledge of what constituted that innovation. Through his incursion in biology, Turing ended up giving us essential tools for the understanding of complexity in the natural world.

**palavras-chave:** Alan Turing; morfogénese; padrões em biologia; reacção-difusão; emergência; auto-organização; bifurcações.

**keywords:** Alan Turing; morphogenesis; patterns in biology; reaction-diffusion; emergence; self-organization; bifurcations.

## 1 Turing e o poder da matemática

Esta poderia ser a história da crença de Alan Turing (1912-1954) no poder da matemática para analisar uma vasta gama de fenómenos. E os caminhos da matemática são por vezes surpreendentes. Turing surge-nos aqui como um cientista da natureza, num verdadeiro trabalho de detective para a tornar inteligível. Quando ataca o problema da morfogénese, no seu famoso artigo de 1952 [1], Turing quer dar um contributo inovador para a compreensão deste fenómeno bastante complexo e fundamental para o conhecimento do mundo biológico. Literalmente, “morfogénese” significa geração

da forma. Neste contexto, trata-se de perceber como é “dada” aos seres vivos a forma que eles apresentam. Apesar da motivação biológica, é de referir também a relevância deste estudo para toda uma classe de sistemas físico-químicos espacialmente distribuídos e apresentando componentes em interação. Quando esta abrangência é possível com um modelo do mundo natural, como é o caso, é legítimo vermos nesse modelo características de universalidade.

Os matemáticos, sobretudo os mais ligados à lógica e à computação, estão naturalmente mais habituados a destacar o papel seminal de Turing na ciência da computação. Do conhecimento popular, são também louvados os seus esforços na área da criptografia. Há porém uma comunidade científica que estuda os sistemas complexos, para a qual as propostas de Turing em [1] assumem também um papel fundador e inspirador de muita investigação até aos nossos dias. Esta comunidade não se resume aos biólogos teóricos, mas inclui também investigadores da física, da química e das ciências sociais.

Para uma primeira ilustração visual da teoria de Turing, apresentamos uma sua previsão relativamente consensual. A teoria permitiria explicar padrões de pele como os das figuras 1 e 2. Estes padrões, de duas sub-es-



Figura 1: Zebra de Burchell. Imagem Flickr/Gusjer.

pécies diferentes de zebra, são bem explicados pela teoria de Turing quando aplicada a um sistema espacial essencialmente a duas dimensões — neste caso, a pele. Tais aplicações a duas dimensões são correntes hoje em dia. Uma observação mais atenta revela que um modelo onde o espaço só tem

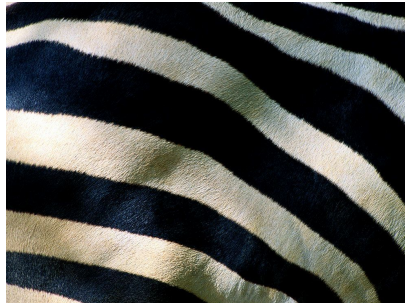


Figura 2: Zebra de Grant. Pormenor do padrão da pele. Imagem National Geographic/Tim Laman.

uma dimensão parece ser suficiente para capturar o essencial do padrão. Numa zebra idealizada em que as riscas correm paralelas, não há variação ao longo de uma das coordenadas espaciais, e portanto essa coordenada pode ser ignorada numa primeira aproximação. Esta simplificação torna-se desadequada, em particular, nas zonas de confluência de padrões de riscas com orientações distintas.

Ora, no artigo original de Turing [1], é sobretudo feita uma modelização em que o espaço é uni-dimensional. Por isso, o autor propõe como possíveis exemplos de aplicação biológica certos tipos de animais e de plantas cujas variações relevantes ocorrem ao longo de uma única dimensão espacial. Mais precisamente, esses seres vivos apresentam uma simetria radial que é coerente com o modelo que Turing designa por “anel de células isolado”. Este modelo apresenta inicialmente algumas vantagens do ponto de vista matemático, como seja a conveniência de se poder trabalhar com condições de fronteira periódicas. Em trabalhos posteriores, de outros autores, foram estudadas outras geometrias e condições de fronteira, nomeadamente em espaços bi-dimensionais. Registe-se, no entanto, que Turing se apercebeu da importância de aplicar as suas ideias a casos envolvendo mais do que uma dimensão espacial. Defendeu que isso era imprescindível para se avançar significativamente no estudo da morfogénese, e deu exemplos concretos de sistemas biológicos onde essa necessidade era evidente. A sua opção deliberada pelo recurso a uma descrição uni-dimensional foi no sentido de melhor evidenciar os princípios gerais da teoria, o que pensamos ter sido um objetivo alcançado com sucesso. Porém, isso não impediu a apresentação breve de um sistema com dois graus de liberdade espaciais efectivos [1, pp. 59–60]. Numa simulação numérica deste sistema, são observadas manchas irregulares numa superfície. Grosso modo, a imagem obtida está mais próxima de

um padrão “pele de vaca malhada” que de um padrão “pele de leopardo”, para usar uma analogia útil [1, Fig. 2]. Este exemplo constitui um caso particular — raramente considerado — do modelo morfogenético, em que a escala temporal do processo é muito curta e não corresponde às hipóteses do cenário standard adoptado no resto do texto em [1]. Não nos referiremos mais a estes padrões, que não são convencionais à luz da teoria morfogenética. Turing anunciou um artigo na continuação de [1], em termos que prenunciavam uma extensão mais cabal a sistemas com duas dimensões espaciais. No entanto, a sua morte em 1954 impediu a concretização desse artigo.

Os críticos da teoria afirmam que ela nunca foi capaz de explicar mais do que meros padrões, em sistemas essencialmente bi-dimensionais. Ficaria portanto a faltar a explicação da forma tri-dimensional dos seres vivos, essa mesma forma cuja explicação parece estar “prometida” na Morfogênese do título. Este estado de coisas não melhora se se acreditar numa frase supostamente proferida por Turing a propósito da zebra, e que teria sido algo como “as riscas são fáceis de explicar; o que me preocupa é a parte do cavalo”. Se é que Turing realmente o disse, preferimos ver aqui uma demonstração do seu sentido de humor e da sua modéstia. Como veremos adiante, é injusta a crítica de que apenas são explicados padrões a duas dimensões. As ideias de Turing têm um alcance muito mais vasto, e é um exercício fascinante especular sobre quanto desse alcance teria sido percebido pelo próprio.

Um dos seus principais biógrafos, Andrew Hodges, fala-nos da sua imensa confiança no poder da matemática na análise dos problemas em qualquer área científica que escolhesse [2]. Foi essa confiança, aliada a uma grande persistência e capacidade de observação, que o levou a apontar caminhos que ainda hoje percorremos. Para além da biologia teórica, é toda a área das ciências da complexidade que beneficia da inspiração de Alan Turing.

## 2 A estrutura espontânea da natureza

Cada ser vivo apresenta estrutura, e essa estrutura teve de ter uma origem. As teorias da evolução e selecção natural, bem como a genética, explicam a evolução como uma acumulação de pequenos efeitos ao longo das eras. Porém, não explicam totalmente a harmonia e a consistência nas formas e funções observadas, assim como não explicam cabalmente a ontogénese que conduz a essa harmonia em cada ser vivo considerado. Fica ainda por explicar o processo da própria criação da vida a partir do não-vivo, explicação

que é uma necessidade lógica para quem mantenha independência de crenças religiosas.

É grande a tentação de procurar, no processo evolutivo ou no processo ontogenético, um “plano” de cada ser vivo a criar. Isto não tem de ser confundido com o conceito de desenho inteligente. Parte do plano está certamente no código genético. Aquilo de que falamos agora, em sintonia com Turing, é de algo que não tem de estar no código genético; pelo menos, de algo que não tem de estar explicitamente codificado.

Pode a estrutura surgir num meio com total ausência prévia de estrutura? Num tal meio, pode a estrutura existir sem que haja um conjunto explícito de regras indicando que partes se pode encontrar, onde se devem localizar, e como nascem? Abdicando de uma pré-configuração, e de verdadeiras regras de configuração, a perspectiva é virtualmente a de “estrutura a partir de nada”. De facto, esse “nada” estrutural é-nos indicado por Turing como ponto de partida na modelização. Obviamente, não é um vazio em termos materiais: trata-se de um conjunto de ingredientes misturados num sistema homogêneo, sem qualquer ordem macroscópica aparente. Tão-pouco o sistema está isolado: são possíveis trocas de matéria e de energia com o exterior, numa situação caracterizável como de não-equilíbrio termodinâmico.

O que Turing nos apresenta é então o conceito de emergência da estrutura, bem como emergência dos processos que conduzem a essa estrutura. Tais fenómenos emergentes são indissociáveis do conceito de auto-organização da matéria. São temas de uma importância fundamental, e que vão para além da simples explicação de padrões como o da Figura 2. Números autores estudaram detalhadamente os fenómenos de auto-organização na natureza que dão origem ao que Prigogine designou como estruturas dissipativas [3]. Estas estruturas são efectivamente padrões que se formam em sistemas longe do equilíbrio termodinâmico [4]. Neste âmbito o trabalho de Turing é fundador. Não se fica por considerações filosóficas, mas oferece uma base matemática e metodológica que inspira gerações sucessivas de cientistas. Quando um autor contemporâneo como Kauffmann se refere a “order for free” [5], trata-se precisamente do conceito de ordem disponível na natureza via auto-organização. Pode mudar o contexto de aplicação, mas a ideia de base está presente em Turing.

Relembrando a crítica feita a Turing, podemos observar na Figura 1 um padrão de pele explicável — com adaptações mínimas — pela teoria do artigo de 1952 [1]. Porém, onde encontrar a explicação para a zebra inteira, com cabeça, tronco e membros? Interessantemente, Turing esboça em [1] uma explicação a nível ontogenético, segundo a qual certas substâncias fluindo

num tecido a duas dimensões poderiam ser mediadoras do nascimento de saliências em locais específicos, conduzindo a uma estrutura tri-dimensional. Preferimos porém realçar o trabalho original de Turing na explicação do próprio mecanismo fundamental de diferenciação que precede a gênese da forma tri-dimensional e que pode levar ao desencadeamento dessa gênese. Por exemplo, a diferenciação poderia exprimir-se simplesmente como um padrão a duas dimensões na pele de um animal, ou poderia originar um padrão precursor de uma estrutura tri-dimensional, conforme o caso.

Em linguagem mais matemática, a diferenciação a que nos referimos, resultando numa perda da homogeneidade, corresponde a uma quebra de simetria. Notavelmente, trata-se de uma quebra espontânea de simetria.

### 3 Uma receita para criar padrões: sistemas de reacção-difusão

Aqui descrevemos o mecanismo de aparecimento espontâneo de padrões na natureza conforme proposto por Turing em [1]. A explicação do fenómeno, e respectivo tratamento matemático, denotam génio e intuição, poder de observação e multidisciplinaridade do cientista. Hoje em dia sabemos que o processo pode ser controlado tecnologicamente. O mecanismo natural que é revelado torna-se então uma verdadeira receita industrial.

Turing propõe um sistema onde certas substâncias químicas: (i) reagem entre si; (ii) podem mover-se por difusão através de uma superfície. Aos reagentes principais, responsáveis pela morfogênese, dá o nome de morfogenes. O sistema pode apresentar uma situação de equilíbrio que corresponde a concentrações dos reagentes constantes no tempo e homogêneas no espaço. Em geral, esse equilíbrio homogêneo é tomado como situação inicial ou de referência. Se as condições adequadas se verificarem, o equilíbrio referido pode revelar-se instável. Nesse caso, mediante perturbações aleatórias que até podem ser de intensidade infinitesimal, o sistema pode evoluir para uma nova situação que corresponde a um padrão ou estrutura.

Um dos conjuntos de reacções postulados em [1] é o que se encontra na Tabela 1. É usado o mesmo símbolo para representar um reagente e a respectiva concentração. Os reagentes mais relevantes são os morfogenes  $X$  e  $Y$ . As restantes substâncias servem de suporte ao processo principal, ou seja, o que faz variar as concentrações de  $X$  e de  $Y$ . Por exemplo, a energia necessária para o conjunto de reacções provém da degradação de  $A$  em  $B$ , e  $C$  é um catalisador para a reacção  $Y \rightarrow X$ . As concentrações de  $A$ ,  $C$  e  $C'$  são consideradas constantes. São indicadas as taxas de reacção. Por

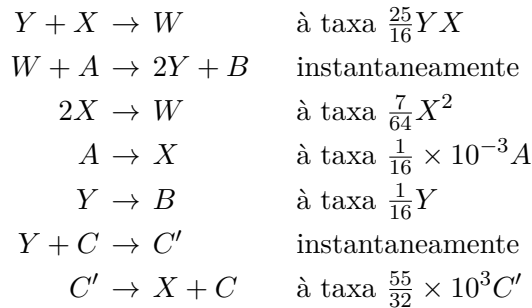


Tabela 1: Reacções químicas de um dos modelos de reacção-difusão em [1]. São indicadas as respectivas taxas de reacção.

exemplo, a probabilidade de ocorrer a reacção entre  $Y$  e  $X$  é proporcional à concentração de  $Y$  vezes a concentração de  $X$ ; a probabilidade de  $Y$  se degradar em  $B$  é proporcional à concentração de  $Y$ .

Não há uma sugestão única para o que poderia ser um exemplo de morfogene nos seres vivos. O seu papel principal é o de poderem exprimir padrões. Uma interpretação comumente avançada é a de que estas substâncias, uma vez ultrapassado um limiar de concentração numa certa região, desencadeariam por exemplo a formação de um pigmento nessa região, responsável por uma cor específica de pele. Conquanto simples, esta explicação adequa-se aos exemplos das figuras 1 e 2 e a outros casos semelhantes. A explicação detalhada dos processos biológicos responsáveis pela pigmentação nos animais envolve pormenores que não cabem no âmbito deste artigo. Essa explicação pode todavia ser enquadrada na teoria de reacção-difusão de Turing [6].

Para completar a informação da Tabela 1, assume-se que uma unidade de tempo corresponde a 1000 s e uma unidade de concentração corresponde a  $10^{-11}$  mole/cm<sup>3</sup>. Nestas unidades especiais (“special units”, ou s.u.), a concentração de  $A$  tem o valor de 1000 s.u. e as concentrações de  $C$  e  $C'$  têm ambas o valor de  $10^{-3}(1+\gamma)$  s.u. . O parâmetro adimensional  $\gamma$  é considerado pequeno em comparação com 1. Na prática, pode ser útil fazê-lo variar entre  $-1/4$  e  $1/16$ .

Considerando apenas as reacções químicas envolvidas na Tabela 1, a produção e a destruição de  $X$  e de  $Y$  ao longo do tempo são caracterizadas pelo sistema de equações diferenciais



$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= f(X, Y) \\ \frac{dY}{dt} &= g(X, Y) ,\end{aligned}\tag{1}$$

onde  $f$  e  $g$  são dadas por

$$\begin{aligned}f(X, Y) &= \frac{1}{32} \left( -7X^2 - 50XY + 57 + 55\gamma \right) \\ g(X, Y) &= \frac{1}{32} \left( 7X^2 + 50XY - 2Y - 55 - 55\gamma \right) .\end{aligned}\tag{2}$$

Num segundo passo, há que incorporar no modelo a possibilidade de heterogeneidade espacial: as concentrações de  $X$  e de  $Y$  podem variar ao longo do espaço; as substâncias  $X$  e  $Y$  têm tendência a fluir das regiões onde a sua respectiva concentração é maior para aquelas onde é menor, o que corresponde à difusão referida anteriormente. A intensidade do fluxo de cada substância é proporcional ao gradiente de concentração dessa substância.

À primeira vista, a difusão terá tendência a eliminar qualquer desvio local da concentração de um dado morfogene em relação ao valor médio da concentração do mesmo morfogene. Seriam assim homogeneizadas as concentrações de cada morfogene no espaço. Porém, algo de contra-intuitivo acontece: a difusão pode desestabilizar o sistema, ao invés de o estabilizar. Por outras palavras, a difusão é parte importante do processo que destrói a estabilidade de um equilíbrio espacialmente homogéneo, conduzindo o sistema a um estado não-homogéneo. Adiamos uma explicação suplementar, mais “física”, para a Secção 7. Na presente secção e na Secção 4, a instabilidade do estado homogéneo é algo verificável directamente através de uma análise das equações do sistema. Este acoplamento entre reacção e difusão é um dos aspectos mais originais do trabalho de Turing, tendo dado origem a uma vasta literatura nas áreas da biologia, da química e da matemática.

Para viabilizar a destruição da homogeneidade e a formação de padrões num enquadramento de reacção-difusão típico, exige-se que os morfogenes envolvidos difundam a velocidades diferentes. Dependendo de outras condições não detalhadas aqui, poderá bastar que estas taxas de difusão tenham valores moderadamente diferentes, ou será mesmo necessário que tenham valores muito diferentes. No exemplo que escolhemos do artigo original [1], um dos morfogenes difunde ao dobro da velocidade do outro.

A dimensão do espaço onde ocorrem a reacção e a difusão dos morfogenes não está fixada na teoria. Para modelizar padrões de pele em animais, por exemplo, é comum recorrer-se a modelos com um ou dois graus de liberdade espacial. No exemplo que temos vindo a apresentar do artigo [1],

é adoptada uma configuração espacial com um grau de liberdade efectivo. Trata-se do anel de células isolado já referido na Secção 1. As reacções da Tabela 1 têm lugar dentro de cada célula do anel. Os morfogenes difundem de uma célula para a célula vizinha através das paredes celulares. As taxas de difusão efectivas têm em conta as características de cada molécula que participa na difusão, bem como as características das barreiras celulares. Mais concretamente, o espaço é discretizado, considerando-se que ocorre um processo pontual em cada célula. Cada célula tem portanto dimensão nula. O número de células é finito e igual a 20 no caso em apreço [1]. Isto é uma idealização que retém o essencial do fenómeno e facilita a análise.

Numere-se as células de 0 a 19 usando um índice  $r$ . As concentrações dos morfogenes em cada célula são dadas por  $X_r$  e  $Y_r$ , respectivamente. As condições de fronteira são periódicas, implicando  $X_{-1} \equiv X_{19}$ ,  $X_{20} \equiv X_0$ , e analogamente para  $Y$ . O fluxo do morfogene  $X$  de/para a célula  $r$  depende da diferença de concentração de  $X$  entre a célula considerada e as suas duas vizinhas. Exprime-se portanto como  $\mu(X_{r+1} - X_r) + \mu(X_{r-1} - X_r) = \mu(X_{r+1} - 2X_r + X_{r-1})$ , onde  $\mu$  é a taxa de difusão efectiva de  $X$ . De igual modo, a contribuição da difusão para a variação pontual da concentração de  $Y$  na célula  $r$  é dada por  $\nu(Y_{r+1} - 2Y_r + Y_{r-1})$ , onde  $\nu$  é a taxa de difusão efectiva de  $Y$ .

Podemos agora juntar a contribuição da difusão às equações (1), onde apenas se considerava as reacções químicas sem referência à distribuição espacial. Obtém-se assim um sistema de equações de reacção-difusão com o espaço discretizado:

$$\begin{aligned} \frac{dX_r}{dt} &= f(X_r, Y_r) + \mu(X_{r+1} - 2X_r + X_{r-1}) \\ \frac{dY_r}{dt} &= g(X_r, Y_r) + \nu(Y_{r+1} - 2Y_r + Y_{r-1}) \end{aligned} \quad (3)$$

$$r = 0, \dots, 19 .$$

As definições de  $f$  e  $g$  continuam a ser dadas pelas equações (2). Nas unidades especiais de [1], as taxas de difusão têm os valores  $\mu = 1/2$  e  $\nu = 1/4$ , respectivamente.

Com  $\gamma=0$ , as equações (1) admitem a solução

$$\begin{aligned} f(X, Y) &= g(X, Y) = 0 \\ X &= Y = 1 . \end{aligned} \quad (4)$$

A solução (4) constitui um equilíbrio estável em relação a pequenas perturbações.

Ainda com  $\gamma=0$ , as equações de reacção-difusão (3) admitem uma solução espacialmente homogénea,

$$\begin{aligned} f(X_r, Y_r) = g(X_r, Y_r) &= 0 \\ X_r = Y_r &= 1 \\ r &= 0, \dots, 19 . \end{aligned} \tag{5}$$

A solução de equilíbrio (5) também é estável, mas apenas “ligeiramente” [1].

No seu artigo de 1952, Turing faz uma análise bastante completa do grau de estabilidade (linear) de sistemas de reacção-difusão genéricos com um grau de liberdade espacial. Descreve também os vários modos como as soluções de equilíbrio homogéneo podem perder a sua estabilidade. Também aí encontramos um testemunho da abrangência do seu trabalho. As soluções alternativas das equações de reacção-difusão, encontradas por Turing com a sua análise linear em torno do equilíbrio homogéneo, incluem, dependendo dos valores dos parâmetros: (i) variação espacialmente homogénea das concentrações num só sentido; (ii) oscilação das concentrações periódica no tempo mas homogénea no espaço; (iii) variação das concentrações num só sentido, mas formando um padrão periódico no espaço; (iv) ondas de concentração viajando ao longo do espaço. O caso (iv) exige a presença de três morfogenes diferentes, sendo o único que não é directamente abarcado pelo modelo (3).

As soluções de tipo (iii) são as mais relevantes para a morfogénese que é o tema deste artigo. São as que têm uma relação mais directa com os padrões (estacionários) observados na natureza. Numa fase inicial da discussão, é útil supor que o padrão que nasce em (iii) é obtido lentamente a partir da solução de equilíbrio homogéneo. Posteriormente a Turing, muitos autores exploraram proficuamente soluções oscilatórias e soluções de ondas viajantes em sistemas de reacção-difusão em contextos diversos.

Em vez de reproduzir a análise exaustiva de Turing em [1], entendemos mais útil para o leitor analisar um modelo concreto de reacção-difusão, diferente do das equações (2) e (3), mas suficientemente simples e genérico. Para esse modelo alternativo será feita uma análise de estabilidade linear e detectada uma situação de instabilidade que conduz a um padrão periódico no espaço — portanto, uma instabilidade do tipo (iii) acima referido. Esse exemplo será investigado na Secção 4.

Com o objectivo de explorar as soluções das equações (2) e (3) após o estabelecimento de uma instabilidade linear, Turing recorre em [1] a simulações numéricas usando um computador. A condição inicial da simulação

é o equilíbrio homogéneo  $X = Y = 1$ . Relembremos que, para  $\gamma = 0$ , este equilíbrio homogéneo é fracamente estável perante perturbações aleatórias.

Dois tipos de perturbações são incorporados nas equações (2) e (3):

- é acrescentada uma perturbação aleatória simulando o efeito combinado das várias perturbações que podem existir no sistema físico; as principais contribuições para este termo de ruído são as flutuações nas taxas de reacção química e nos fluxos de difusão; para uma reacção com taxa  $F$ , o desvio-padrão da irregularidade na quantidade do reagente gerado durante um período  $\tau$  é dado por  $0.004\sqrt{F\tau}$ ; sendo  $\mu$  a constante de difusão efectiva através das paredes celulares, e sendo  $M_1$  e  $M_2$  as quantidades do morfogene relevante de um lado e do outro da parede celular, o desvio-padrão da irregularidade na quantidade de morfogene que atravessa a parede durante um período  $\tau$  é dado por  $0.004\sqrt{(M_1 + M_2)\mu\tau}$ ; em ambos os casos são usadas as mesmas unidades especiais de medida anteriormente definidas; tecnicamente, trata-se de ruído branco Gaussiano aditivo;
- é efectuada uma variação determinística do parâmetro  $\gamma$  à taxa temporal de  $2^{-7}$  medida em termos das unidades especiais, entre um valor  $\gamma = -1/4$  e  $\gamma = 1/16$ .

Em suma, o objectivo deste protocolo de simulação é o de desestabilizar o equilíbrio homogéneo e procurar novas soluções das equações (2) e (3). Dessejavelmente, as novas soluções encontradas corresponderão a novos equilíbrios, mas já não homogéneos no espaço.

Os resultados de uma das várias simulações efectuadas podem ser observados na Figura 3. Nesta simulação,  $\gamma$  é aumentado entre  $-1/4$  e  $1/16$ , como referido. No instante em que  $\gamma$  atinge o valor  $1/16$ , um padrão incipiente é já visível. Esse padrão incipiente está registado na Figura 3 para o morfogene  $Y$ . O parâmetro  $\gamma$  é então diminuído, à mesma taxa temporal de  $2^{-7}$ , até zero. Entretanto o sistema é deixado evoluir “até que não se observem alterações significativas” [1]. Esse equilíbrio final está também ilustrado na Figura 3, e corresponde neste caso a um padrão com três ondas. Note-se que, nalgumas células, ocorre a depleção total do morfogene  $Y$ .

Tendo a simulação um carácter aleatório, diferentes realizações conduziriam a resultados diversos. Para este sistema em particular, são observáveis padrões finais que podem consistir em três ou em quatro ondas. O comportamento que se observa tem a ver com o grau de instabilidade do equilíbrio homogéneo a diferentes escalas espaciais, e ainda com a relação entre essas escalas espaciais e o tamanho do sistema. Este assunto será mais explorado

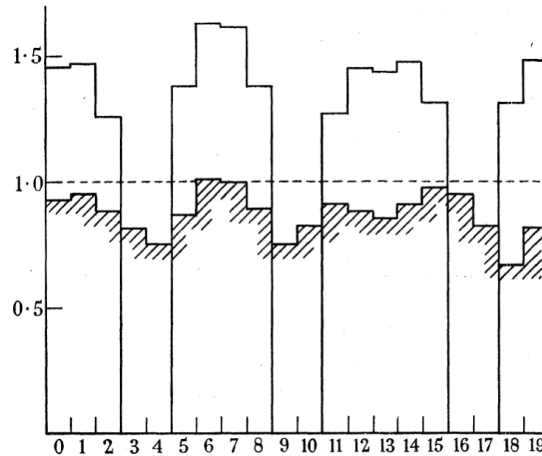


Figura 3: Auto-organização do perfil de concentração do morfogene  $Y$ , formando um padrão espacial. Obtido por simulação numérica das equações (2) e (3) acrescentadas de termos de ruído aleatório. Nas abcissas indica-se a posição de cada célula; as ordenadas denotam a concentração de  $Y$ . ----- equilíbrio homogêneo inicial; ///// padrão intermédio “incipiente”; ——— equilíbrio final. Figura 3 do artigo original de 1952 [1].

nas secções 4 e 5. Conforme demonstrado no artigo [1], é ainda possível influenciar a selecção do padrão final escolhendo diferentes taxas de variação temporal do parâmetro “pequeno”  $\gamma$ , bem como restringindo a variação do mesmo  $\gamma$  a intervalos com diferentes amplitudes. Em geral, os padrões finais com três ondas são preponderantes face aos padrões com quatro ondas, para o sistema estudado na presente secção. De acordo com cálculos de estabilidade linear em [1], o padrão elementar que nasce a partir da situação de instabilidade do equilíbrio homogêneo tem um comprimento de onda tal que “tentaria” caber 3.333 vezes no anel de células onde o sistema evolui. Na prática, porque têm de ser respeitadas as restrições geométricas, a configuração final apresentará um número de ondas próximo de 3.333, mas inteiro. Esse número será de três ou quatro, com a já referida preponderância do caso de três ondas devido a o respectivo comprimento de onda estar mais próximo do comprimento de onda ideal correspondente a 3.333 ondas. Há portanto uma competição de modos para a obtenção da configuração final, cujo desenlace depende do curso das perturbações efectuadas sobre o sistema. A preponderância do modo de três ondas face ao de quatro, e destes dois modos face a qualquer outro, é também justificada pelo grau de instabilidade do equilíbrio homogêneo em relação a cada um dos modos espaciais,

os quais constituem um conjunto discreto. Nessa hierarquia de instabilidade que se pode estabelecer, o modo de três ondas está na posição mais elevada, seguido do modo de quatro ondas [1].

## 4 Destruindo a uniformidade: bifurcação de Turing

Com o seu trabalho de 1952 [1], Turing inaugurou o estudo de bifurcações em sistemas espacialmente estendidos com aplicação aos padrões biológicos. Em termos semi-rigorosos, uma bifurcação consiste numa configuração dos parâmetros de um sistema dinâmico em que um certo estado de referência se encontra no limiar de estabilidade. Nos casos mais simples, a variação de apenas um parâmetro em torno de um valor crítico permite passar de uma situação em que o estado de referência é estável para outra em que o mesmo estado se torna instável. Para os sistemas de reação-difusão, o estado de referência primordial corresponde ao equilíbrio espacialmente homogêneo. Ao parâmetro que controla o grau de estabilidade dá-se o nome de parâmetro de controlo ou parâmetro de bifurcação. Nesta descrição simplificada, “parâmetro” é entendido como um valor que surge nas equações de evolução do sistema, mas que é distinto das variáveis de estado do sistema. Será pois uma constante, ou uma grandeza que varia numa escala de tempo muito mais longa que a das variáveis de estado.

Notavelmente, para aferir a estabilidade do sistema, basta considerar uma versão das equações de evolução contendo apenas termos lineares. As equações podem conter não-linearidades arbitrárias, mas o essencial sobre a estabilidade de um estado face a perturbações infinitesimais, e sobre os tipos de instabilidade que podem ocorrer, pode ser obtido através de uma análise de estabilidade linear. Turing fê-lo em 1952 [1].

Quando um estado se torna instável devido a um parâmetro de bifurcação ultrapassar o respectivo valor crítico, as perturbações aleatórias que existem inevitavelmente no mundo físico tornam esse estado inviável. O sistema tem então de evoluir para uma nova solução compatível com as equações da dinâmica. Nos dois parágrafos seguintes, discriminamos entre duas classes de bifurcações.

A bifurcação pode ser tal que haja uma transferência de estabilidade da solução original para uma nova solução, quando o parâmetro de bifurcação ultrapassa o valor crítico, e que a nova solução permaneça próxima da solução de referência. Apesar de próxima, a nova solução já não respeitará a

simetria da solução de referência. Em termos técnicos, isto corresponderá a uma bifurcação super-crítica.

Noutro tipo de bifurcações, ditas sub-críticas, a solução “bifurcante” não constitui uma solução estável próxima da solução de referência quando o parâmetro de bifurcação entra na região pós-crítica. Nessa situação, na região pós-crítica do parâmetro de bifurcação, o sistema é em todo o caso obrigado a evoluir para um estado compatível com as equações de evolução. Uma tal solução estável pode coexistir com o estado de referência mesmo na região de parâmetros em que o estado de referência é estável.

Note-se que esta descrição não esgota a variedade de situações que podem ocorrer em bifurcações, sub- e super-críticas, em sistemas espaciais. Tendencialmente, a situação nestes sistemas é mais complexa do que nos sistemas com exclusiva dependência temporal.

Em qualquer dos casos, na bifurcação, há uma mudança qualitativa, e não apenas quantitativa, nas características do sistema. Verifica-se uma quebra de simetria, por exemplo, de invariância de escala.

Como referido na Secção 3, efectuamos a análise de estabilidade linear sobre um modelo alternativo ao de Turing que surge nessa secção. O modelo agora investigado é uma das variantes mais simples que tentam capturar o essencial da geração de padrões em sistemas de reacção-difusão, tendo sido adoptado por diversos autores [6, 7].

Seguimos de perto a exposição de Bar-Yam [6], com algumas modificações de modo a tornar mais claras a ocorrência de uma bifurcação e as características da instabilidade linear.

Tal como na Secção 3, há dois morfogenes envolvidos. As respectivas concentrações são aqui designadas por  $a = a(\mathbf{x}, t)$  e  $b = b(\mathbf{x}, t)$ . Como novidade na presente secção, as concentrações dependem continuamente do espaço através de coordenadas  $\mathbf{x}$ . Para descrever com generalidade os padrões de pele em animais, por exemplo, será necessário recorrer a um espaço bi-dimensional. As equações (2) e (3) são modificadas para

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial t} &= f(a, b) + D_a \nabla^2 a \\ \frac{\partial b}{\partial t} &= g(a, b) + D_b \nabla^2 b, \end{aligned} \quad (6)$$

onde  $f$  e  $g$  são agora dadas por

$$\begin{aligned} f(a, b) &= k_1 \frac{a^2}{b} - k_2 a \\ g(a, b) &= k_3 a^2 - k_4 b. \end{aligned} \quad (7)$$

As equações (6) podem ser vistas como o limite espacialmente contínuo das equações (3), generalizadas para espaços de dimensão arbitrária. O operador Laplaciano  $\nabla^2$  quantifica a difusão de cada espécie química. Os coeficientes de difusão dos morfogenes envolvidos são  $D_a$  e  $D_b$ , respectivamente. Note-se que as taxas de reacção  $f$  e  $g$  nas equações (7) são diferentes das definidas nas equações (2) da Secção 3. Mantemos os mesmos símbolos por conveniência notacional e consistência com [6].

É conveniente designar doravante o morfogene  $a$  como o activador, e  $b$  como o inibidor. O termo  $k_1 a^2/b$  descreve a formação auto-catalítica do activador  $a$ , a qual é inibida pela presença do inibidor  $b$ . O termo  $k_3 a^2$  descreve a produção de  $b$  a partir de  $a$ . As densidades de  $a$  e de  $b$  são limitadas por processos de decaimento ponderados por  $k_2$  e  $k_4$ , respectivamente. É também útil estabelecer desde já que a taxa de difusão  $D_b$  do inibidor  $b$  terá valor superior ao da taxa de difusão  $D_a$  do activador  $a$ .

As equações (6) e (7) contêm seis parâmetros, o que não facilita uma pesquisa sistemática no espaço dos parâmetros para, por exemplo, encontrar regiões favoráveis à criação de padrões. No entanto, o problema pode ser simplificado matematicamente se optarmos por exprimir as densidades  $a$  e  $b$ , bem como as variáveis independentes  $\mathbf{x}$  e  $t$ , em unidades convenientes. Começamos por observar que as equações (6) e (7) admitem uma solução estacionária e espacialmente homogénea. Esta solução de referência é análoga ao equilíbrio homogéneo estudado na Secção 3. Temos então  $f(a, b) = g(a, b) = 0$  e  $\nabla^2 a = \nabla^2 b = 0$  para este equilíbrio. Podemos normalizar os coeficientes de modo a que o equilíbrio espacialmente uniforme corresponda a  $a = b = 1$ . Isto obriga a que os coeficientes da parte reactiva obedeçam a

$$\begin{aligned} k_1 &= k_2 \\ k_3 &= k_4 . \end{aligned} \tag{8}$$

Para avaliar a estabilidade linear do equilíbrio de referência  $a = b = 1$ , consideramos perturbações infinitesimais desse equilíbrio, medidas, respectivamente, por  $u$  e  $v$ . Efectuamos, pois, a mudança de variáveis

$$\begin{aligned} a &= 1 + u \\ b &= 1 + v . \end{aligned} \tag{9}$$

Se a solução estacionária e uniforme de referência for estável linearmente, as perturbações  $u$  e  $v$  serão anuladas pela dinâmica. Se a solução de referência for instável linearmente, as perturbações  $u$  e  $v$  crescerão. Este crescimento será travado por um processo subsequente, cuja descrição exige porém



uma aproximação de ordem superior, não bastando uma aproximação linear. Por ora, não nos ocupamos desse regime dito não-linear.

Apenas a título ilustrativo, expandimos as não-linearidades  $f(a, b)$  e  $g(a, b)$  em torno da solução de equilíbrio até à ordem quadrática. Retenemos apenas os termos lineares da expansão para avaliar a estabilidade da solução homogênea e encontrar o valor crítico de um parâmetro de bifurcação. Para a taxa de reacção do activador  $a$ , a expansão em série de Taylor é dada por

$$\begin{aligned} f(1+u, 1+v) = & f(1, 1) + u \left. \frac{\partial f}{\partial a} \right|_{1,1} + v \left. \frac{\partial f}{\partial b} \right|_{1,1} \\ & + \frac{1}{2!} \left( u^2 \left. \frac{\partial^2 f}{\partial a^2} \right|_{1,1} + 2uv \left. \frac{\partial^2 f}{\partial a \partial b} \right|_{1,1} + v^2 \left. \frac{\partial^2 f}{\partial b^2} \right|_{1,1} \right) \\ & + \dots , \end{aligned} \quad (10)$$

onde as reticências substituem termos de ordem cúbica ou superior. Notando que  $f(1, 1) = 0$  e atendendo às igualdades (7) e (8), resulta

$$f(1+u, 1+v) = k_1(u - v) + k_1(u - v)^2 + \dots . \quad (11)$$

Por uma expansão análoga, obtém-se, para a taxa de reacção do inibidor  $b$ ,

$$g(1+u, 1+v) = k_3(2u - v) + k_3u^2 . \quad (12)$$

Observando que

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial t} = \frac{\partial(1+u)}{\partial t} = \frac{\partial u}{\partial t} \\ \frac{\partial b}{\partial t} = \frac{\partial(1+v)}{\partial t} = \frac{\partial v}{\partial t} , \end{aligned} \quad (13)$$

e analogamente para o Laplaciano  $\nabla^2$ , as equações (6) e (7) podem ser aproximadas, numa vizinhança linear do equilíbrio homogêneo, por

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} = f(1+u, 1+v) + D_a \nabla^2 u & \simeq k_1 u - k_1 v + D_a \nabla^2 u \\ \frac{\partial v}{\partial t} = g(1+u, 1+v) + D_b \nabla^2 v & \simeq 2k_3 u - k_3 v + D_b \nabla^2 v . \end{aligned} \quad (14)$$

Como anteriormente, assume-se uma dependência contínua no tempo e no espaço,  $u = u(\mathbf{x}, t)$  e  $v = v(\mathbf{x}, t)$ .

Se procurarmos soluções das equações (14) que não dependam do espaço  $\mathbf{x}$ , elas terão de consistir em perfis de concentração espacialmente homogêneos que cresçam ou decresçam exponencialmente no tempo.

Como estamos interessados em soluções mais gerais, que possam ser espacialmente não uniformes, propomos as seguintes soluções com separação de variáveis espaciais e temporal:

$$\begin{aligned} u(\mathbf{x}, t) &= u_0 e^{\lambda t} \sin(\kappa x + \phi) \\ v(\mathbf{x}, t) &= v_0 e^{\lambda t} \sin(\kappa x + \phi) . \end{aligned} \quad (15)$$

Seria de esperar que a solução dependesse também da coordenada  $y$ , num espaço a duas dimensões. De facto, essa segunda coordenada será necessária para descrever a gama de padrões possíveis a duas dimensões. Aqui, optamos por simplificar a solução, efectuando uma análise apenas a uma dimensão mas que captura o essencial da bifurcação e do aparecimento de padrões.

É fundamental conhecer a dependência de  $\lambda$  em relação a  $\kappa$ , bem como em relação aos parâmetros do sistema,

$$\lambda = \lambda(k_1, k_3, D_a, D_b, \kappa) . \quad (16)$$

Se a parte real de  $\lambda$  for positiva para alguma combinação dos parâmetros do sistema e valor de  $\kappa$ , as perturbações  $u$  e  $v$  crescem ao longo do tempo, o que significa que a solução uniforme  $a=b=1$  é instável. Se a parte real de  $\lambda$  for negativa, a solução uniforme é estável.

Substituindo as soluções (15) nas equações (14), obtém-se

$$\begin{aligned} \lambda u_0 &= k_1 u_0 - k_1 v_0 - D_a \kappa^2 u_0 = (-D_a \kappa^2 + k_1) u_0 + (-k_1) v_0 \\ \lambda v_0 &= 2k_3 u_0 - k_3 v_0 - D_b \kappa^2 v_0 = 2k_3 u_0 + (-D_b \kappa^2 - k_3) v_0 . \end{aligned} \quad (17)$$

Para determinar as soluções das equações (17), é necessário encontrar os valores próprios e os vectores próprios da matriz

$$\begin{bmatrix} -D_a \kappa^2 + k_1 & -k_1 \\ 2k_3 & -D_b \kappa^2 - k_3 \end{bmatrix} . \quad (18)$$

Os valores próprios da matriz (18) são os valores possíveis para  $\lambda$ . Calculando estes valores próprios, explicita-se a relação (16):

$$\lambda_{\pm} = \frac{1}{2} \left( -\kappa^2 (D_a + D_b) + k_1 - k_3 \pm \sqrt{(\kappa^2 (D_b - D_a) + k_1 + k_3)^2 - 8k_1 k_3} \right) . \quad (19)$$

Decidimos não prosseguir o cálculo dos vectores próprios, por isso não ser essencial para a análise de estabilidade. Centramos a nossa atenção nos valores possíveis para  $\lambda$ . Para determinar a estabilidade do sistema, o valor

relevante é  $\lambda_+$ : nos casos em que  $\lambda_{\pm}$  são números reais,  $\lambda_+$  é o valor próprio de valor mais elevado. Se  $\lambda_+$  for positivo, o equilíbrio uniforme é linearmente instável. Se  $\lambda_+$  for negativo, o equilíbrio uniforme é linearmente estável.

Para uma análise mais detalhada da estabilidade da solução uniforme, pode-se fixar os valores dos parâmetros do sistema e obter uma relação de dispersão na qual  $\lambda_+$  apenas depende de  $\kappa$ :

$$\lambda_+ = \lambda_+(\kappa) .$$

No entanto, para entender o modo como a estabilidade da solução uniforme pode eventualmente ser perdida, é útil fixar todos os parâmetros do sistema excepto um, que poderá tomar diferentes valores e que funcionará assim como parâmetro de controlo, ou seja, parâmetro de bifurcação. Percorrendo a gama de valores acessíveis a esse parâmetro de bifurcação, a solução uniforme poderá passar de estável a instável. O parâmetro escolhido para esse efeito é  $k_3$ , sendo portanto incorporado na relação de dispersão. Por conveniência gráfica, exprime-se  $\lambda_+$  em função de  $1/\kappa$ , e não de  $\kappa$ :

$$\lambda_+ = \lambda_+(k_3, 1/\kappa) . \tag{20}$$

A relação de dispersão (20) é ilustrada na Figura 4 para alguns valores de  $k_3$ . Os valores dos restantes parâmetros do sistema surgem na legenda da figura. Observando as soluções (15), é notório que  $\kappa$  corresponde a um número de onda espacial. Por esta razão,  $\kappa$  é útil para descrever a gama de escalas espaciais onde eventualmente ocorre a instabilidade. Na expressão (23), a avaliação da escala espacial ficará mais explícita ao ser calculado um comprimento de onda de um padrão, usando um valor especial de  $\kappa$ .

Para  $k_3 = 8$ , é visível na Figura 4 que  $\text{Re } \lambda_+$  assume apenas valores negativos, pelo que o equilíbrio uniforme é estável para todas as escalas espaciais  $1/\kappa$ .

Para  $k_3 = 4$ , por exemplo, existe um intervalo de valores de  $1/\kappa$  para o qual  $\text{Re } \lambda_+$  é positiva. Devido a isso, o equilíbrio uniforme é instável perante perturbações cuja escala espacial esteja dentro do intervalo considerado. Continuando com o exemplo  $k_3 = 4$ , e esclarecendo a parte do gráfico não visível na figura,  $\text{Re } \lambda_+$  é negativa para todos os valores de  $1/\kappa$  superiores a 5. Assim, com este valor de  $k_3$ , verifica-se que  $\text{Re } \lambda_+$  é negativa para  $1/\kappa \rightarrow 0$  e  $1/\kappa \rightarrow \infty$ . Há portanto uma gama de escalas espaciais que são finitas, estando limitadas a um intervalo bem determinado, tais que uma perturbação com escala espacial dentro desse intervalo destrói o equilíbrio homogéneo do sistema.

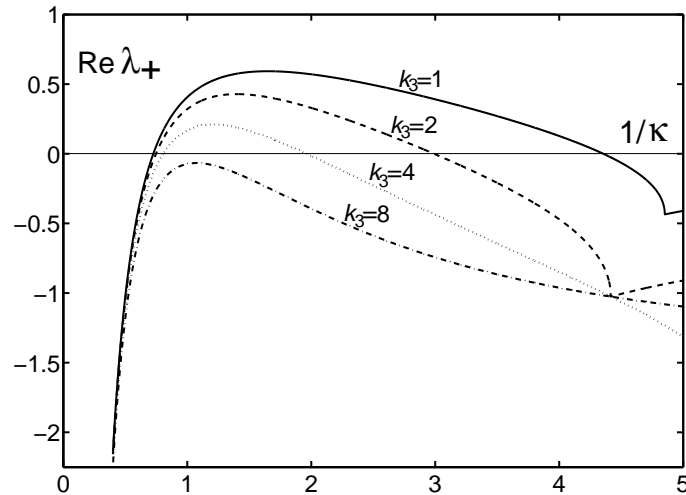


Figura 4: Gráfico da parte real de  $\lambda_+$  em função de  $1/\kappa$ , para diferentes valores de  $k_3$ . Ilustra a relação de dispersão (20) obtida a partir da Equação (19). Os restantes parâmetros assumem os valores  $D_a = 0.5$ ,  $D_b = 20$  e  $k_1 = 1$ . Para cada valor de  $k_3$ , no intervalo das abcissas onde a parte real de  $\lambda_+$  toma valores positivos, a parte imaginária de  $\lambda_+$  é nula (a parte imaginária de  $\lambda_+$  não é mostrada na figura). Para um valor crítico  $k_{3c} = 40 \times (3 - 2\sqrt{2}) \simeq 6.8629$ , a curva  $\text{Re } \lambda_+(1/\kappa)$  anula-se em exactamente um ponto (não ilustrado na figura). Essa situação corresponde a uma bifurcação de Turing. Para  $k_3 > k_{3c}$ , o equilíbrio espacialmente uniforme é estável; para  $k_3 < k_{3c}$ , o equilíbrio referido é instável. Adaptado de [6].

Igualmente importante é o facto de a escala espacial à qual ocorre a instabilidade do equilíbrio uniforme determinar praticamente a escala espacial do padrão que se forma em consequência dessa instabilidade. Sendo a escala espacial de qualquer padrão proporcional a  $1/\kappa$  para um certo valor de  $\kappa$ , em geral a escala espacial típica do padrão emergente será seleccionada a partir de um valor de  $1/\kappa$  dentro da gama de instabilidade.

O valor do parâmetro  $k_3$  para o qual a curva  $\text{Re } \lambda_+(1/\kappa)$  se anula em exactamente um ponto é o valor crítico

$$k_{3c} = 40 \times (3 - 2\sqrt{2}) \simeq 6.8629 . \quad (21)$$

O cálculo deste valor é relativamente simples, mas não o reproduzimos aqui. Corresponde a uma situação de perda de estabilidade do equilíbrio uniforme via uma bifurcação de Turing. É também possível calcular a escala espacial crítica, fixada na bifurcação:

$$\frac{1}{\kappa_C} = \sqrt[4]{\frac{D_a D_b}{k_1 k_{3_C}}} \simeq 1.0987 . \quad (22)$$

Relembrando que  $\kappa$  corresponde a um número de onda espacial, resulta que o comprimento de onda crítico  $\ell_C$  é dado por

$$\ell_C = \frac{2\pi}{\kappa_C} \simeq 6.9032 . \quad (23)$$

Este é portanto o comprimento de onda do padrão espacial que “nasce” na bifurcação de Turing.

Podemos agora generalizar as equações (6) para quaisquer não-linearidades  $\tilde{f}$  e  $\tilde{g}$ , não necessariamente iguais a  $f$  e  $g$ , respectivamente:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial t} &= \tilde{f}(a, b) + D_a \nabla^2 a \\ \frac{\partial b}{\partial t} &= \tilde{g}(a, b) + D_b \nabla^2 b . \end{aligned} \quad (24)$$

Sistematizando o procedimento anterior de linearização, define-se a matriz Jacobiana

$$\mathbf{J}(a, b) = \begin{bmatrix} \frac{\partial \tilde{f}}{\partial a} & \frac{\partial \tilde{f}}{\partial b} \\ \frac{\partial \tilde{g}}{\partial a} & \frac{\partial \tilde{g}}{\partial b} \end{bmatrix} . \quad (25)$$

Seja  $\mathbf{J}_0$  o valor de  $\mathbf{J}$  quando avaliada no estado de referência  $(a_0, b_0)$  correspondente ao equilíbrio uniforme. É possível obter o comprimento de onda crítico  $\tilde{\ell}_C$  no caso geral como:

$$\tilde{\ell}_C = \frac{2\pi}{\tilde{\kappa}_C} = 2\pi \sqrt[4]{\frac{D_a D_b}{\det \mathbf{J}_0}} . \quad (26)$$

Como exemplificado na expressão (22), o valor crítico  $\tilde{\kappa}_C$  pode ser efetivamente encontrado escolhendo um certo parâmetro como parâmetro de bifurcação, e calculando o valor crítico desse parâmetro. No caso referido, trata-se do parâmetro  $k_3$ . Em geral, para a expressão (26), diremos que a combinação de parâmetros do sistema é tal que se verifica uma bifurcação de Turing.

Para que uma verdadeira bifurcação de Turing ocorra, tem de se verificar um conjunto de condições sobre os parâmetros do sistema (24) [8]. Por exemplo, deve-se garantir que o modo  $\kappa = 0$  se mantém estável, enquanto um modo  $\tilde{\kappa}_C$  de valor finito é desestabilizado. Em particular, uma

instabilidade com  $\tilde{\kappa}_C = 0$  originaria uma variação espacialmente homogénea da concentração. Formalmente, corresponderia a um padrão com comprimento de onda infinito. Deve-se também excluir casos de bifurcação — aliás previstos igualmente por Turing — correspondentes a soluções oscilantes. Concretamente, para um sistema como o das equações (24), um dos tipos de instabilidade referidos por Turing é o que corresponde a  $\tilde{\kappa}_C = 0$ , portanto  $\tilde{\ell}_C = \infty$ , e apresenta oscilação periódica no tempo. Modernamente, uma bifurcação onde se verifica esta oscilação espacialmente homogénea das concentrações designa-se por bifurcação de Hopf.

Quando apresentámos os sistemas (6) e (24), o número de dimensões espaciais não foi fixado. A situação mais usual é a de um espaço físico com dois graus de liberdade. Porém, para ilustrar o essencial da teoria, procurámos soluções a uma dimensão espacial. Ainda assim, a geometria do sistema contentor ficou incompletamente descrita, faltando nomeadamente indicar o tamanho desse sistema. Outro aspecto que ficou implícito é o das condições de fronteira do sistema: em particular, assume-se que são tais que os sistemas (6) e (24) admitem uma solução de equilíbrio espacialmente uniforme.

Um dos aspectos notáveis da teoria de Turing prende-se com o facto de a escala espacial típica dos padrões que emergem não depender da geometria do sistema. O substrato físico pode apresentar diferentes formas e diferente extensão espacial. No caso uni-dimensional, e numa aproximação em que a extensão do sistema contentor é “suficientemente” superior a  $\tilde{\ell}_C$ , pode-se afirmar que a escala espacial do padrão que emerge é intrínseca e é dada por  $\tilde{\ell}_C$ . No caso de dois graus de liberdade espaciais em sistemas com tamanho suficientemente grande, há também uma escala espacial emergente que é intrínseca, e adicionalmente verifica-se que a forma dos padrões emergentes é ela mesma intrínseca.

Um estudo mais completo terá de incluir os chamados efeitos de tamanho finito, onde é incorporada a influência do tamanho e forma do sistema contentor, bem como detalhes das condições de fronteira. Caso só exista uma solução estável em alternativa à solução uniforme instável, os efeitos de tamanho finito podem consistir numa deformação do padrão “ideal”. Caso várias soluções estáveis coexistam, os efeitos de tamanho finito podem afectar a selecção do padrão final.

Turing sublinhou a relevância da escala intrínseca, à qual chamou “comprimento de onda químico” [1]. Por contraste, o comprimento de onda efectivo, que é o que está acessível ao sistema, será ligeiramente distorcido em relação ao comprimento de onda intrínseco. Esta escala espacial efectiva

está condicionada pela geometria do sistema. No exemplo de anel isolado com 20 células, considerado na Secção 3, a dimensão linear  $L$  do sistema não obedece a  $L \gg \tilde{\ell}_C$ , pelo que o sistema não pode exprimir exactamente o comprimento de onda químico ou intrínseco dado por  $\tilde{\ell}_C$ . No entanto, o sistema da Secção 3 adopta um comprimento de onda próximo de  $\tilde{\ell}_C$ .

Turing discute estes efeitos de tamanho finito na versão de reacção-difusão com células discretas. Além disso, mostra como se pode generalizar a análise de estabilidade para o caso de espaço contínuo [1].

De acordo com a natureza emergente dos padrões, a sua escala espacial não é previsível por nenhum método de leitura directa, previamente ao despontar da instabilidade do equilíbrio uniforme. Isto poderia ser descrito como “imprevisibilidade”. Porém, Turing transformou esta escala espontânea da natureza em algo previsível e compreensível. Para isso, usou as ferramentas matemáticas de que dispunha, estabelecendo um novo quadro de entendimento destes fenómenos naturais enquanto processos de auto-organização da matéria.

## 5 E após a bifurcação? Regime não-linear e selecção de estruturas

A ênfase na importância da bifurcação não será certamente exagerada, pois podemos ver a bifurcação como o “acto elementar” rumo à complexidade dinâmica [9].

Na vizinhança da bifurcação, a análise de estabilidade linear constitui uma ferramenta poderosa para caracterizar qualitativamente o comportamento do sistema. Nomeadamente, caracteriza a perda de estabilidade de uma solução de referência, como seja o equilíbrio uniforme, e indica a quebra de simetria espacial e/ou temporal que ocorre.

Por outro lado, a caracterização quantitativa das soluções que “nascem” na bifurcação não pode ser confiada exclusivamente às equações de evolução linearizadas em torno da solução de referência. Estas equações poderão perder a sua validade se o sistema evoluir para fora de um domínio caracterizado por: período de tempo suficientemente curto após o estabelecimento da instabilidade; pequenez da amplitude dos modos espaciais correspondentes a perturbações da solução de referência; pequenez do desvio do parâmetro de controlo em relação ao respectivo valor crítico. Para uma descrição mais fidedigna do sistema, em geral, terão de ser incorporados termos não-lineares na análise perturbativa das equações (24) em torno da solução de referência. A questão da escala temporal contém algumas subtilidades, devido à existência

de um “abrandamento crítico” na vizinhança da bifurcação [10]. Em termos simples, este abrandamento evita um crescimento súbito da amplitude das soluções emergentes.

Soluções como as dadas pelas equações (15) tornar-se-iam fisicamente irrealistas para tempos longos, devido ao crescimento provocado pelos termos exponenciais  $e^{\lambda t}$  com  $\text{Re } \lambda > 0$ . Isto acontece mesmo se se considerar o abrandamento crítico, traduzido por  $\text{Re } \lambda \ll 1$ . Estas soluções a tender para o infinito são pois de descartar. O crescimento das estruturas emergentes é necessariamente travado pela intervenção das não-linearidades do sistema.

Para caracterizar as novas estruturas, ou “soluções bifurcantes”, é necessária uma análise de estabilidade não-linear. Esta é efectuada, mais uma vez, em torno do equilíbrio uniforme de referência, mas na esperança de que o seu domínio de validade se estenda bem para além da região em que as perturbações “pequenas” são realmente pequenas.

Em geral, uma análise de estabilidade não-linear completa é inviável. Opta-se então por uma análise de estabilidade dita fracamente não-linear: as equações de evolução originais são substituídas por outras em que as perturbações  $u$  e  $v$  da definição (9), bem como os desvios do parâmetro de controlo em relação ao valor crítico, são expandidos numa série de potências de um parâmetro de pequenez  $\varepsilon$  [10, 11]. Um tratamento completo desta questão sai do âmbito do presente artigo, e tão-pouco se encontra no artigo original [1]. Turing reconheceu a dificuldade da análise não-linear no caso geral, e apenas a efectuou num caso simples [1]. Nas décadas que se seguiram, e até aos nossos dias, o tópico deu origem a grande quantidade de investigação, onde se destaca nomeadamente a contribuição da chamada escola de Bruxelas [3, 12].

A designação de parâmetro de ordem é dada às novas quantidades usadas para descrever o sistema, as quais ocorrem nas equações de bifurcação [9]. Um facto importante é o de que as equações de bifurcação, descrevendo a evolução dos parâmetros de ordem, tendem a assumir uma forma universal, independentemente de detalhes das equações de evolução originais do sistema. É comum a designação de forma normal para esta forma universal [9]. Para sistemas com dependência espacial, como é o caso na reacção-difusão, o papel de forma normal é assumido pelas equações de amplitude [10, 11]. De acordo com o seu nome, estas equações descrevem a variação de amplitude dos modos espaciais dominantes, os quais são encontrados na bifurcação. As equações de evolução originais do sistema são então substituídas por uma nova descrição, mais universal e a um nível hierárquico superior [9]. Conquanto obtidas perturbativamente na vizinhança de uma bifurcação, as



equações de amplitude têm uma grande taxa de sucesso na descrição do sistema, mesmo para valores finitos — i.e., não infinitesimais — da amplitude. As equações de amplitude podem apresentar diferentes soluções — as já referidas soluções bifurcantes. Tendencialmente, uma solução bifurcante descreve melhor o sistema no regime não-linear quando a respectiva bifurcação é supercrítica, ou seja, quando a solução bifurcante permanece relativamente próxima do equilíbrio homogéneo de referência, existindo para valores do parâmetro de controlo para os quais o equilíbrio de referência é instável.

Para entender a natureza dos padrões observáveis, é útil reconsiderar os efeitos de tamanho finito. Como referimos anteriormente, estes efeitos estão presentes nos exemplos iniciais de Turing, tendo sido por ele discutidos [1]. O tamanho, a forma e as condições de fronteira do sistema condicionam as simetrias das soluções viáveis. Tome-se como exemplo o valor de  $\kappa_C$  indicado na expressão (22) e calculado nas mesmas condições com que a Figura 4 foi produzida. Sucede que, num sistema finito, o espectro possível para  $\kappa$  não é contínuo, como na Figura 4, mas sim discreto. Concretamente, considere-se um sistema a uma dimensão espacial, com comprimento  $L$  e com condições de fronteira periódicas. Num tal sistema, os valores de  $\tilde{\kappa}$  estão quantizados, tendo que ser encontrados no conjunto

$$\tilde{\kappa} = \left(\frac{2\pi}{L}\right)n \quad \text{com } n = 1, 2, \dots, \quad (27)$$

onde se excluiu o valor  $\tilde{\kappa} = 0$ , que corresponde a variações de concentração espacialmente uniformes. Nestas condições de domínio espacial finito, teríamos então de modificar o valor de  $\kappa_C$  indicado na expressão (22) para um valor próximo deste, mas encontrável no conjunto (27). No exemplo referido, o parâmetro de controlo é  $k_3$ . Em geral, haverá um valor de  $k_3$  próximo de  $k_{3C}$  tal que apenas um modo espacial  $\kappa$ , correspondente a uma escolha particular de  $n$  no conjunto (27), se torna instável [10].

Quando  $L \rightarrow \infty$ , o espectro de  $\tilde{\kappa}$  tende para um espectro contínuo. Retomando o exemplo da Figura 4, para qualquer valor de  $k_3$  supercrítico mas arbitrariamente próximo de  $k_{3C}$ , há uma gama contínua de modos espaciais  $\kappa$  que é desestabilizada. Isto torna o problema da selecção de soluções mais complexo, mas inevitável se se pretender explicar resultados experimentais envolvendo sistemas com extensão espacial [10].

Em casos realistas envolvendo mais do que um grau de liberdade espacial, será necessário considerar vectores de onda  $\tilde{\mathbf{k}}$  em vez de apenas números de onda escalares  $\tilde{\kappa}$ . É sobretudo nestes casos que o problema da selecção de modos se torna mais difícil.

Na ausência de simetrias do sistema contentor que constrojam significativamente os padrões viáveis, há que tomar em conta a degenerescência no espectro de  $\tilde{\mathbf{k}}$  e procurar toda uma gama de soluções compatíveis com esse espectro. Tal como no caso uni-dimensional, no caso bi-dimensional há uma degenerescência de  $|\tilde{\mathbf{k}}|$  em torno do número de onda crítico. Porém, o caso bi-dimensional apresenta uma degenerescência adicional, que não ocorre nos sistemas com apenas uma dimensão espacial: trata-se de uma degenerescência orientacional, que se deve a o sistema original ser isotrópico, o mesmo sucedendo com a sua versão linearizada. Qualquer modo  $\tilde{\mathbf{k}}$ , tal que  $|\tilde{\mathbf{k}}|$  esteja suficientemente próximo de  $|\tilde{\mathbf{k}}|_C$ , pode ser desestabilizado. Simplificando o problema da selecção de modos a duas dimensões, podemos destacar os três casos seguintes. Assuma-se que cada um dos vectores de onda  $\tilde{\mathbf{k}}$  tem módulo igual a  $|\tilde{\mathbf{k}}|_C$ .

- Apenas um modo,  $\tilde{\mathbf{k}}$ , está activo. É observada uma estrutura de listas paralelas. Uma vez estabilizada, esta estrutura só apresenta variação ao longo de uma direcção. Porém, a orientação espacial das listas é arbitrária, na ausência de simetrias prévias do sistema.
- Dois modos,  $\tilde{\mathbf{k}}_1$  e  $\tilde{\mathbf{k}}_2$ , estão activos, e o ângulo entre  $\tilde{\mathbf{k}}_1$  e  $\tilde{\mathbf{k}}_2$  é diferente de  $2\pi/3$ . Temos então uma estrutura periódica ao longo de duas direcções espaciais diferentes, a qual recebe o nome de estrutura rômbrica ou losangular. Tal como no caso anterior, a orientação da estrutura é arbitrária, na ausência de efeitos de tamanho finito.
- Dois modos,  $\tilde{\mathbf{k}}_1$  e  $\tilde{\mathbf{k}}_2$ , estão activos, e o ângulo entre eles é igual a  $2\pi/3$ . Neste caso, pode-se considerar um terceiro modo  $\tilde{\mathbf{k}}_3 = -(\tilde{\mathbf{k}}_1 + \tilde{\mathbf{k}}_2)$  com  $|\tilde{\mathbf{k}}_3| = |\tilde{\mathbf{k}}|_C$ . Diz-se que este modo é ressonante com os dois primeiros. A combinação dos três modos origina uma estrutura periódica ao longo de três direcções espaciais diferentes. Em geral, será chamada de estrutura hexagonal. Como nos casos anteriores, a orientação espacial da estrutura completa é arbitrária, na ausência de simetrias prévias.

Por outro lado, a degenerescência no espectro de  $|\tilde{\mathbf{k}}|$ , já presente no caso uni-dimensional, tem como consequência a presença de uma modulação espacial nas soluções das equações de amplitude para os modos emergentes. Tipicamente, esta modulação tem uma escala espacial bastante maior que a do padrão básico [10, 11].

Para sistemas espacialmente infinitos, ou com condições de fronteira periódicas, existe uma simetria básica de translação. Tomando como exemplo um sistema contentor a uma dimensão, espacialmente periódico, é fácil perceber que a estrutura que emerge não tem a sua fase fixada à partida. No

caso geral, a estrutura completa, bem como a respectiva fase, são criadas por flutuações aleatórias, sendo a fase final imprevisível.

Uma ou mais destas degenerescências ou simetrias podem ser eliminadas adoptando uma geometria específica do sistema contendor ou seleccionando condições de fronteira particulares, por exemplo. Mesmo abdicando de restrições geométricas, é possível influenciar as soluções finais via perturbações específicas e não totalmente aleatórias da solução homogénea de referência, ou através de diferentes cursos de variação dos parâmetros do sistema [12].

Da já referida escola de Bruxelas surgiu um modelo teórico de reacção-difusão, o “Brusselator” [13, 3], com capacidade para explicar resultados experimentais em sistemas químicos complexos, mas suficientemente simples para se prestar a uma análise teórica. Em todo o caso, trata-se de uma análise não-trivial. No estudo de Verdasca e colaboradores, por exemplo, são calculadas equações de amplitude e é feito o confronto das respectivas soluções com o resultado de simulações numéricas, para o modelo Brusselator a duas dimensões espaciais [12]. É correctamente previsto e quantificado o aparecimento, nas simulações, de estruturas tais como bandas paralelas, redes de hexágonos com diferentes polaridades, e outras. É ainda explicado o aparecimento de estruturas semelhantes, mas que ocorrem em reacções químicas no laboratório.

Recorrendo a um tratamento um pouco menos sofisticado que o de [12], é ainda assim possível efectuar simulações numéricas das equações (6) e (7), o que é feito em [6]. O resultado de uma simulação numérica das equações (6) e (7) sem qualquer modificação nos seus termos, pode ser visto na Figura 5(a).

Quanto à Figura 5(b), esta resulta de simular numericamente as equações (6) sem alteração na taxa de reacção  $g$ , mas com uma versão ligeiramente modificada da taxa de reacção  $f$ :

$$f_{\text{modif}}(a, b) = k_1 \frac{a^2}{b(1+k_5 a^2)} - k_2 a . \quad (28)$$

Na versão do modelo usada na Figura 5(a), a difusão rápida do inibidor  $b$  provoca a depleção do activador  $a$  nas regiões em redor dos máximos. No modelo modificado que dá origem à Figura 5(b), há uma diminuição da taxa de crescimento do morfogene  $a$  quando o mesmo apresenta densidade elevada, e um aumento relativo dessa taxa de crescimento para densidades de  $a$  baixas. Esta modificação favorece o aparecimento de listas em vez de manchas [6].

Relembrando a Figura 3, é interessante sublinhar também o papel pioneiro de Turing no uso que fez do computador Ferranti Mark 1 da Universi-

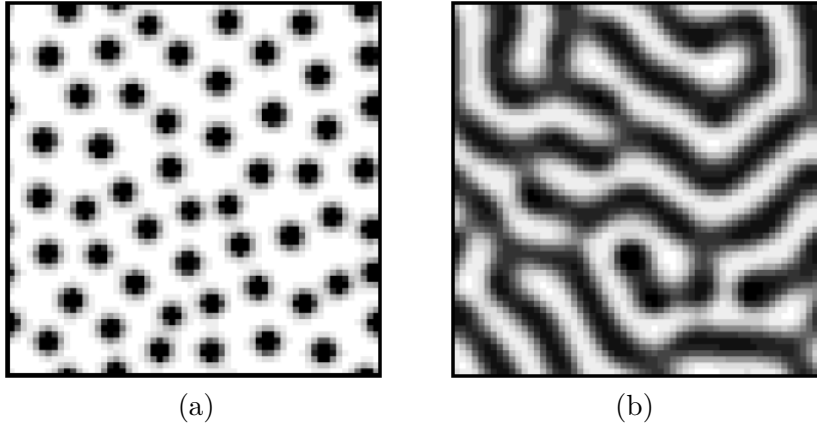


Figura 5: Estado final de duas simulações numéricas de modelos de reacção-difusão: em (a) são usadas as equações originais (6) e (7); em (b) é introduzida a modificação (28). Os parâmetros do modelo são dados por  $k_1 = k_2 = 1$ ,  $k_3 = k_4 = 2$ ,  $k_5 = 0.2$ ,  $D_a = 0.5$  e  $D_b = 20$ . As imagens mostram a densidade do morfogene activador  $a$  recorrendo a uma escala de níveis de cinzento, com o branco a corresponder a 0 e o preto a corresponder a 2. As condições iniciais consistem numa perturbação aleatória do equilíbrio uniforme  $a = b = 1$ , através da adição de um valor de densidade dos morfogenes igual a 0 ou igual a 0.3, com igual probabilidade. Adaptado a partir de figuras em [6].

dade de Manchester [1]. De facto, as simulações numéricas que permitiram obter, nomeadamente, os resultados da Figura 3, foram realizadas com a ajuda deste computador, em cujo aperfeiçoamento e programação o próprio Turing esteve envolvido.

Alguns autores apontaram a desadequação dos modelos de reacção química apresentados em [1], quando o sistema se afasta do equilíbrio uniforme instável e evolui para regimes acentuadamente não-lineares. Um modelo fisicamente realista teria de apresentar soluções em que as concentrações são limitadas e positivas. Ora, isso não acontece com os dois exemplos concretos de reacção escolhidos em [1], dos quais apresentamos o primeiro na Secção 3. Nos exemplos de [1], as soluções das equações completas no regime não-linear são tais que as concentrações evoluem para valores negativos. Esta situação pode ser parcialmente remediada se se acrescentar às equações originais a condição suplementar de que, imediatamente antes de uma concentração evoluir para valores negativos, o respectivo valor seja colocado a zero. Por rigor histórico, há que notar que Turing se apercebeu da necessidade desta correcção nos seus exemplos de reacção. Um dos efeitos desta anulação

drástica de valores de concentração é que os padrões finais podem apresentar uma forma irregular. É o caso ilustrado na Figura 3. Posteriormente, outros autores que procederam à simulação numérica das equações apresentadas em [1] reencontraram padrões com essa natureza irregular. Como consequência do tipo de irregularidade encontrado nessas simulações, investigadores na área da biologia do desenvolvimento exprimiram reservas quanto à relevância da teoria de Turing para a embriogênese. Estaria comprometida a capacidade do mecanismo de Turing de gerar padrões regulativos, ficando a aplicação da teoria limitada ao desenvolvimento embrionário em mosaico [14, 15]. Erneux e colaboradores fornecem uma explicação para o comportamento fisicamente anômalo das equações mas argumentam que se trata de uma ocorrência fortuita devida à escolha particular dos modelos de reação, que não invalida a conclusão principal: o processo de quebra de simetria revelado por Turing é perfeitamente compatível com a geração de padrões morfogenéticos regulares [14].

Em geral, a escala espacial típica e a forma básica dos padrões que surgem na bifurcação de Turing mantêm-se válidas, mesmo em regimes não-lineares longe do equilíbrio uniforme de referência.

## 6 A natureza dá razão a Turing? Das borboletas aos leopardos

É lícito perguntar em que medida a proposta visionária de Turing se confirma em seres vivos concretos; ou se, perante eventual incerteza do lado biológico, existem sistemas químicos que demonstrem inequivocamente a formação de padrões através do processo de quebra de simetria apontado por Turing.

A ideia da morfogênese via reação-difusão, de Turing, é citada numa volumosa coleção de artigos e livros científicos, nomeadamente nas áreas da biologia teórica e da química. Uma das aplicações do modelo com maior sucesso é a explicação dos padrões de pele em animais, bem como dos padrões regulares em certas espécies vegetais. A monografia de Murray [16] fornece um catálogo convincente de casos de estudo onde o modelo de Turing proporciona uma explicação satisfatória dos padrões observados.

Para melhor descrever os padrões observáveis na natureza, o modelo poderá receber adaptações diversas, e terá de ser encontrada a parametrização adequada para cada processo natural. Certos padrões mais complexos poderão precisar de uma modelização multi-nível [6, 16].

Uma vez conhecido o modelo, torna-se difícil não vislumbrar exemplos de aplicação por toda a parte — incluindo animais, plantas, e estruturas

não biológicas. É portanto compreensível a sugestão de Murray, de que talvez devêssemos inverter a questão e perguntar que padrões não podem ser formados através de processos tão simples [16, p. 180].

Uma verificação directa da validade do modelo em biologia continua a ser difícil, sobretudo se se exigir uma identificação explícita dos morfogenes envolvidos em cada processo natural [16]. Porém, há muitos exemplos para os quais o modelo de Turing continua a ser o mais adequado.

Consideremos o caso da ontogénese e, em particular, da embriogénese. O respectivo estudo foi umas das motivações principais de Turing no seu artigo de 1952 [1]. De facto, encontra-se nesse artigo a modelização exploratória de uma das fases do desenvolvimento embrionário, conhecida como a gastrulação da blástula. Concretamente, descreve-se o processo de quebra da homogeneidade numa superfície esférica. Neste caso, as soluções relevantes das equações de reacção-difusão podem ser formuladas considerando apenas um grau de liberdade espacial efectivo, pelo que se pode estabelecer analogias com outros sistemas mais obviamente uni-dimensionais. A idealização a que se recorre neste modelo matemático constitui, manifestamente, uma grande simplificação da blástula. Porém, dado o estado do conhecimento biológico à época, é legítima a tentativa de explicar um mecanismo básico de quebra de simetria, o qual seria enquadrado no processo completo da gastrulação.

Numa outra parte do seu artigo, Turing descreve morfogeneticamente o aparecimento de tentáculos na hidra, que é um animal celenterado aquático de geometria cilíndrica simples. Entre outros aspectos notáveis, este animal tem a capacidade de regenerar um organismo completo a partir de um conjunto disforme de células arrancadas ao animal original. É portanto um bom “laboratório” para estudar a auto-organização. Por outro lado, constitui um bom modelo do desenvolvimento de eixos corporais em animais superiores. Para este animal, o mecanismo básico da explicação morfo genética ainda se mantém actualmente válido, no essencial [7].

No reino vegetal, Turing aventurou-se por uma modelização teórica da filotaxia, nomeadamente explicando o padrão de distribuição de rebentos de folhas nos caules de certas plantas [1]. Infelizmente, a prometida continuação da investigação na área da filotaxia por Turing foi interrompida pela sua morte prematura.

Conforme explicado por Murray, uma das dificuldades da modelização morfo genética na ontogénese resulta de não se saber exactamente em que fases do desenvolvimento é que o processo de formação de padrões está activo. Assim, o processo é conhecido indirectamente, através dos seus resultados.

O cenário mais provável para o desenvolvimento inclui, além da participação da reação-difusão, fenômenos de migração de células por quimiotaxia, e também sistemas mecânicos [16, p. 193].

Como referido acima, o próprio Murray fornece vários exemplos onde, com elevada probabilidade, intervêm processos de reação-difusão. Os casos mais óbvios incluem os padrões na pele de mamíferos, tais como girafas, zebras e leopardos. O caso dos padrões em borboletas é mais complexo, mas também é enquadrável na teoria [16]. No presente artigo, optamos por sugerir uma comparação, a baixo nível de detalhe, entre o padrão de pele da chita na Figura 6 e o padrão obtido por simulação numérica de um modelo teórico, ilustrado na Figura 5(a). A comparação é obviamente grosseira, o



Figura 6: Chita. Imagem National Geographic/Chris Johns.

que se deve a o modelo que optámos por estudar nas secções 4 e 5 carecer de alguns mecanismos que aumentariam o seu realismo, mas que o tornariam menos conveniente para uma análise introdutória. Quanto ao padrão de pele da zebra, por exemplo o da Figura 2, argumentámos na Secção 1 que uma descrição a uma dimensão espacial capturava o essencial da variação. Porém, a pele é essencialmente bi-dimensional, pelo que convém confirmar que a ocorrência de listas paralelas é compatível com modelos de reação-difusão a duas dimensões. Ora, nas já referidas simulações numéricas de Verdasca e colaboradores, surge um exemplo de listas paralelas perfeitamente compatível com o padrão “zebra” [12, Fig. 1(b)]. Estes padrões, que existem a duas dimensões mas que apenas apresentam variação ao longo de uma

direcção, estão previstos na análise teórica. Porém, as simulações numéricas proporcionam confiança adicional nessa análise.

A uma escala bem diferente, Lefever e Lejeune propõem um modelo de activação-inibição equivalente à reacção-difusão, capaz de explicar os padrões de vegetação em áreas continentais. Os tipos de vegetação são diversos, assim como os solos. O modelo tem especialmente sucesso a descrever bandas paralelas de vegetação [17].

A confiança da comunidade científica no mecanismo básico ficou reforçada em 1990 com a primeira demonstração experimental de padrões originados por reacção-difusão numa reacção química em condições de laboratório bem controladas [18].

Em contrapartida, a primeira verificação experimental directa da elevada plausibilidade do mecanismo de reacção-difusão na formação de um padrão de pele terá surgido num artigo de 1995 sobre o desenvolvimento do peixe anjo *Pomacanthus* [19]. Com vista ao estudo do fenómeno, a vantagem deste caso em relação a outros exemplos de desenvolvimento animal é que o padrão continua em formação na idade adulta, não se limitando portanto a um processo que ficou fixado algures na embriogénese.

De um ponto de vista tecnológico, a reacção-difusão abre boas perspectivas como mecanismo básico de criação de padrões. O processo é aqui entendido no enquadramento mais geral de activação a curta distância vs. inibição a média/longa distância [20, 7, ver também a Secção 7]. Borckmans e colaboradores listam um conjunto de aplicações, nomeadamente, em aparelhos de descargas em gases, estruturas em semi-condutores, catálise heterogénea, electroquímica, óptica não-linear e irradiação de materiais com luz ou com partículas energéticas [21]. Ainda mais recentemente, assistimos a um incremento do uso da reacção-difusão na criação de nano-estruturas [22, 23].

Não é portanto apenas a natureza que dá razão a Turing, mas também a tecnologia.

## 7 Quando activação e inibição encontram a difusão — um complemento a Turing

Em Turing encontramos a ideia original de explicar o aparecimento de padrões através da actuação conjunta das seguintes componentes do sistema, parcialmente antagónicas [1]: (i) componente que favorece o aumento da concentração de morfogenes; (ii) componente que favorece a diminuição da concentração de morfogenes; (iii) processo de difusão de morfogenes. A difusão é uma componente importante na desestabilização do equilíbrio ho-



mogéneo, e condiciona a natureza das estruturas que podem emergir, como foi notado por Turing. De entre os valores de parâmetros que julgou adequados para os seus modelos, escolheu taxas de difusão diferentes para os dois morfogenes implicados em cada caso. Mostrou a dependência explícita do comportamento do sistema nesses valores de taxa de difusão.

Actualmente, o cenário standard para o aparecimento de padrões via reacção-difusão exige essa diferença nas taxas de difusão. Ademais, aceita-se comumente que o estabelecimento de padrões é favorecido se houver uma grande disparidade entre os valores das taxas de difusão de um e de outro morfogene. Um dos morfogenes é identificado como o activador, sendo o outro morfogene o inibidor. Para se observar estruturas de Turing, a taxa de difusão do inibidor deverá ser a que toma o valor superior [6, 7]. No artigo original [1], Turing não usou esta nomenclatura nem fez esta discussão de forma tão explícita.

Para uma descrição mais moderna, tome-se novamente como referência as equações (6) e (7). O morfogene  $a$  é activado por um processo auto-catalítico com taxa proporcional a  $a^2$ , e o seu crescimento é inibido pela presença do inibidor  $b$  devido ao factor  $1/b$ . Por seu turno, o aumento da concentração do inibidor  $b$  é favorecido pela presença do activador  $a$ , proporcionalmente a  $a^2$ . As taxas de difusão respectivas verificam  $D_b \gg D_a$ .

Devido à capacidade do activador  $a$  de favorecer o seu próprio crescimento, uma perturbação local do estado de equilíbrio homogéneo, consistindo num aumento local da concentração de  $a$ , pode ser amplificada. O facto de o activador  $a$  difundir a uma taxa bastante inferior à do inibidor  $b$  resulta em que o alcance da influência de  $a$  sobre as regiões vizinhas do foco de instabilidade é menor que o alcance da influência de  $b$ . Por outras palavras, a activação é essencialmente local, enquanto que a inibição alcança uma região mais vasta em torno do foco de instabilidade. É relativamente fácil de entender o papel estabilizador da inibição. Quanto à difusão, por ocorrer a taxas diferentes, acaba por se transformar num agente desestabilizador. É certo que o inibidor  $b$  acompanha o crescimento do activador  $a$ , pelo que terá tendência a abrandar um crescimento local de  $a$  via o termo  $k_1 a^2/b$ . Porém,  $b$  também difunde para a região vizinha do foco de instabilidade, pelo que, momentaneamente, haverá menor quantidade de  $b$  disponível localmente, em comparação com a que haveria caso  $b$  não difundisse. A concentração do activador  $a$  pode pois aumentar localmente um pouco mais, até esse aumento ser travado definitivamente pela acção de  $b$ , quando a concentração deste aumenta o suficiente.

Para compreender o aparecimento de um padrão espacial, bem como

para ajudar a explicar o valor do respectivo período espacial, é pertinente conhecer o alcance do inibidor  $b$  via difusão. O morfogene  $b$  tem a capacidade de inibir o aparecimento de novos picos de concentração de  $a$  em toda uma região à volta do máximo local de  $a$  (cuja localização coincide com a do máximo local de  $b$ ). Conforme o ponto espacial observado se vai afastando do foco de instabilidade inicialmente considerado, a concentração do inibidor  $b$  diminui e, portanto, a respectiva influência sobre o activador  $a$  atenua-se. A uma certa distância do foco de instabilidade inicialmente considerado, uma nova perturbação local pode nascer e amplificar-se, repetindo-se o processo de activação local e inibição regional. A repetição deste processo no espaço dá origem a um padrão periódico.

Naturalmente, esta explicação simplificada não substitui um verdadeiro tratamento matemático da questão, como o que foi esboçado nas secções anteriores. Essa via matemática de entrada no mundo dos padrões é a que nos foi aberta por Turing.

Usando o paradigma da activação/inibição, a análise morfogenética de Turing assume hoje contornos ainda mais universais. De facto, pode estender-se a toda uma classe de sistemas com dependência espacial onde coexistam auto-activação local e inibição regional [20, 7].

Uma variante muito estudada do modelo activador-inibidor standard é o modelo activador-substrato, em que a depleção do substrato assume o papel originalmente reservado ao morfogene inibidor [6, 7]. Considerando novamente um exemplo de Bar-Yam [6], em vez do esquema activador-inibidor das equações (7), temos o seguinte esquema activador-substrato:

$$\begin{aligned} f(a, b) &= k_1 a^2 b - k_2 a \\ g(a, b) &= k_3 - k_4 a^2 b . \end{aligned} \tag{29}$$

O reagente  $b$  é agora interpretado como um substrato, cuja presença é necessária para a reacção auto-catalítica que cria  $a$  via o termo  $k_1 a^2 b$ . Esta mesma reacção consome  $b$ , o que é traduzido no termo  $-k_4 a^2 b$ . O substrato é espontaneamente criado por um processo cuja intensidade é medida por  $k_3$ . Tal como acontecia nas equações (7), a concentração do activador  $a$  é limitada via o termo de decaimento  $-k_2 a$ . Se a taxa de difusão de  $b$  for muito superior à de  $a$ , então o aumento auto-catalítico de  $a$  pode ser visto como uma auto-activação local, à custa de uma depleção regional de  $b$ : o substrato  $b$  move-se muito mais depressa do que o activador  $a$ , e é consumido por reacção com  $a$ ; assim, a densidade de  $b$  diminui no local onde a densidade de  $a$  se torna elevada, mas também diminui na região em torno desse foco de criação de  $a$ . Sendo  $b$  necessário para a criação de  $a$ , esta

depleção de  $b$  inibe a formação de  $a$  na região em torno do foco. A escala espacial típica das estruturas de Turing que nascem está directamente relacionada com a distância entre dois máximos sucessivos de  $a$  respeitando as restrições de disponibilidade do substrato. Enquanto que, no esquema activador-inibidor, os máximos de  $a$  e de  $b$  ocorrem nos mesmos locais, no esquema activador-substrato as concentrações  $a$  e  $b$  estão em oposição de fase.

O resultado de uma análise de estabilidade linear usando os termos de reacção (29) seria essencialmente igual ao que foi obtido usando os termos de reacção (7). Este facto é parcialmente responsável por as simulações numéricas das duas variantes, respectivamente, equações (7) e (29), apresentarem padrões finais similares. Por sua vez, as diferenças entre os termos não-lineares de um e de outro modelo de reacção originam diferenças de pormenor nos padrões obtidos através da simulação numérica de cada um (em [6], mas não ilustrado no presente artigo).

É possível apresentar esquemas ainda mais sofisticados, envolvendo uma combinação activador-inibidor-substrato [16].

## 8 Procurando a ordem no mundo

O que há de comum entre estes trabalhos biológicos de Turing e a sua contribuição para a área da computação? Acreditamos que é uma procura geral de ordem no mundo — o mundo natural, mas também o matemático. O cientista não se deixa abater pela complexidade da tarefa que tem pela frente, mas ataca as dificuldades sistematicamente.

Veja-se a economia de meios com que o modelo das máquinas de Turing captura a totalidade das funções efectivamente computáveis. Com uma simples parametrização das máquinas, identificando cada uma com um número inteiro, o conjunto das funções computáveis fica caracterizado.

Na morfogénese segundo Turing, notamos que cada padrão espacial pode ser “criado” através da escolha dos valores de um reduzido número de parâmetros. As taxas de reacção e as taxas de difusão são exemplos desses parâmetros. É certamente mais económico juntar os ingredientes nas condições adequadas e deixar a matéria auto-organizar-se, do que construir minuciosamente um padrão em toda a sua extensão espacial seguindo um plano. Uma outra vertente da economia de meios é a obtenção do acesso a um nível superior de descrição dos fenómenos: os sistemas são efectivamente descritos por um número reduzido de variáveis de estado relevantes, e as restantes variáveis subordinam-se a estas.

Na morfogénese, o mundo físico não destrói uma ordem supostamente só

possível no mundo matemático. Pelo contrário: na morfogénese, atinge-se a ordem através de flutuações [3], ou seja, através de perturbações aleatórias de um estado de equilíbrio totalmente homogéneo. O estado de equilíbrio não apresenta qualquer estrutura. As flutuações provocam uma quebra de simetria do sistema, e tornam possível a existência de estrutura onde nenhuma estrutura existia.

Como referido no início da Secção 5, percebemos hoje a importância da bifurcação como acto elementar na geração de complexidade dinâmica [9]. As escalas espaciais e as estruturas básicas que surgem na bifurcação são frequentemente preservadas mesmo em regimes fortemente não-lineares, longe da bifurcação. Turing apresentou-nos um método geral para calcular a escala espacial intrínseca que é fixada na bifurcação.

Não há o risco de as estruturas de Turing serem demasiado regulares para descrever o mundo natural, mesmo que a instanciação do modelo esteja isenta do tipo de irregularidade referido no final da Secção 5. Considerando, por exemplo, o caso de duas dimensões espaciais, é possível obter um catálogo de diferentes estruturas previsíveis logo a partir da bifurcação. Sobretudo, existem factores aleatórios, restrições geométricas, e outros factores de contexto, que enriquecem a variedade de estruturas possíveis. Na literatura estão descritas diversas modificações do modelo de base, bem como restrições impostas exteriormente, que tornam o modelo morfogenético compatível com os padrões observados no mundo natural [6, 7, 16].

No final da Secção 2 realçámos a diferenciação como o primeiro passo para a criação da forma. Turing foi manifestamente um pioneiro no estudo matemático dos processos de diferenciação auto-organizada. Não é portanto exagerado o título do seu artigo de 1952: os fundamentos químicos da morfogénese.

## Agradecimentos

O autor agradece o apoio parcial da Fundação para a Ciência e a Tecnologia e do programa EU FEDER via Instituto de Telecomunicações.

## Referências

- [1] A. Turing, “The Chemical Basis of Morphogenesis”, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, Vol. 237, No. 641 (1952), pp. 37–72.

- [2] A. Hodges, “Alan Turing, Logical and Physical”, em *New Computational Paradigms: Changing Conceptions of What is Computable*, Eds. S. B. Cooper, B. Löwe e A. Sorbi, Springer, New York, 2008, pp. 3–15.
- [3] G. Nicolis e I. Prigogine, *Self-Organization in Non-Equilibrium Systems: From Dissipative Structures to Order Through Fluctuations*, Wiley, New York, 1977.
- [4] P. Glansdorff e I. Prigogine, *Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations*, Wiley, New York, 1971.
- [5] S. Kauffmann, *At home in the Universe: The Search for Laws of Self-Organization and Complexity*, Penguin Books, London, 1996.
- [6] Y. Bar-Yam, *Dynamics of Complex Systems*, série Studies in Nonlinearity, Vol. 1, Ed. R. L. Devaney, Westview Press, Boulder, CO, 1997.
- [7] H. Meinhardt, *The Algorithmic Beauty of Sea Shells, Fourth Edition*, série The Virtual Laboratory, Ed. P. Prusinkiewicz, Springer, New York, 2009.
- [8] Q. Ouyang, R. Li, G. Li e H. L. Swinney, “Dependence of Turing Pattern Wavelength on Diffusion Rate”, *Journal of Chemical Physics*, Vol. 102, No. 6 (1995), pp. 2551–2555.
- [9] G. Nicolis e C. Nicolis, *Foundations of Complex Systems: Nonlinear Dynamics, Statistical Physics, Information and Prediction*, World Scientific, Singapore, 2007.
- [10] G. Nicolis, *Introduction to Nonlinear Science*, Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
- [11] M. van Hecke, P. C. Hohenberg e W. van Saarloos, “Amplitude Equations for Pattern Forming Systems”, em *Fundamental Problems in Statistical Mechanics VIII*, Eds. H. van Beijeren e M. H. Ernst, North-Holland, Amsterdam, 1994, pp. 245–278.
- [12] J. Verdasca, A. de Wit, G. Dewel e P. Borckmans, “Reentrant Hexagonal Turing Structures”, *Physics Letters A*, Vol. 168, No. 3 (1992), pp. 194–198.
- [13] I. Prigogine e R. Lefever, “Symmetry Breaking Instabilities in Dissipative Systems. II”, *Journal of Chemical Physics*, Vol. 48, No. 4 (1968), pp. 1695–1700.

- 
- [14] T. Erneux, J. Hiernaux e G. Nicolis, “Turing’s Theory in Morphogenesis”, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 40, No. 6 (1978), pp. 771–789.
- [15] P. A. Lawrence e M. Levine, “Mosaic and Regulative Development: Two Faces of One Coin”, *Current Biology*, Vol. 16, No. 7 (2006), pp. R236–R239.
- [16] J. D. Murray, *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications, Third Edition*, série Interdisciplinary Applied Mathematics, Vol. 18, Eds. S. S. Antman, J. E. Marsden, L. Sirovich e S. Wiggins, Springer, New York, 2003.
- [17] R. Lefever e O. Lejeune, “On the Origin of Tiger Bush”, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 59, No. 2 (1997), pp. 263–294.
- [18] V. Castets, E. Dulos, J. Boissonade e P. De Kepper, “Experimental Evidence of a Sustained Standing Turing-Type Nonequilibrium Chemical Pattern”, *Physical Review Letters*, Vol. 64, No. 24 (1990), pp. 2953–2956.
- [19] S. Kondo e R. Asai, “A Reaction-Diffusion Wave on the Skin of the Marine Angelfish *Pomacanthus*”, *Nature*, Vol. 376, No. 6543 (1995), pp. 765–768.
- [20] A. Gierer e H. Meinhardt, “A Theory of Biological Pattern Formation”, *Kybernetik*, Vol. 12, No. 1 (1972), pp. 30–39.
- [21] P. Borckmans, G. Dewel, A. de Wit, E. Dulos, J. Boissonade, F. Gauffre e P. De Kepper, “Diffusive Instabilities and Chemical Reactions”, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, Vol. 12, No. 11 (2002), pp. 2307–2332.
- [22] S. Mann, “Self-Assembly and Transformation of Hybrid Nano-Objects and Nanostructures under Equilibrium and Non-Equilibrium Conditions”, *Nature Materials*, Vol. 8, No. 10 (2009), pp. 781–792.
- [23] Y. Wei, S. Han, D. A. Walker, P. E. Fuller e B. A. Grzybowski, “Nanoparticle Core/Shell Architectures within MOF Crystals Synthesized by Reaction Diffusion”, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 51, No. 30 (2012), pp. 7435–7439.