



**Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Física–CCEN
Programa de Pós-Graduação em Física**

JORGE LENIN FERNÁNDEZ DÍAZ

**EVOLUÇÃO DA COOPERAÇÃO,
METABOLISMO E SUA RELAÇÃO COM A
EMERGÊNCIA DA MULTICELULARIDADE**

Recife
2017

JORGE LENIN FERNÁNDEZ DÍAZ

**EVOLUÇÃO DA COOPERAÇÃO, METABOLISMO E SUA RELAÇÃO
COM A EMERGÊNCIA DA MULTICELULARIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisitos parcial para obtenção do título de Doutor em Física.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Araújo Campos

Recife
2017

Catálogo na fonte
Bibliotecário Elaine Cristina de Freitas CRB 4-1758

F638e Fernández Díaz, Jorge Lenin
Evolução da cooperação, metabolismo e sua relação com a emergência
da multicelularidade / Jorge Lenin Fernández Díaz. – 2017.
122 f.: fig.

Orientador: Paulo Roberto de Araújo Campos .
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN.
Física, Recife, 2017.
Inclui referências.

1. Física Estatística . 2. Dinâmica Evolutiva. 3. Multicelularidade . I.
Campos, Paulo Roberto de Araújo. (Orientador). II. Título.

530.1595 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2018-08

JORGE LENIN FERNÁNDEZ DÍAZ

**EVOLUÇÃO DA COOPERAÇÃO, METABOLISMO E SUA RELAÇÃO
COM A EMERGÊNCIA DA MULTICELULARIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Física.

Aprovada em: 15/12/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Roberto de Araujo Campos
Orientador
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fernando Roberto de Luna Parisio Filho
Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Pedro Valadão Carelli
Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Francisco Anacleto Barros Fidelis de Moura
Examinador Externo
Universidade Federal de Alagoas

AGRADECIMENTOS

Sou muito grato a meu orientador, o professor Paulo Campos, pelos ensinamentos, acolhimento e paciência durante esses quatro anos de doutorado. Minhas mais sinceras demonstrações de admiração e respeito para você, pela sua dedicação e competência como pesquisador; agradeço por me mostrar e encaminhar no fascinante mundo da evolução. Gostaria de agradecer infinitamente a meu companheiro de grupo André Amado, sem quem não seria realidade esta tese; obrigado pelas discussões, por estar sempre prestes a resolver minhas dúvidas e pelos ensinamentos em tudo quanto pôde. Aos professores deste Departamento que contribuíram em minha formação geral em física e aos que simplesmente com uma saudação fizeram mais agradável meu passo pelo DF; em particular a Daniel Felinto, Ernesto Raposo, Leonardo Cabral, Fernando Parísio, Márcio Miranda, Giovanni Vasconcelos, Eduardo Padrón, Lúcio Acióli, e José Tabosa. A Alexsandra por sua grande labor desde a secretaria; obrigado por atender sempre de bom humor minhas dúvidas e requerimentos desde o meu primeiro dia, faz seis anos, aqui em Recife. A mis padres, Teófila y Beto, hermanos y a toda mi familia por su cariño, por motivarme y apoyarme incondicionalmente desde siempre. A Eman, a quien conocí gracias a una feliz coincidencia hace más de un año atrás; no tengo palabras para expresarte mi agradecimiento por acompañarme, a pesar de la distancia, en este difícil proceso. A Roberto, winnie, Edwin, Pedro, Rayanne, Oscar, Liliana e a todos os que, por falta de espaço, não possa mencionar aqui, lhes agradeço infinitamente pela sua amizade e pela sua ajuda quando mais a precisei. À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo financiamento do projeto.

Lenin Fernández

Resumo

O surgimento e evolução da vida na sua forma multicelular tem sido um tema de grande interesse na biologia evolucionária. Evidências sugerem que a emergência da multicelularidade tem intrínseca relação com o aparecimento de um modo de metabolismo mais eficiente, que hoje conhecemos por respiração. A existência de um tradeoff, já bem estabelecido, entre taxa de consumo de recursos e eficiência na geração de energia, leva este problema a ser amplamente debatido no âmbito da teoria de jogos evolucionários. É crucial compreender que mecanismos evolucionários contribuíram para que este modo eficiente de metabolismo pudesse se estabelecer em um cenário de competição com estirpes ineficientes, porém com maior taxa de crescimento. De forma a endereçar esta questão aqui propomos uma modelagem baseada em recursos, onde se é estudado o papel da estruturação como força propulsora para a fixação do modo eficiente de metabolismo. Através de simulações computacionais extensivas, como também de uma análise evolucionária invasiva, demonstramos que a estruturação em grupos pode de fato ter desempenhado papel fundamental na fixação do metabolismo eficiente em seus estágios iniciais. Posteriormente, estudamos a existência de mecanismos adicionais que pudessem permitir a coexistência entre estratégias metabólicas distintas, como observado em algumas populações naturais atualmente. E por fim, endereçamos a questão da evolução da complexidade, que é posterior ao surgimento da multicelularidade. Neste estudo, onde o tamanho de grupo foi utilizado como uma proxy para complexidade, analisamos as condições necessárias para a formação de grupos maiores, em uma abordagem que assume transferência de fitness do nível celular para o nível superior de organização biológica (grupo).

Palavras chaves: Multicelularidade. Metabolismo. Tradeoff. Jogos Evolucionários. Fitness. Complexidade.

Abstract

The emergence and evolution of life in its multicellular form have been an issue of intense debate in evolutionary biology. Evidence suggests that the emergence of multicellularity is correlated with the appearance of an efficient mode of metabolism, dubbed as respiration. The existence of a well-established tradeoff between resource uptake rate and yield, led this problem to be widely discussed within the framework of the evolutionary game theory. The present study aims to identify evolutionary mechanisms that can contribute to the establishment of efficient metabolism mode when in competition with inefficient strains, which are those that can achieve higher growth rates. In order to address this issue, we propose a resource-based modelling, where the role of structuring as a driving force for promoting the efficient strain is addressed. Through extensive computer simulations, as well an invasive evolutionary analysis, we have demonstrated that group structuring may indeed have played a key role in the establishment of the efficient metabolism in the earlier stages of its appearance. Subsequently, we study the existence of additional mechanisms that can allow the coexistence between distinct metabolic strategies, as observed in some natural populations, even in the absence of any degree of structuring. And finally, we address a subsequent step of the emergence of multicellularity, which is the evolution of complexity. In the study, the size of groups is used as a proxy for complexity, and the conditions required for the formation of larger groups are surveyed. The approach assumes the existence of a fitness transfer from the individual level (cell level) to the higher level of biological organization (group).

Key words: Multicellularity. Metabolism. Tradeoff. Evolutionary Game Theory. Fitness. Complexity.

LISTA DE FIGURAS

2.1	Dos átomos até os organismos: esquema gráfico da evolução da vida na terra.	21
2.2	Esquema dos processos que seguem as duas moléculas de piruvato depois de serem sintetizadas a partir de uma molécula de glicose. . .	24
2.3	Esquema gráfico representando a evolução do fitness em uma população homogênea composta por cooperadores e desertores. A seleção natural favorece a deserção, o fitness médio da população diminui continuamente até atingir seu nível mais baixo.	32
2.4	(a) Um recurso limitado é adquirido e alocado em processos fisiológicos que afetam sobrevivência a expensas do investimento nas funções reprodutivas. (b) Probabilidade de sobrevivência anual em função do tamanho das ninhadas para espécies em regiões do hemisfério norte (círculos abertos) e espécies do hemisfério sul (círculos fechados).	37
2.5	Tradeoff taxa-eficiência na produção de ATP. O esquema mostra o tradeoff termodinâmico entre taxa-eficiências na produção de ATP em uma única reação catabólica.	39
3.1	Representação gráfica, em um passo de tempo, dos processos de divisão de grupos, divisão celular e morte.	46
3.2	Funções J_C^{ATP} e J_D^{ATP} como função de S com parâmetros submetidos as condições (i) e (ii).	52
3.3	Representação gráfica, mediante mapas de calor, do tamanho da população de desertores, logo antes da introdução de um único indivíduo cooperador, em função dos parâmetros A_D^{ATP} e α_C^{ATP}	64

3.4	Probabilidade de fixação relativa. Painéis mostrando a probabilidade de fixação relativa em termos das razões $\Gamma_{ATP} = A_D^{ATP}/A_C^{ATP}$ e $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP}/\alpha_C^{ATP}$ para: (a) populações estruturadas e (b) populações homogêneas.	65
3.5	Probabilidade de fixação relativa em termos de Δ_{ATP} para valores fixos de Γ_{ATP} . As figuras mostram os resultados das simulações para populações homogêneas e populações estruturadas.	68
3.6	Magnitude da estocasticidade. Painél mostrando (a) Probabilidade de fixação relativa em termos da capacidade máxima de indivíduos por grupo P_{max} e da razão Δ_{ATP} . E (b) Variação da probabilidade de fixação relativa com P_{max} dado um Δ_{ATP}	70
3.7	O efeito da taxa de consumo. Mapa de calor da probabilidade de fixação relativa em termos da razão Γ_{ATP} e da taxa de consumo dos indivíduos desertores.	71
3.8	Efeitos da migração na probabilidade de fixação relativa.	73
4.1	Painel (a): Diagrama onde se mostra a estabilidade da solução onde o sistema só possui indivíduos da estirpe D no estado estacionário como função dos parâmetros η e β . A área verde denota a região onde a solução é estável. Na região cinza a solução existe mas é instável. Painel (b): Tamanho da população como função de η , para a situação onde o sistema só consta de indivíduos da estirpe D.	87
4.2	Tamanho da população como função de Δ , com $\Gamma = 4$, $\epsilon = 10$, $S = 10$, $a_C = 0.2$, $\alpha_C^{ATP} = 1$ e $\eta = 0.01$. A população C é representada pela cor amarela, e a azul representa a população de indivíduos tipo D. As linhas cheias denotam equilíbrio estável e as linhas tracejadas denotam equilíbrio instável. À esquerda da linha tracejada azul a população composta somente por indivíduos C é estável e à direita da linha amarela a população composta só por indivíduos D é, também, estável. Na região central a população é estável só quando ambas estirpes coexistem.	90

4.3	Região de estabilidade da solução ($ \lambda < 1$) de coexistência para diferentes valores de S : 10, 50, 75, 150, 500 e 1000 (dos painéis (a) a (f) respectivamente). A área colorida denota a região onde a solução de equilíbrio é estável, a cor cinza representa a área onde a solução ainda existe mas é instável. Os valores dos parâmetros são: $\nu = 0.01$, $\Delta = 0.5$, $\Gamma = 4$, $a_D = 0.2$ e $\alpha_D = 0.5$	91
4.4	Painel (a): fração da população D. Painel (b): Tamanho da população D. Painel (c): Tamanho da população C.	92
5.1	Esquema do modelo. A evolução do sistema é melhor ilustrado por processos em dois distintos níveis: dinâmica celular e dinâmica de grupos. Certamente, a dinâmica celular determina diretamente a dinâmica dos grupos. Em cada passo de tempo a dinâmica celular ocorre através do consumo de recursos (passo 1), produção de energia (passo 2) e logo divisão celular se a energia interna da célula sobrepassa E_{split}	99
5.2	Evolução da capacidade limite para distintos valores do parâmetro sinérgico. No painel (a) $\gamma = 0.15$, enquanto que no painel (b) $\gamma = 0.25$. As diferentes linhas denotam distintos valores do parâmetro de sobrevivência s , como se indica em cada gráfico. Os valores dos outros parâmetros são $E_0 = 10$, $\Delta E = 1$, $R = 1000$, $\beta = 1$, $\mu = 0.02$, $A_{ATP} = 5$, $\alpha_{ATP} = 0.5$	102
5.3	Tamanho médio dos grupos, número médio de grupos e probabilidade média de extinção versus o coeficiente de sobrevivência s . Medidas feitas para cada ponto com as quantidades no equilíbrio.	103
5.4	Dependência do custo energético ΔE . Tamanho de grupo e número de grupos versus ΔE	104
5.5	Mapas de calor para tamanho de grupo, número de grupos e probabilidade de extinção em termos de γ e s	105
5.6	Influência do influxo de recursos na dinâmica populacional. Tamanho de grupo e número de grupos versus a taxa de influxo de recursos R	106
5.7	O caso $\beta = 2/3$. Tamanho de grupo, número de grupos e probabilidade de extinção versus coeficiente de sobrevivência s	107

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	20
2.1	Origem e evolução da vida na terra	20
2.2	A célula: origem, metabolismo e outros aspectos	21
2.2.1	<i>Evolução do metabolismo celular</i>	22
2.2.1.1	<i>Vias metabólicas anaeróbicas na produção de ATP</i>	23
2.2.1.2	<i>Fotossínteses</i>	24
2.2.1.3	<i>Vias metabólicas aeróbicas na produção de ATP</i>	25
2.3	Teoria evolucionária, conceitos importantes.	26
2.3.1	<i>Reprodução</i>	26
2.3.2	<i>Fitness ou adaptação</i>	27
2.3.3	<i>Mecanismos de mudança evolucionária</i>	27
2.3.3.1	<i>Mutação</i>	28
2.3.3.2	<i>Seleção natural</i>	28
2.3.3.3	<i>Deriva genética</i>	29
2.3.3.4	<i>Migração</i>	29
2.4	Evolução das interações biológicas	29
2.4.1	<i>Competição</i>	29
2.4.2	<i>Evolução da cooperação</i>	30
2.4.2.1	<i>Cooperação em teoria de jogos evolucionários</i>	32
2.4.3	<i>Evolução do altruísmo e seleção multinível</i>	33
2.5	Tradeoffs evolucionários	35
2.5.1	<i>Tradeoff entre taxa de consumo de recursos e eficiência na produção de ATP</i>	38

2.6	Evolução da complexidade biológica	40
3	ESTRATÉGIAS METABÓLICAS DE COMPETIÇÃO EM UM MODELO DE SELEÇÃO MULTINÍVEL	42
3.1	Descrição do Modelo	45
3.1.1	<i>Implementando a competição por recursos</i>	46
3.1.2	<i>Implementando a conversão de recursos em energia</i>	47
3.2	Simulação computacional do processo	48
3.2.1	<i>Medidas estatísticas</i>	48
3.2.2	<i>Parametrização do modelo</i>	49
3.3	Dilema social	52
3.4	Resultados	53
3.4.1	<i>Desenvolvimento analítico</i>	53
3.4.1.1	<i>Análise de equilíbrio em modelos de tempo discreto</i>	53
3.4.1.2	<i>Análise de estabilidade do modelo</i>	55
3.4.2	<i>Análise evolucionária invasiva</i>	56
3.4.2.1	<i>Invasão de um indivíduo da estirpe eficiente</i>	56
3.4.2.2	<i>Invasão de um indivíduo da estirpe ineficiente</i>	60
3.4.2.3	<i>Coexistência</i>	61
3.4.3	<i>Resultados das simulações</i>	62
3.4.3.1	<i>Tamanho da população da estirpe D em equilíbrio</i>	62
3.4.3.2	<i>Probabilidade de fixação relativa de um único indivíduo da estirpe cooperadora</i>	64
3.4.3.3	<i>Migração entre grupos</i>	71
3.4.4	<i>Discussão final</i>	73
4	COEXISTÊNCIA DE VIAS METABÓLICAS EM POPULAÇÕES HOMOGÊNEAS	77
4.1	Descrição do modelo	78
4.1.1	<i>Divisão celular e morte</i>	81
4.2	Resultados	81
4.2.1	<i>Solução I: extinção da população no equilíbrio</i>	82
4.2.2	<i>Solução II: população isogênica de indivíduos tipo C no equilíbrio</i>	83

4.2.3	<i>Solução III: população isogênica de indivíduos tipo D no equilíbrio</i>	85
4.2.4	<i>Solução IV: solução de coexistência</i>	88
4.2.4.1	<i>Caso limite $\beta=0$</i>	89
4.2.4.2	<i>Caso $\Delta\epsilon = 1$</i>	89
4.2.4.3	<i>Caso geral</i>	91
4.3	Conclusões	93
5	EVOLUÇÃO DA COMPLEXIDADE EM UM MODELO BASEADO EM RECURSOS	95
5.1	Descrição do modelo	96
5.2	Resultados	100
5.2.1	<i>Análise do caso $\beta = 2/3$</i>	107
5.2.2	<i>O papel das taxas metabólicas</i>	108
5.3	Conclusões	109
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	111
	REFERÊNCIAS	113

1. INTRODUÇÃO

A superexploração de recursos é um problema latente em todo ecossistema. Esta prática pode conduzir ao esgotamento dos recursos ou mesmo à extinção das populações — ou no pior dos casos das espécies — que dependem do seu consumo (Sadava & Purves 2009). O assunto, que já havia sido tratado pelo economista William F. Lloyd no século XIX (Lloyd 1833), começou a ser amplamente estudado em muitos campos das ciências naturais e sociais a partir do trabalho de Garrett Hardin publicado na revista *Science* na década de 60. Hardin (1968), através de uma analogia, a qual denominou *Tragédia dos Comuns*, mostrou como é que indivíduos impulsionados pelos seus próprios interesses imediatos podem acabar destruindo os recursos através dos quais todos dependem. Embora, inicialmente, a analogia da *Tragédia dos Comuns* estava focada no problema da poluição e sobrepopulação humana, em anos recentes esta questão tem sido aplicada a uma ampla gama de sistemas biológicos (MacLean 2008, Pfeiffer & Schuster 2005, Rankin et al. 2007). Resolver este dilema em uma população de indivíduos racionais, frequentemente, requer negociação ou sanções sobre os indivíduos cujas práticas prejudicam a população em seu conjunto. Mas, como se evita a tragédia no caso de indivíduos não racionais? Esta é uma grande questão (Nowak 2006a,b, Traulsen & Nowak 2006). Neste contexto, a teoria de jogos evolucionários, desenvolvida por John Maynard Smith e George R. Price (Smith & Price 1973) na década de 70, proporciona um enfoque inovador para entender os dilemas sociais em populações não humanas, sobretudo, como demonstram estudos recentes, em populações de microorganismos (Celiker & Gore 2013, Pfeiffer et al. 2001, Rankin et al. 2007), onde a teoria é aplicada, entre outros casos, para estudar a evolução do metabolismo energético, analisando as consequências do *tradeoff* entre a taxa e a eficiência na produção de moléculas de ATP (Pfeiffer & Schuster 2005). Um dos principais proble-

mas que aborda a teoria de jogos evolucionários é entender melhor os mecanismos da evolução da cooperação em um mundo onde a seleção natural favorece o comportamento egoísta (Nowak 2006b). Sendo a cooperação um processo essencial para compreender a evolução e construção de novos níveis de organização biológica; onde genomas, células, organismos multicelulares, insetos sociais, sociedades humanas são todos frutos da cooperação.

Modelos evolucionários têm demonstrado que sempre que, indivíduos tenham acesso a um recurso comum o qual possam explorá-lo de forma rápida (unidade de energia produzida por unidade de tempo) ou eficientemente (unidade de energia produzida por unidade de recursos consumidos) um dilema social é criado (Aledo et al. 2007, Frick & Schuster 2003, Kreft 2004, Pfeiffer et al. 2001) . Em efeito, para que uma competição por recursos gere um dilema social, deve existir um *tradeoff* entre o benefício que um indivíduo ganha e o benefício que o grupo ganha pela exploração de recursos (MacLean 2008). Neste sentido, os microorganismos têm-se convertido, recentemente, em excelentes sistemas para estudar conflitos sociais originados a partir da competição por recursos, dado que é bem estabelecido, através de evidências experimentais (Meyer et al. 2015, Novak et al. 2006, Otterstedt et al. 2004), que o *tradeoff* entre a taxa e a eficiência do seu metabolismo é um aspecto fundamental ligado à utilização de recursos (Kreft & Bonhoeffer 2005). Tal *tradeoff* proporciona o cenário para o estabelecimento do conflito evolucionário de organismos que sintetizam energia de recursos rapidamente versus eficientemente. Este *tradeoff* pode ser derivado a partir de primeiros princípios termodinâmicos (Helmlch et al. 1997).

Nesta linha de pesquisa, Pfeiffer et al. (2001) foi o primeiro a identificar o *tradeoff* entre taxa e a eficiência presente na degradação da glicose através das vias metabólicas de respiração e fermentação em organismos heterotróficos — os quais dependem da matéria orgânica sintetizada por outros organismos de onde extraem a energia necessária para crescer e se reproduzir — e em colocar tal problema dentro de uma abordagem de teoria de jogos evolucionários (Pfeiffer & Bonhoeffer 2002). As vias metabólicas de respiração e fermentação são um conjunto de processos bioquímicos mediante os quais as células sintetizam, a partir da glicose, moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) — componente fundamental no metabolismo

energético das células e que é necessária para realizar as reações bioquímicas vitais. Na via metabólica de respiração, ocorre a oxidação completa da glicose, e 32 moléculas de ATP são sintetizadas a partir de uma molécula de glicose na presença de oxigênio. Evidências indicam que uma fase de incremento acelerado de oxigênio na atmosfera terrestre, evento denominado como o *Grande Evento de Oxigenação*, ocorrido 2.5 bilhões de anos atrás, permitiu o desenvolvimento de vias aeróbicas na produção de ATP (respiração) o que, subsequentemente, originou a aparição dos primeiros organismos multicelulares (Donoghue & Antcliffe 2010). Por outro lado, na via metabólica de fermentação, a qual se realiza na ausência de oxigênio, resulta em apenas 2 moléculas de ATP para cada molécula de glicose, e nesse caso há um processo de degradação incompleta da glicose (Helling 2002, Rich 2003). Donde concluímos que, o processo de respiração é mais eficiente que a fermentação. Microorganismos que utilizam fermentação como via metabólica, esgotam os recursos mais rapidamente que os que usam respiração (Helling 2002, Molenaar et al. 2009, Rich 2003). Contudo, a respiração permite usar de maneira “responsável” os recursos e produzir maior descendência consumindo a mesma quantidade de material orgânico. Segundo Molenaar et al. (2009) a existência de vias metabólicas alternativas permite aos organismos adaptarem-se, alterando seu fenótipo, ao meio de tal forma que a eficiência na produção de ATP é elevada sob escassez de recursos e a taxa é alta quando se tem abundância de recursos disponíveis. Aledo et al. (2007) e Aledo & del Valle (2004) estudaram exatamente as condições nas quais as leveduras podem alternar entre os regimes de respiração e fermentação.

Quando estudamos o problema do ponto de vista da teoria de jogos, o modo eficiente (respiração) na produção de ATP pode ser visto como um comportamento cooperativo, enquanto que o modo rápido, mas ineficiente (fermentação), pode ser visto como uma estratégia egoísta (desertora) (Pfeiffer & Bonhoeffer 2002, Pfeiffer et al. 2001). Em um contexto de competição, a existência de tais *tradeoffs* fazem possível levantar a questão sobre em que condições torna-se favorável produzir ATP usando a via metabólica rápida, porém ineficiente em oposição à via metabólica lenta, porém eficiente (Pfeiffer & Schuster 2005, Pfeiffer et al. 2001). Modelos teóricos foram propostos e abordam o problema considerando populações que são homogêneas (Frick & Schuster 2003), isto é, populações onde todo in-

dividuo interage aleatoriamente com qualquer outro na população, assim como também populações espacialmente estruturadas de organismos unicelulares (Aledo et al. 2007, Pfeiffer et al. 2001). Entre os primeiros resultados, verificou-se que em populações homogêneas a seleção natural sempre favorece a via metabólica rápida, provocando a extinção da via metabólica eficiente (Pfeiffer et al. 2001). O resultado neste cenário é análogo à tragédia dos comuns descrita no início. Por outro lado, se os recursos são limitados, as predições teóricas revelam ainda que a evolução da cooperação (respiração) depende das propriedades do habitat onde se desenvolvem os organismos unicelulares, e a estruturação espacial das populações é fundamental para evitar a tragédia dos comuns. No caso em que a competição se realiza em um ambiente de recursos abundantes se estabelece novamente a tragédia dos comuns, isto é, a via metabólica dominante será a rápida e ineficiente (Frick & Schuster 2003, Pfeiffer & Schuster 2005, Pfeiffer et al. 2001).

De forma geral, os modelos teóricos não preveem uma coexistência entre as diferentes estirpes. Entretanto, um estudo recente realizado por MacLean e colaboradores apontam evidências empíricas de que tal coexistência é possível, por exemplo, em populações de leveduras (MacLean 2008, MacLean & Gudelj 2006). É conjecturado que tal coexistência é possível graças à produção de toxinas decorrentes do processo metabólico de fermentação.

Segundo Pfeiffer & Bonhoeffer (2002), as consequências do uso cooperativo dos recursos utilizando a via metabólica por respiração em lugar de fermentação, pode ter desempenhado um papel fundamental nas primeiras fases da transição evolucionária de organismos unicelulares para multicelulares. Um organismo multicelular é por definição um agregado de células geneticamente idênticas que permanecem espacialmente associadas depois da divisão celular (Celiker & Gore 2013). Um dos benefícios — da cooperação entre células, como mecanismo na transição de células unicelulares para organismos multicelulares — surge da divisão do trabalho entre células altamente especializadas em organismos multicelulares (Bonner 2009, Szathmáry & Smith 1995).

Embora seja fácil perceber como simples conglomerados de células puderam emergir, é ainda um mistério entender de onde vem a vantagem seletiva destes organismos em face de ancestrais unicelulares. Segundo Bonner (2009) o tamanho

pode ser um fator importante na evolução da multicelularidade, mas a natureza precisa da vantagem seletiva deste fator permanece pouco clara. Acredita-se que a primeira vantagem imediata tenha a haver com a robustez maior diante de predadores multicelulares.

Na primeira parte deste trabalho, desejamos investigar e tentar compreender melhor a associação entre o surgimento da via metabólica eficiente, que só foi possível graças ao *Grande Evento de Oxigenação*, e a emergência da multicelularidade. Conforme dito anteriormente, parece existir uma grande correlação entre estes eventos. A questão básica e fundamental aqui será: a estruturação das células em grupo, que visam representar os organismos é essencial para a manutenção da via metabólica eficiente? o problema será abordado tendo-se em mente um cenário primitivo, onde as células são indiferenciadas. Para responder esta questão fundamental iremos determinar a probabilidade de que um único indivíduo mutante com a estratégia eficiente pode se espalhar na população e se fixar — denominado como análise evolucionária invasiva — em populações homogêneas, e também em populações estruturadas. Só a comparação entre estes dois sistemas nos permitirá obter um entendimento sobre o problema. No caso de populações estruturadas, nosso modelo será um modelo de seleção multinível. Neste modelo, teremos seleção a nível celular (dentro dos grupos), e entre grupos. Isto está de acordo com a noção de que a formação de um nível superior de organização biológica requer que este seja autônomo, com capacidade de se reproduzir.

Na segunda parte desta tese, estendemos o modelo de populações homogêneas para endereçar a observação experimental de que é possível obter coexistência entre as estirpes cooperadoras e desertoras. Aqui testamos a conjectura de Mac Lean e colaboradores de que a coexistência é possível graças à produção de toxinas, que afetam os organismos. Este estudo também possibilitará entender se é possível estabelecer a via metabólica eficiente sem o mecanismo da estruturação.

Na última parte do trabalho, propomos um modelo baseado em recursos para procurar as condições subjacentes para a evolução da multicelularidade. O modelo é uma extensão do modelo proposto no capítulo 3 para populações estruturadas, com o ingrediente adicional de que a capacidade dos grupos pode evoluir de forma adaptativa. O modelo se sustenta nos conceitos de altruísmo reprodutivo (Michod

2007) e sinergia. O altruísmo tem a ver com a transferência de fitness — contribuição reprodutiva de um indivíduo à geração seguinte — de um nível de organização biológica inferior (indivíduo) a um nível de organização biológica superior (colônias ou grupos) – logramos isto assumindo que células que formam parte de grupos grandes se reproduzem a uma menor taxa tendo como consequência grupos mais robustos devido à redução da taxa de morte. Por outro lado, o nível de sinergia determina os benefícios gerados devido ao incremento em complexidade, como por exemplo evasão da predação (Boraas et al. 1998, Grosberg & Strathmann 2007). Neste ponto, estamos implicitamente assumindo que tamanho de grupo é proporcional a complexidade.

Esta tese está organizada em cinco capítulos:

- i) No segundo capítulo fazemos uma revisão da literatura existente na área. Se discute a origem e evolução da vida; a evolução dos processos metabólicos celulares. Apresenta-se uma breve discussão dos conceitos básicos da teoria evolucionária. Dá-se uma explicação detalhada da evolução da cooperação, *tradeoffs* e evolução da complexidade biológica.
- ii) No Terceiro capítulo apresentamos o problema proposto sobre estratégias de competição em um modelo baseado em recursos de seleção multinível, como também de populações homogêneas; descrevemos os modelos e o procedimento de simulação computacional. Em seguida, obtemos as soluções de equilíbrio, realizamos uma análise evolucionária invasiva, e discutimos os resultados computacionais. Por último, discutimos detalhadamente os resultados finais.
- iii) No quarto capítulo estudamos o problema da coexistência de duas vias metabólicas em populações homogêneas tendo como mecanismo propulsor uma toxina originada no processo de fermentação. Apresentamos, uma descrição do modelo proposto, discutimos seus resultados, estudamos as diferentes soluções, e detalhamos os casos limitantes da dinâmica do sistema.

- iv) Estudamos o problema da evolução da complexidade em um modelo baseado em recursos. Apresentamos o modelo, discutimos os resultados das simulações computacionais com suas respectivas conclusões.
- v) E, por último, discutimos as conclusões da nossa pesquisa.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Origem e evolução da vida na terra

Usando técnicas que implicam o uso do decaimento radiativo de núcleos instáveis, a idade da terra é estimada em aproximadamente 4.5 bilhões (4.5×10^9) de anos, isto é, 600 milhões anterior aos primeiros vestígios de vida. Como é que a vida pôde surgir a partir da matéria inerte é uma questão aberta e ativa na ciência e para considerá-la temos que tomar em conta as condições do planeta em idade recente. Inicialmente, o planeta era um lugar pouco hospitaleiro; suas propriedades atmosféricas, oceânicas, climatológicas eram totalmente distintas das que temos hoje, e provavelmente passou por várias etapas antes de alcançar a sua composição atual. Uma das diferenças mais notáveis, de acordo com as teorias sobre as origens da vida na terra, é que existia pouco ou nada de oxigênio livre (O_2) na atmosfera. Se postula, pelo contrário, que gases como o CO_2 e N_2 eram os principais componentes gasosos além de pequenas quantidades de NH_3 , H_2S , CO , CH_4 , H_2 e H_2O (em forma líquida e vapor). Pela falta da camada de ozônio (O_3) como mecanismo de bloqueio, a terra era constantemente irradiada com luz ultravioleta proveniente do sol. Sob estas condições, ocorreram as reações químicas que deram lugar a formação das primeiras biomoléculas.

Se presume que biomoléculas complexas surgiram pela associação física aleatória de substâncias químicas. Alguns experimentos realizados, simulando as condições iniciais da terra, têm confirmado que a síntese abiótica de biomoléculas é possível sob as condições da atmosfera primitiva (Parker et al. 2011). A fase decisiva que deu lugar a evolução da vida, não obstante, foi a aparição dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), as moléculas da hereditariedade, as quais são especializadas no armazenamento, transmissão e uso de informação genética (Miller et al. 1974). Estas

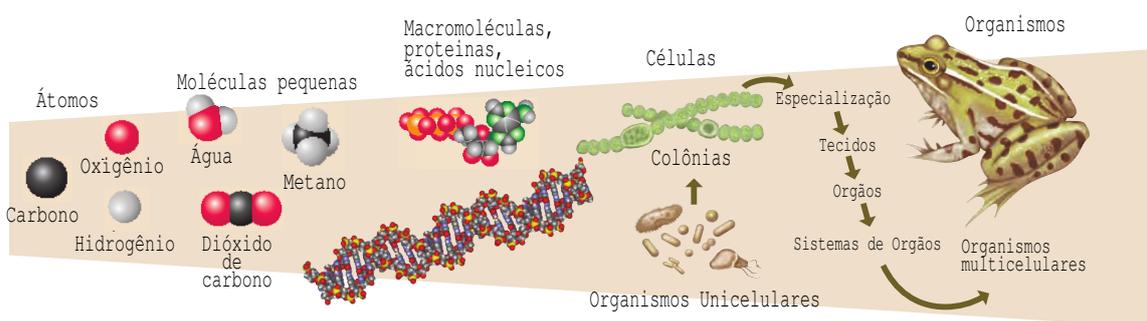


Figura 2.1: Dos átomos até os organismos: esquema gráfico da evolução da vida na terra. Figura retirada e modificada de (Sadava & Purves 2009).

moléculas são capazes de auto replicar-se e também funcionam como modelo para a síntese de proteínas, as quais, por sua vez, são grandes moléculas estáveis com formas complexas e variáveis que interagem numa grande série de reações químicas com outras moléculas e cuja função básica é executar as tarefas dirigidas pela informação transportada pelos ácidos nucleicos. Até aqui, a comunidade científica concorda que as proteínas, ácidos nucleicos, e lipídios forneceram a matéria prima para a aparição da vida na terra. É bem estabelecido que a evolução da vida passou por uma primeira etapa na qual o RNA desempenhou papel central na hereditariedade e catálise (Cech 2000) – papéis que atualmente são desempenhados pelo DNA e enzimas proteicas, respectivamente. Acredita-se que o RNA proporcionou a plataforma intermediária necessária entre os produtos químicos pre-bióticos e o DNA, seu descendente de cadeia dupla e mais estável (Szostak 2009). A figura 2.1 esquematiza a evolução da vida desde a formação das moléculas orgânicas essenciais nos processos biológicos até a aparição da vida tal como a conhecemos hoje.

2.2 A célula: origem, metabolismo e outros aspectos

Outro passo importante na origem da vida foi o surgimento de membranas a partir de moléculas lipídicas onde proteínas complexas e outras biomoléculas podiam ser isoladas do meio exterior em um ambiente compacto. As membranas funcionam então como uma barreira especial entre o biológico e o não-biológico, mas sua função vai mais além disto; a membrana controla e regula o que entra e sai do seu interior. A criação de uma estrutura interna que seja capaz de concentrar os

reagentes e produtos das reações químicas que originaram a vida abriu a possibilidade para que estas reações pudessem ser integradas e controladas em uma pequena célula. Desde então, se postula que o processo natural de formação das membranas resultou em esferas lipídicas encapsulando RNA e outras moléculas associadas mantendo-as como uma unidade capaz de auto reprodução e posterior evolução. Estas agregações primitivas teriam sido os antepassados dos primeiros organismos procarióticos (células que carecem de envelope nuclear).

Para conduzir a síntese de todos os constituintes celulares e desempenhar outras funções e atividades, as células requerem energia. Devido ao fato de que nos seus estágios iniciais as células estavam imersas num mar de moléculas orgânicas, elas eram capazes de obter o alimento e a energia diretamente do seu ambiente circundante. Mas essa situação é autolimitante; assim, a evolução permitiu que as células desenvolvessem seus próprios mecanismos para gerar energia e sintetizar as moléculas necessárias para sua replicação. A geração e uso controlado da energia gerada em processos metabólicos é de extrema importância em todas as atividades celulares, e as principais vias metabólicas energéticas são preservadas nas células atuais.

A fonte de energia das células é a molécula de trifosfato de adenosina ou simplesmente ATP, a qual é obtida para a sobrevivência da maioria dos organismos a partir da quebra da glicose. O ATP é conhecido também como a unidade molecular de transferência de energia intracelular. A formação desta molécula foi mudando de acordo com o desenvolvimento das células e também com a composição do meio ambiente. Se presume que os mecanismos usados pelas células para produzir esta molécula se desenvolveu em três etapas, respiração celular anaeróbica, fotossíntese e respiração celular aeróbica (Višnjić & Crljen-Manestar 2004). O progresso destas vias metabólicas mudou a composição da atmosfera terrestre alterando, assim, o curso da evolução posterior da vida (Sadava et al. 2009).

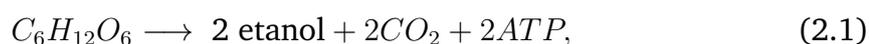
2.2.1 *Evolução do metabolismo celular*

O termo metabolismo se usa para descrever todas as transformações moleculares e químicas que acontecem nas células e organismos vivos. Estas reações são muito complexas e envolvem muitas fases dado que a energia liberada na formação ou

destruição de moléculas poderia incinerar a própria célula se uma única reação bioquímica ocorresse. No que segue descreveremos a grosso modo a evolução dos mecanismos de produção de ATP nas células como foi discutido no parágrafo anterior.

2.2.1.1 Vias metabólicas anaeróbicas na produção de ATP

Devido à escassez ou falta de oxigênio na composição da atmosfera primitiva, as primeiras reações geradoras de energia envolveram presumivelmente a degradação de moléculas orgânicas na ausência deste elemento. Em células não-fotossintéticas, o combustível químico mais comum é a glicose ($C_6H_{12}O_6$). A primeira fase do metabolismo da glicose recebe o nome de *glicólise*. Neste processo, através de uma série de reações químicas a glicose é convertida em duas moléculas de piruvato. Cada reação química nesta via metabólica é catalisada por uma enzima específica. Sem a presença de oxigênio o piruvato pode seguir dois caminhos. Em organismo capazes de realizar *fermentação alcoólica*, como as leveduras (micróbios eucariotas) ou certas bactérias, o piruvato é reduzido para produzir etanol. Na outra via, de maior ocorrência na natureza e conhecida como *glicólise anaeróbica* para distingui-se do processo inicial de glicólise, o piruvato é reduzido para formar lactato. Aqui, a quebra da glicose é incompleta, já que o lactato e etanol são moléculas ainda ricas energeticamente. A ruptura da glicose pode ser resumida nas equações (2.1) e (2.2), respectivamente. Podemos então ver que nestes processos, duas moléculas de ATP são produzidas por cada molécula de glicose. Nestes processos só nos interessa conhecer a quantidade de ATP criado ao final de cada via metabólica, por isso não aprofundamos nos detalhes de cada reação. O esquema da Figura 2.2 mostra de forma geral as vias metabólicas que se seguem a partir da quebra da glicose com e sem a presença de O_2 .



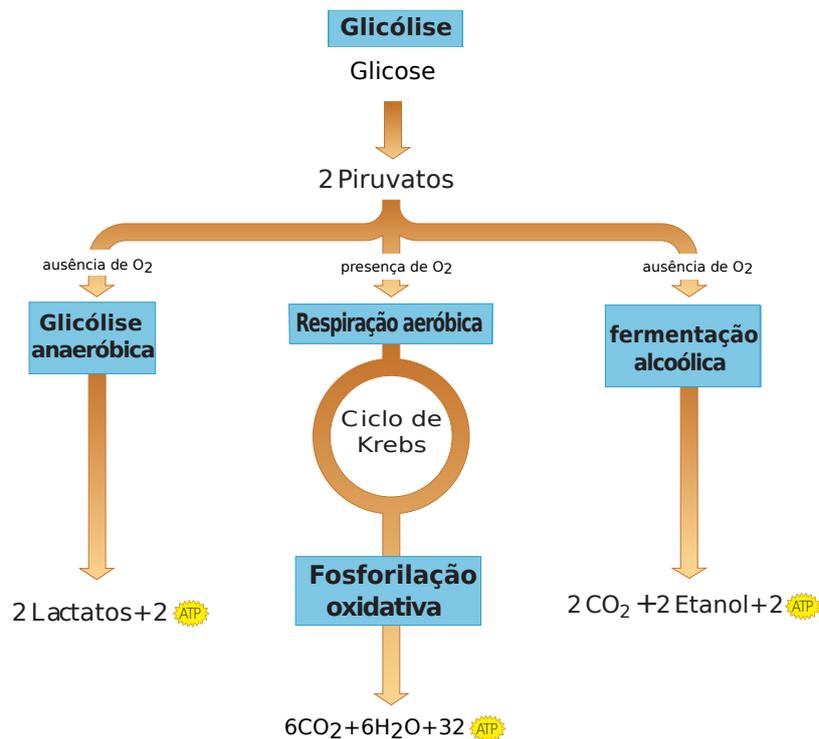


Figura 2.2: Esquema dos processos que seguem as duas moléculas de piruvato depois de serem sintetizadas a partir de uma molécula de glicose. Na presença de O_2 (processo aeróbico) o piruvato é oxidado em CO_2 e H_2O mediante o ciclo de Krebs liberando no processo total 32 moléculas de ATP. Na ausência de O_2 o piruvato sintetiza lactato e etanol nos subprocessos chamados de glicólise anaeróbica e fermentação alcoólica, respectivamente. 2 moléculas de ATP são liberadas. Imagem editada de (Campbell & Farrell 2011).

2.2.1.2 Fotossínteses

O desenvolvimento da fotossíntese é geralmente considerado como o passo mais importante na evolução da vida na terra. A fotossíntese permitiu às células aproveitar a energia fotônica para converter dióxido de carbono (CO_2) e água (H_2O) em glicose ($C_6H_{12}O_6$) criando, assim, independência quanto à utilização de moléculas orgânicas como fonte de energia. Com isto, esta via metabólica proporcionou a fonte básica de energia para, virtualmente, todos os organismos vivos. O uso da água nas reações fotossintéticas permitiu a produção da molécula da qual a maioria dos organismos depende, o oxigênio O_2 ; se pensa que este mecanismo haja sido o responsável pela abundância de O_2 na atmosfera terrestre. Esta via metabólica se resume na equação abaixo, lembrando que o processo não é simples como se

mostra desde que envolve uma série de reações químicas até a obtenção dos produtos finais



Evidências apontam que a origem dos processos fotossintéticos, em torno de 3.0 bilhões de anos atrás (Kopp et al. 2005), remonta a um antepassado das ainda existentes cianobactérias (Cardona et al. 2015), as quais teriam evoluído a partir de uma forma de metabolismo anaeróbico. As cianobactérias são os únicos organismos fotossintéticos procariotas capazes de produzir oxigênio. Também se presume que estes organismos poderiam ter sido os responsáveis de um episódio importante ocorrido há aproximadamente 2.5 bilhões de anos, onde a atmosfera terrestre ganhou quantidades significativas de oxigênio; este episódio é conhecido como o *grande evento de oxigenação* (GOE, pelas suas siglas em inglês) (Schirrmeister et al. 2015, Waldbauer et al. 2009).

A liberação de O_2 como resultado do processo de fotossíntese mudou definitivamente o ambiente no qual as células evoluíram e se pensa que este fato deu lugar ao desenvolvimento de vias metabólicas aeróbicas, onde os processos químicos fazem uso de oxigênio. Mas também pensa-se que este processo metabólico pôde evoluir antes da fotossíntese, onde o incremento de O_2 na atmosfera proporcionou uma forte vantagem seletiva aos organismos capazes de usar O_2 nas reações de produção de energia (Višnjić & Crljen-Manestar 2004), originando a quase extinção de organismos anaeróbicos.

2.2.1.3 Vias metabólicas aeróbicas na produção de ATP

Na produção de ATP através de respiração celular anaeróbica vimos que se produzem duas moléculas de piruvato a partir de uma molécula de glicose no processo chamado de glicólise. Na presença de oxigênio cada molécula de piruvato produz três moléculas de CO_2 e três moléculas de H_2O através do ciclo de Krebs e o processo de fosforilação oxidativa. No processo total, uma grande quantidade de energia nas ligações covalentes é capturada para formar 32 moléculas de ATP, como se mostra na seguinte equação que resume o processo,



Este número é muito maior que a quantidade de moléculas de ATP produzida por vias metabólicas anaeróbicas que operam em ambientes anaeróbicos, devido ao fato de que nestes processos uma grande quantidade de energia permanece nos produtos finais, ácido láctico e etanol, comparado com a energia dos produtos finais, CO_2 e H_2O , dos processos aeróbicos. A via metabólica de respiração aeróbica transfere ao redor de 40% da energia armazenada na glicose às moléculas de ATP. Este processo é tão surpreendentemente eficiente comparado com outros processos de conversão energética como, por exemplo, a queima de gasolina onde somente cerca de 25% da energia é usada e o resto liberada como calor. Assim, os organismos capazes de desenvolver metabolismo aeróbico terão vantagem sobre os organismos limitados a desenvolver metabolismo anaeróbico, em termos de sua habilidade de recoletar energia química (Sadava & Purves 2009).

2.3 Teoria evolucionária, conceitos importantes.

Evolução, em biologia, se define como a mudança nas propriedades de grupos de organismos ao longo de gerações. A ciência da evolução procura compreender as forças biológicas que fizeram com que os organismos antigos se desenvolvessem, dando origem à impressionante variedade da vida observada hoje na terra. Ela aborda como, ao longo do tempo, várias espécies de plantas e animais se ramificam para se tornarem espécies totalmente novas e como diferentes espécies estão relacionadas por árvores genealógicas complexas que se estendem por milhões de anos.

No que segue, discutirei conceitos fundamentais nos quais se baseia o estudo da dinâmica evolucionária assim como os mecanismos que dão lugar à evolução das populações.

2.3.1 Reprodução

A evolução requer que indivíduos se reproduzam. Entidades biológicas criam cópias de si mesmas. Através do DNA e RNA as estruturas originais se replicam e são trans-

mitidas para a prole. A reprodução é uma componente da adaptação (fitness) que afeta a relação de organismos individuais com diferentes genótipos. Aspectos na vida de um organismo que afetam o seu sucesso no processo reprodutivo incluem outras componentes como a seleção sexual (atributos morfológicos ou comportamentais que afetam o sucesso em atrair ao sexo oposto), seleção na fecundidade, seleção de gametas (competição a nível de esperma) (Futuyma 2013). Existe uma correlação negativa entre reprodução e crescimento em muitas espécies estudadas; o investimento em atividades reprodutivas pode reduzir o crescimento e portanto o futuro sucesso reprodutivo. Muitos organismos unicelulares se reproduzem mediante o processo de fissão, no qual um organismo se divide em dois ou mais organismos filhos. A divisão celular não se considera como verdadeira reprodução tecnicamente falando; esta é idêntica, porém, com a fissão binária de organismos unicelulares. O processo de reprodução onde só um organismo pode originar descendência se conhece como reprodução assexuada. A descendência produzida é idêntica ao organismo pai. Ao passo que em um processo onde células masculinas e femininas (gametas) especializadas em reprodução se unem para formar uma única célula (zigoto), dá-se o nome reprodução sexuada.

2.3.2 Fitness ou adaptação

Normalmente, a mais geral e exata descrição matemática da evolução se centra basicamente na atual contribuição do indivíduo para o crescimento da população. Com isto, é mais sensato definir o fitness como a contribuição reprodutiva de um indivíduo à geração seguinte (sucesso reprodutivo). É muito frequente referir-se ao fitness como sendo o sucesso reprodutivo de uma “entidade”. Entenda-se por entidade um “indivíduo” biológico que pode produzir mais indivíduos: genes, genótipos, células dentro de um organismo, diferentes populações de uma mesma espécie, ou diferentes espécies.

2.3.3 Mecanismos de mudança evolucionária

Existem quatro mecanismos básicos que causam mudanças evolucionárias; mudanças que explicam a variação que existe em uma espécie ou entre espécies difer-

entes: mutação, seleção, deriva genética e migração. Destes mecanismos, seleção natural e deriva genética só acontecem se existe variabilidade genética, isto é, indivíduos geneticamente diferentes uns dos outros dentro da população.

2.3.3.1 *Mutação*

A evolução depende das diferenças genéticas entre os indivíduos, e fundamentalmente, toda a variabilidade genética tem suas origens na mutação. As mutações têm sua origem em erros ocasionais na reprodução dos organismos. A replicação do DNA e RNA pode resultar em ligeiras variações que representam novas variantes. As taxas de mutação variam entre indivíduos, entre espécies, e de acordo com as condições ambientais. A mutação é um processo que quase sempre se assume como sendo aleatório, ou seja, a mutação não acontece baseada no potencial efeito futuro sobre o fitness (Losos 2013). As mutações deletérias reduzem o fitness do indivíduo tornando-o mais vulnerável; enquanto que as mutações benéficas se traduzem em sucesso reprodutivo e adaptabilidade do indivíduo no seu ambiente.

2.3.3.2 *Seleção natural*

O conceito de seleção natural é uma das ideias mais importantes na história da ciência e é a peça central do famoso livro de Charles Darwin *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*. Esta teoria foi a primeira em dar uma explicação puramente científica da variedade de desenhos e características (adaptação) dos seres vivos através de uma ideia simples: se organismos portadores de uma determinada característica podem deixar mais descendência, então, na seguinte geração, a fração de população que possua tal característica aumentará. Este mecanismo, naturalmente, opera sempre que diferentes classes de entidades difiram em uma ou mais características, ou traços, que afete o fitness. Neste caso, a diferença em sucesso reprodutivo pode resultar no incremento em frequência de um determinado fenótipo enquanto a frequência de outro decresce.

2.3.3.3 *Deriva genética*

A deriva genética é um processo estocástico que acontece por acaso na natureza e que resulta em mudanças na frequência alélica dentro de uma população como consequência de erros de amostragem de geração a geração. Pode acontecer que alguns alelos, responsáveis por variações nos traços, sejam eliminados completamente numa geração devido ao processo. A deriva genética junto com a seleção natural são as duas fontes mais importantes de mudança evolucionárias (substituição de alelos). Populações pequenas são mais suscetíveis a eventos estocásticos tanto demográficos como genéticos, o qual impactará em longo prazo na sobrevivência da população. Como está relacionado a um processo de amostragem, a deriva genética tem papel cada vez mais dominante a medida que populações menores são consideradas. Em efeito, Variações estocásticas dão origem à flutuações no tamanho das populações; tendo que quanto menor a população, maior a probabilidade de que as flutuações levem à extinção.

2.3.3.4 *Migração*

Migração, ou fluxo genético, é qualquer movimentação de indivíduos, e/ou o material genético que eles contêm, desde uma população para outra. O fluxo genético se manifesta na mudança na frequência de alelos numa população devido à migração de indivíduos de numa população diferente.

2.4 Evolução das interações biológicas

2.4.1 *Competição*

Competição é um tipo de interação que encontramos constantemente em muitos âmbitos e níveis da vida (economia, sociedades, etc) e de organizações biológicas (células, organismos, populações, espécies), e de algum ou outro modo estas competições ajudam a determinar ordem, status, e sobrevivência (Johnston 2009). Na teoria de darwin, competição entre organismos vivos é vista como a parte principal da “luta pela existência” e portanto como a base da seleção natural (Darwin 1982). Competição não só tem grande influência na evolução das espécies, ela também

desempenha um papel importante na determinação da estrutura e composição de comunidades (Tilman 1982). Em ecologia, competição é o processo de interação que se estabelece quando indivíduos ou espécies competem por recursos limitados (ex. sacarose, água, território, etc), para aumentar seu sucesso reprodutivo.

A competição pode tomar formas de interação direta, quando os organismos disputam os recursos escassos mediante enfrentamento direto; ou indireta, quando existe a depleção diferenciada dos recursos por parte dos competidores. O princípio de exclusão competitiva (Hardin et al. 1960) manifesta que duas espécies não podem competir pelo mesmo recurso limitado indefinidamente, mas pressões seletivas podem mudar a forma em que as espécies em competição usam os recursos, originando assim coexistência. Se tem classificado dois mecanismos mediante os quais os organismos competem por recursos. No primeiro mecanismo, um competidor interfere nos outros competidores limitando-lhes, assim, o acesso aos recursos. E no segundo mecanismo, os recursos limitados estão disponíveis para todos os competidores e o resultado da competição dependerá da eficiência com que os competidores utilizem os recursos.

O resultado destas interações competitivas depende da disponibilidade de recursos (Fernández et al. 2016). Em alguns casos, os competidores podem coexistir usando os recursos de diferentes formas. Quando o fornecimento de recursos é extremadamente limitado, a competição pode desfavorecer a todos os organismos envolvidos na interação e em algum momento o competidor mais forte sobreviverá. Em uma situação extrema os recursos serão tão limitados que a população não poderá sustentar-se. Recursos limitados são a razão principal pela qual as populações não crescem indefinidamente. Quando os recursos tornam-se limitados é de esperar-se que a competição se torne intensa. Os recursos limitados não necessariamente têm que ser alimentos; as espécies também podem competir por água, espaço, ou inclusive por luz (no caso das plantas).

2.4.2 Evolução da cooperação

Sabemos que as ideias iniciais de Darwin sobre seleção natural estão fundamentadas nos conceitos de competição e conflito entre espécies por recursos limitados (Darwin 1982). Mas, Darwin logo percebeu que nem todo processo de seleção nat-

ural se dá pela luta constante pela sobrevivência. Na natureza também observamos interações onde prevalece a cooperação. A cooperação é uma atividade que proporciona um benefício tanto a quem dá quanto a quem recebe. A construção de novos níveis de organização se deve basicamente à cooperação entre “entidades” básicas já disponíveis: genes cooperam nos genomas; cromossomos cooperam em células eucariotas; células cooperam em organismos multicelulares; organismos cooperam para formar colônias; a constituição atual de sociedades e estados se deve à cooperação entre humanos (Hauser et al. 2014); com isto, então, vemos quão fundamental é a cooperação nos processos evolutivos.

As interações biológicas sempre afetam o fitness dos indivíduos. A seleção natural, como já vimos, se fundamenta na competição. Entretanto, em toda competição os indivíduos tendem a maximizar seu fitness. Assim, é evidente que a evolução favorecerá o comportamento egoísta. Com isto, cada gene, cada célula, cada organismo está desenhado para promover seu próprio sucesso evolucionário em detrimento dos outros. Mas, se a seleção natural favorece aos desertores (indivíduos que executam o comportamento egoísta), dos quais se espera que tenham maior fitness, como se explica a evolução e estabelecimento da cooperação? Esta é uma questão intrigante que abarca um extenso campo de pesquisa tanto no âmbito teórico quanto experimental (Nowak 2006b, Pfeiffer et al. 2001).

Um cooperador é alguém que paga um custo, c , para que outro indivíduo receba um benefício, b . Um desertor nunca paga custos nem entrega benefícios. Temos que destacar aqui que custo e benefício são medidos em termos de fitness. Em qualquer população homogênea mista composta por cooperadores, C , e desertores, D , estes últimos sempre vão ter maior fitness; portanto, a seleção natural atua para incrementar a quantidade relativa de desertores de tal forma que, depois de algum tempo, e de forma constante, os cooperadores se extinguirão, como se mostra na Figura 2.3. Não obstante, surpreendentemente, uma população composta só por cooperadores terá o valor do fitness médio mais elevado. Sob seleção natural, o fitness médio da população decai continuamente; e quando a população consiste apenas de desertores o fitness médio terá atingido seu valor mais baixo. Portanto, vemos que são necessários mecanismos específicos para que a seleção natural favoreça a cooperação.

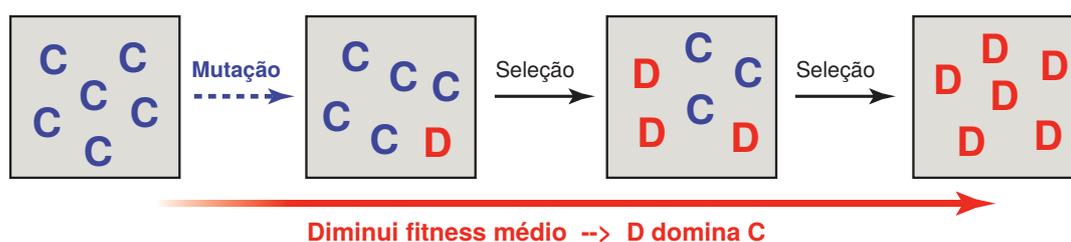


Figura 2.3: Sem nenhum mecanismo adicional, a seleção natural favorece o comportamento egoísta. Em uma população homogênea mista de cooperadores, C, e desertores, D, os últimos têm maior fitness; portanto, a seleção natural continuamente reduz a abundância dos cooperadores até a sua extinção. Sob seleção natural, o fitness médio da população diminui continuamente. Quando a população consiste só de desertores o fitness médio terá atingido seu nível mais baixo. Imagem retirada e modificada de (Nowak 2006b).

Vários mecanismos que promovem a cooperação têm sido propostos. Nowak (2006b) menciona cinco mecanismos importantes, embora não sejam os únicos: seleção de parentesco, reciprocidade direta, reciprocidade indireta, reciprocidade em rede, e seleção multinível. A seleção de parentesco, ou kin selection, tem a ver com a ideia de que a seleção natural pode favorecer a cooperação se o doador e recipiente de um ato altruísta são geneticamente relacionados. Reciprocidade direta se refere ao ato em que membros de uma população ajudam preferencialmente aqueles que previamente os ajudaram. Reciprocidade indireta envolve o ato de ajudar aqueles que ajudaram outros no passado. Reciprocidade em rede, ou network reciprocity, se baseia em considerar as interações espaciais entre indivíduos numa população. Estruturas espaciais implicam que alguns indivíduos interagem mais frequentemente do que outros. A teoria de grafos captura este enfoque, o qual permite estudar como as estruturas espaciais afeta a dinâmica evolucionária. Para os fins propostos neste trabalho iremos explicar com mais detalhe a seleção multinível na seguinte seção.

2.4.2.1 Cooperação em teoria de jogos evolucionários

No contexto de teoria de jogos, cooperação se define como o estudo da dinâmica através da qual a cooperação entre jogadores pode emergir e persistir (Nowak 2006a). A questão central aqui é sempre a tentativa de resolver dilemas sociais baseando-se nas tensões comuns entre o que é bom para um indivíduo no curto

prazo, e o que é bom para o grupo no longo prazo. Neste enfoque o Dilema do Prisioneiro captura a essência do problema da cooperação.

Na versão de dois jogadores no jogo do dilema do prisioneiro, dois indivíduos podem cooperar ou desertar. Os jogadores escolhem as estratégias e o jogo se joga uma única vez. Na versão mais simples do jogo o cooperador beneficia o oponente em uma quantidade b , mas o cooperador paga um custo c , onde $b > c$. Já o desertor recebe um benefício b quando interage com o cooperador e não tem qualquer custo. A matriz payoff, a que representa o ganho de cada jogador dentro do jogo, é dada pela Tabela 2.1. Como podemos ver, a melhor resposta para cada jogador é desertar desconsiderando a ação elegida pelo outro jogador. Se os jogadores atuam de forma racional a fim de maximizar seu próprio ganho, e adotar a estratégia egoísta, cada jogador terá um ganho zero, enquanto que eles teriam um ganho de $b - c$ se ambos tivessem decidido por cooperar. Mas, a cooperação é irracional, aí o dilema. Cooperação é mutuamente vantajosa neste jogo, mas não poderá evoluir, já que uma população que toma a cooperação como estratégia será invadida por uma estratégia não cooperativa. Uma versão modificada deste jogo baseada em encontros repetitivos pelos mesmos dois jogadores pode explicar a evolução de cooperação por reciprocidade direta; esta versão é denominada de Dilema do Prisioneiro repetitivo (Trivers 1971).

Table 2.1: Matriz payoff para uma versão do jogo do Dilema do Prisioneiro

ganho do jogador 1	jogador 2 coopera	jogador 2 deserta
jogador 1 coopera	$b - c$	$-c$
jogador 1 deserta	b	0

2.4.3 Evolução do altruísmo e seleção multinível

A questão sobre em que níveis de organização biológica opera a seleção natural é de fundamental importância em biologia evolucionária (Losos 2013, Okasha 2006, Williams 1992), e surge precisamente da lógica da teoria de Darwin. Os argumentos de Darwin sobre a seleção natural se fundamentam nas variações fenotípicas e genéticas dos organismos numa população. Se algumas destas variantes têm mais sucesso que as outras na “luta pela vida”, então evolução por seleção natural é

efetiva; isto quer dizer que no transcurso do tempo, a variante mais apta irá eventualmente suplantar a menos apta. Os argumentos de Darwin podem ser aplicados para outros tipos de entidades biológicas além de organismos individuais, como por exemplo, genes, células, grupos, colônias, ou espécies. Qualquer entidade que apresente variação, diferenças em fitness, e hereditariedade pode em teoria estar sujeita à seleção natural sem importar a hierarquia que ocupa.

A questão está intimamente relacionada com o problema do altruísmo. Altruísmo, em biologia, refere-se ao comportamento que resulta em um custo para quem realiza a prática, mas em benefício para os outros, onde custo e benefício, como temos mencionado, são medidos em termos de fitness, isto é, sobrevivência e reprodução. Uma contradição surge quando nos referimos à seleção atuando ao nível de indivíduo: se a evolução por seleção natural conduz os organismos a comportarem-se de uma maneira tal a beneficiar eles próprios e não aos outros, como é que o surge o altruísmo na natureza? O altruísmo é muito comum entre animais ou insetos que vivem em sociedades (Hamilton 1972) ou até microrganismos (Kreft & Bonhoeffer 2005). Uma possível solução para este paradoxo, proposta por Darwin, sugere a seleção também em nível de grupo, ao invés da seleção em nível do indivíduo. A ideia aqui, é que grupos contendo muitos altruístas, todos trabalhando pelo bem comum, podem ter vantagem sobre outros grupos, permitindo assim, a evolução do altruísmo. Dito isto, então, se conclui que o fenômeno do altruísmo sugere que a seleção natural pode às vezes operar em níveis acima do organismo individual. Mas, também existem evidências que apontam para seleção operando em níveis inferiores, isto é, ao nível de células e genes (Lewontin 1970).

Mais recentemente, este conceito tem ganhado relevância com uma versão modificada da seleção de grupo, nomeada como *seleção multinível* (Nowak 2006b, Traulsen & Nowak 2006). Na seleção multinível considera-se que a seleção natural opera simultaneamente em mais de um nível de hierarquia biológica, por exemplo, em nível de indivíduo e em nível de grupo simultaneamente.

Para ter um melhor panorama de como funciona a seleção multinível, em (Traulsen & Nowak 2006) os autores apresentam um modelo simples que vamos descrever no que segue. Considera-se uma população, composta por cooperadores e desertores, subdividida em grupos. Os cooperadores podem ajudar a outros em seu

mesmo grupo, mas os desertores não. Os indivíduos se reproduzem proporcionalmente a seu fitness. No processo de reprodução, a descendência se incorpora ao mesmo grupo. Se determinado grupo atinge certo tamanho, este se divide em dois grupos. Neste caso, um grupo se extingue para restringir o tamanho total da população. Percebe-se que indivíduos e grupos se reproduzem, ou seja a seleção emerge em dois níveis. Existe competição entre grupos porque alguns grupos crescem mais rápido e se dividem mais frequentemente. Em particular, grupos compostos somente por indivíduos cooperadores crescem em maior velocidade que grupos compostos só por desertores, enquanto que em qualquer grupo misto os desertores se reproduzem mais rápido que os cooperadores. Concluímos então que a seleção operando em um nível inferior (dentro do grupo) favorece o comportamento egoísta (desertores), enquanto que a seleção em um nível superior (entre grupos) favorece a cooperação (cooperadores).

2.5 Tradeoffs evolucionários

O conceito de tradeoff é frequentemente usado para descrever situações da vida cotidiana onde estejam presentes situações de conflito de escolha. De forma geral podemos definir o tradeoff como sendo a situação onde a variação de uma característica, aspecto ou quantidade que resulta vantajosa implica a obtenção de um retorno desvantajoso em outra característica, aspecto ou quantidade. O conceito é amplamente citado em muitos campos de estudo dentro da economia, biologia, engenharia, medicina, ciências da computação, sociologia, etc

Supervivência e reprodução são os componentes mais importantes do fitness dentro do campo de estudo da teoria da história da vida. Este ramo da ecologia evolutiva, busca explicar como a seleção natural e outras forças evolucionárias moldam os organismos para otimizar sua sobrevivência e reprodução em face de desafios ecológicos impostos pelo meio ambiente (Stearns 1992, 2000). A teoria faz isso analisando a evolução dos componentes do fitness e como eles interagem: tamanho ao nascer; padrão de crescimento; idade e tamanho na maturidade; número, tamanho e sexo da descendência; tempo de vida; etc. A consideração de todos estes componentes em conjunto determina a sobrevivência e reprodução.

O fitness de um organismo obviamente poderia ser máximo se sua sobrevivência e reprodução fossem máximas em todas as idades, estágios ou tamanhos. Com isto, o problema esboçado anteriormente se tornaria trivial: todos os componentes do fitness devem sempre evoluir de modo a maximizar a sobrevivência e a reprodução e, assim, o fitness (Houle 1992). Este pensamento dá origem a um hipotético organismo chamado Demônio de Darwin o qual poderia existir se a evolução das espécies fosse inteiramente irrestrita. Tais organismos poderiam se reproduzir diretamente logo após o nascimento, produzir infinitos descendentes, e viver indefinidamente. Porém, estes organismos não existem no mundo real, pois os recursos são limitados, e os componentes do fitness estão sujeitos a tradeoffs intrínsecos e outros tipos de restrições de carácter biológico; deste modo, a seleção natural não pode maximizar o fitness além de certos limites. Estas limitações recebem o nome de restrições evolutivas (Acerenza 2016, Stearns 1992) e são uma forma de “condições de fronteira” sobre a otimização das componentes do fitness que atuam em diferentes níveis nas organizações biológicas e afetam simultaneamente os processos evolutivos.

Em biologia evolucionária os tradeoffs são um tipo de restrição evolutiva muito importante onde mudanças correlacionadas acontecem em direções opostas. Neste caso um tradeoff existe quando um incremento em um determinado componente de fitness é acoplado a um decremento de outra componente (Sinervo & Svensson 1998, Stearns 1992), de modo que o benefício em fitness através do aumento da componente 1 é equilibrado contra um custo em fitness através do decremento da componente 2. Por exemplo, se tem encontrado uma forte correlação negativa entre o tamanho das ninhadas e supervivência que depende, além disso, da região onde habitam os pássaros: espécies do hemisfério sul têm menores ninhadas e maior probabilidade de supervivência que as espécies do hemisfério norte (Ghalambor & Martin 2001) (ver Figura 2.4 (b)). Os tradeoffs são tipicamente descritos por correlações fenotípicas ou genotípicas entre componentes do fitness entre indivíduos dentro de uma população. Se a relação é genotípica, as correlações genéticas negativas limitam os traços envolvidos (Acerenza 2016), isto é, tradeoffs genéticos existem em uma população quando uma mudança evolucionária em um traço que incrementa o fitness está associado a uma mudança evolucionária em outro traço que reduz o fitness. Os tradeoffs podem influenciar na evolução de virtualmente to-

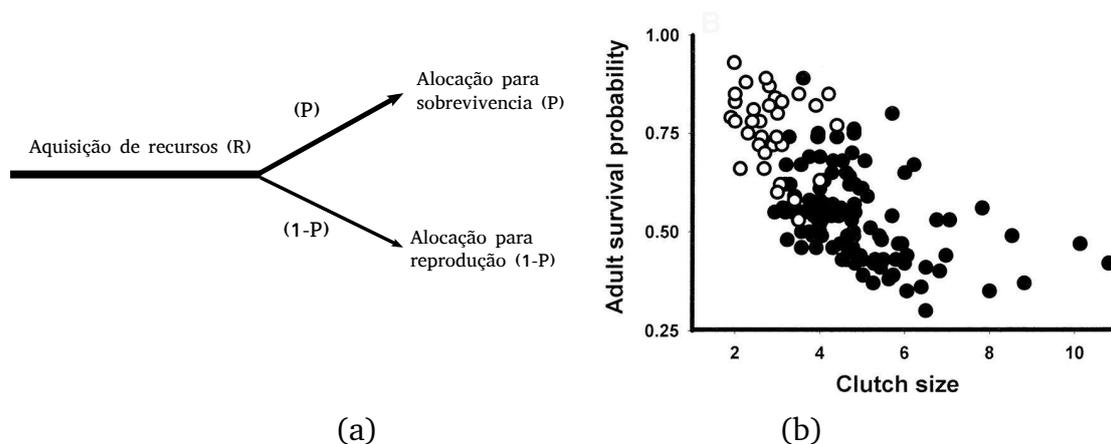


Figura 2.4: (a) Um recurso limitado é adquirido (ex. mediante competição) e alocado (investido em proporções P e $1 - P$) em processos fisiológicos que afetam sobrevivência a expensas do investimento nas funções reprodutivas. (b) Probabilidade de sobrevivência anual em função do tamanho das ninhadas para espécies em regiões do hemisfério norte (círculos abertos) e espécies do hemisfério sul (círculos fechados). Imagem tomada da referência (Ghalambor & Martin 2001).

dos os traços. Por exemplo, em diferentes ambientes a seleção de diferentes alelos acontece se existem tradeoffs em fitness entre genótipos. Os métodos para determinar os tradeoffs são variados: através da observação de campo, manipulação experimental, através da medição de correlações fenotípicas e genotípicas no laboratório. Estes métodos, por outro lado, não estão livres de crítica e controvérsia Stearns (1989).

Ao nível fisiológico os tradeoffs também podem ser originados quando dois ou mais processos dentro de um organismo competem por recursos limitados, isto é, o direcionamento de mais recursos a um determinado traço implica menos recursos assinalados a outro traço (Stearns 1992) (ver Figura 2.4 (a)). As implicações da aquisição e distribuição dos recursos a nível fenotípico e genético são amplamente discutidas em (De Jong & Van Noordwijk 1992, Van Noordwijk & de Jong 1986). Esse tipo de tradeoff é denominado de tradeoff por alocação de recursos. Como exemplo deste fato temos as fêmeas de cervo-vermelho, os quais habitam grandes extensões nas regiões do hemisfério norte, onde a reprodução provoca um custo de mortalidade devido a um tradeoff, que tem como origem a alocação do leite, que poderia ser usado como reserva de gordura para as temporadas de inverno.

A noção de esforço reprodutivo é muito importante quando se trata de medir o custo reprodutivo. Esforço reprodutivo se define como a proporção de recursos que se investe nos processos reprodutivos (Hirshfield & Tinkle 1975). Um dos mais importantes tradeoffs é entre a alocação de energia e nutrientes para a reprodução versus o próprio crescimento ou manutenção do indivíduo. Genótipos que destinam mais recursos para a reprodução e menos para sua subsistência podem mostrar um decréscimo subsequente em sobrevivência. Este tradeoff se manifestaria como uma correlação genética negativa entre reprodução e sobrevivência.

De acordo com Fox (2011) as respostas teóricas ao porquê se dão os tradeoffs são variadas. Alocação de recursos é uma delas, no sentido que uma unidade de recursos que um organismo usa para realizar uma tarefa, não pode ser usada para realizar outra; pleiotropia antagônica, onde uma mutação que melhora uma função biológica frequentemente degrada outra; as leis da física também proporcionam uma explicação a certos tradeoffs. Por exemplo, por razões fundamentalmente físicas existe um tradeoff entre a taxa e eficiência no qual um sistema físico pode executar determinado trabalho.

Existem tipos de tradeoffs os quais atuam em níveis inferiores de organização biológica. Um exemplo é o tradeoff entre a taxa de consumo de recursos e eficiência na produção de ATP, o qual age ao nível de processos celulares em organismos heterótrofos (Novak et al. 2006, Pfeiffer et al. 2001), e é o que trataremos no que segue.

2.5.1 Tradeoff entre taxa de consumo de recursos e eficiência na produção de ATP

Os organismos heterótrofos, através de vias metabólicas, geram a energia necessária (ATP) para crescerem e se reproduzirem convertendo recursos extracelulares, tais como açúcar, com alta energia livre (energia livre de Gibbs) em produtos com baixa energia livre. A diferença em energia livre entre o produto e o substrato pode em parte converter-se na produção de ATP ou pode ser usada para continuar com a reação de degradação substrato-produto. A partir de argumentos puramente termodinâmicos pode-se demonstrar a existência de um tradeoff entre a eficiência (unidade de energia produzida/ unidade de recursos consumidos) e a

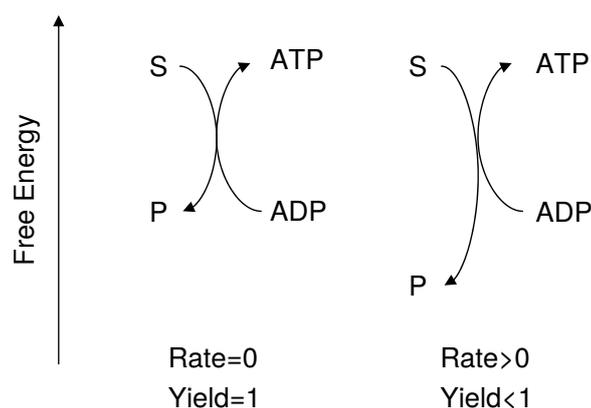


Figura 2.5: Tradeoff taxa-eficiência na produção de ATP. O esquema amostra o tradeoff termodinâmico entre taxa-eficiências na produção de ATP em uma única reação catabólica. Imagem retirada de (MacLean 2008)

taxa (unidade de energia produzida/unidade de tempo) na produção de ATP (Helmlch et al. 1997, Pfeiffer et al. 2001). Assim, sob determinadas condições ambientais que selecionam um crescimento da taxa na produção de ATP, se espera um correspondente decremento na eficiência da reação. A lógica deste processo é explicada claramente por MacLean (2008) através da Figura 2.5(a): em uma reação catabólica que converte o substrato S , ADP , no produto P , e ATP , a taxa da reação se relaciona linearmente com a diferença de energia livre entre substrato e produto. Se o total da diferença de energia livre entre S e P se converte em forma de ATP (eficiência=1), não haverá energia para conduzir a reação de degradação; neste caso a reação estará em equilíbrio termodinâmico e o processo não poderá continuar. Por outro lado, numa reação onde uma pequena quantidade de energia entre substrato e produto é convertida em ATP (eficiência<1), a energia livre do produto é menor que a energia livre do substrato havendo, assim, uma diferença de energia que permite a continuidade da reação a uma taxa>0 e eficiência<1.

De acordo com (Pfeiffer et al. 2001), a produção de ATP por degradação da glicose através dos processos de respiração e fermentação envolve um tradeoff entre taxa e eficiência. Se sabe que alguns organismos podem realizar as duas vias metabólicas para produzir ATP em presença de oxigênio e glicose, mas quando se tem grandes quantidades de recursos disponíveis ou disponibilidade de oxigênio é limitada a taxa de produção de ATP satura rapidamente (van Dijken et al. 1993); e neste contexto, existe a possibilidade de que estes organismos “escolham” incre-

mentar a taxa de produção de ATP usando a via metabólica de fermentação além da respiração. Não obstante, já que o processo de fermentação é menos eficiente que a via metabólica de respiração (2 moléculas de ATP versus 32 moléculas por cada molécula de glicose), realizar fermentação além de respiração incrementa a taxa da produção de ATP ao custo de ter menos eficiência no processo.

A existência do tradeoff taxa-eficiência na produção de ATP, é um aspecto que tem a ver fundamentalmente com o uso de recursos; esta característica presente nos microorganismos os converte no grupo ideal para se investigar os conflitos sociais que originam a competição por recursos (MacLean 2008). A partir do trabalho pioneiro de Pfeiffer et al. (2001), uma série de experimentos tem se realizado considerando populações de microorganismos para tratar o problema fundamental da tragédia dos comuns (Kreft & Bonhoeffer 2005). As consequências evolucionárias deste tradeoff são estudadas modelando a competição entre células com diferentes propriedades na produção de ATP; isto é, células que consomem recursos de forma rápida ou eficiente.

2.6 Evolução da complexidade biológica

A aparição da multicelularidade é uma das mais importantes transições na evolução biológica, e que permitiu o desenvolvimento de organismos mais complexos, além de maiores em tamanho, que mudaram radicalmente a terra no sentido ecológico (Smith & Szathmary 1997). Atualmente se identificam oito “transições principais” que vão desde a origem das protocélulas até a origem das sociedades humanas e da linguagem (Szathmáry & Smith 1995). Todas estas transições são enormes passos que conduzem ao incremento em complexidade; sendo as habilidades linguísticas nos humanos o pico mais elevado na evolução da complexidade biológica (Maynard Smith & Szathmary 1999). A diferença com outras transições, que apenas aconteceram uma única vez (ex. a transição de procariotas a eucariotas), a emergência da multicelularidade ocorreu diversas vezes. Atualmente tem sido reconhecidos mais de 25 eventos deste tipo (Grosberg & Strathmann 2007), sendo o mais antigo datado em aproximadamente 2.5 bilhões de anos atrás em cianobactérias (Schirmer et al. 2011), enquanto que se tem evidência de que o mais recente ocorreu em torno de 200 milhões de anos atrás em algas (Herron et al.

2009). Muitos organismos que surgiram desta transição têm se extinguido e novos organismos teriam surgido, e não é nada insensato pensar que neste preciso instante novas formas de vida estejam evoluindo a partir de organismos unicelulares. A cooperação entre estas células dá origem a um nível de organização biológica superior, o organismo multicelular. Na verdade, cada transição corresponde exatamente à formação de um nível de organização superior que é observado na biologia como também em sistemas sociais.

Existem diversos pontos de vista no tratamento da multicelularidade. Segundo Gerhart & Kirschner (1997) as vantagens adquiridas por um organismo multicelular sobre seu antecessor unicelular deve-se ao fato de que o primeiro pode mais eficientemente, produzir seu próprio ambiente interno, e assim proteger-se das ameaças do meio exterior. Num sentido mais amplo, este argumento é compatível com o pensamento de Dawkins (2016), que aponta que a maneira mais efetiva de passar os genes de uma geração a outra é mediante a construção de um ambiente robusto. Para Smith & Szathmary (1997) e Michod (2007) os primeiros passos na origem da multicelularidade foram a formação de aglomerados (clusters), seguido do sucesso ou fracasso destes dependendo das suas características. Como aglomerados de células adaptadas, as células individualmente perdem sua autonomia, tornando-se partes mutuamente dependentes num novo conjunto com maior nível de organização biológica. De acordo com Bonner (2009), nas primeiras eras geológicas, quando a terra consistia unicamente de organismos unicelulares, a pressão seletiva pelo aumento do tamanho deve ter sido forte, e a forma mais fácil destes organismos encararem essa pressão foi tornando-se multicelulares. Assim, o primeiro passo na evolução da multicelularidade foi o aumento no tamanho, e as possíveis vantagens que esta mudança pôde trazer consigo vieram depois. Nesta linha, o incremento inicial em tamanho foi devido a um acidente; por exemplo, uma mutação que impede que na divisão celular a célula filha de separar-se da célula mãe. De alguma forma, a nova estrutura trouxe alguma vantagem sobre a anterior, e assim a seleção natural promoveu este organismo emergente. O passo posterior em todo processo foi a evolução da diferenciação e consequente divisão de tarefas.

3. ESTRATÉGIAS METABÓLICAS DE COMPETIÇÃO EM UM MODELO DE SELEÇÃO MULTINÍVEL

O manejo de um recurso comum por parte de indivíduos que contam com diferentes estratégias para explorá-los, frequentemente, dá origem a situações nomeadas como dilemas sociais (Hardin 1968). Os dilemas sociais podem se manifestar em diferentes formas e condições e são tratados em diferentes disciplinas do conhecimento, como psicologia, economia, ciências políticas, etc. Aqui, dilema social se refere à situação em que um indivíduo dentro de uma população obtém benefícios imediatos comportando-se de maneira egoísta, isto é, sem pensar no bem comum do grupo, entretanto a estratégia cooperativa poderia levar a uma situação de estabilidade e benefício global. Um dos exemplos muito bem conhecidos deste fenômeno é observado na natureza quando estas características são relacionadas a quão rápido e quão eficientemente os recursos são explorados. Atualmente, com a grande quantidade de dados experimentais disponíveis na literatura, especialmente em pesquisas dedicadas à populações microbiais, o dilema social resultante da competição por recursos tem sido mais efetivamente estudado e melhor compreendido (MacLean 2008). O conflito surge diretamente do tradeoff entre a taxa de crescimento e a eficiência em produzir energia a partir dos recursos explorados. Neste trabalho usamos o termo tradeoff para nos referirmos a uma situação onde há conflito de escolha, isto é, uma situação onde se decide perder um tipo de qualidade em benefício de outra. Estudos empíricos demonstraram que situações envolvendo tradeoff entre consumo de recursos e eficiência são bastante comuns no mundo microbial (Kappler et al. 1997, Meyer et al. 2015, Otterstedt et al. 2004, Pfeiffer et al.

2001). O tradeoff se deve às limitações biofísicas e impedem os organismos de otimizar múltiplas tarefas simultaneamente. Experimentos independentes reportaram a existência de uma correlação negativa entre taxa e eficiência (Lipson et al. 2009, Meyer et al. 2015, Otterstedt et al. 2004, Postma et al. 1989). A existência do tradeoff nas reações envolvidas na produção de trifosfato de adenosina podem ser obtidas usando-se argumentos de termodinâmica irreversível (Helnlrch et al. 1997, MacLean 2008).

Considerar a eficiência na produção de energia desde o ponto de vista celular permitiu obter uma compreensão mais profunda da ocorrência de tradeoffs a esse nível, e do papel que desempenham na dinâmica celular. Se entende por eficiência na produção de energia a habilidade das células para extrair energia de uma dada quantidade de recursos. A escolha de uma ou outra via metabólica determina a velocidade e a eficiência do processo. Os organismos heterotróficos convertem recursos, como o açúcar, em energia na forma de ATP, principalmente, através de duas vias metabólicas principais, fermentação e respiração (Helling 2002, Rich 2003). A fermentação é a reação metabólica que não requer oxigênio e utiliza glicose como reagente para sintetizar ATP. Porém, este processo é considerado ineficiente, pois os produtos finais ainda contêm uma grande quantidade de energia química que não foi aproveitada. Por outro lado, no processo de respiração, a glicose experimenta oxidação completa; esta reação é considerada eficiente, já que uma só molécula de glicose pode produzir muitas moléculas de ATP (Pfeiffer & Schuster 2005). Os microorganismos que realizam fermentação esgotam os recursos a uma maior velocidade que os organismos que realizam respiração (Pfeiffer & Schuster 2005, Rich 2003). Não obstante, o processo de respiração permite às células administrar melhor os recursos e produzir maior descendência dada a mesma quantidade dos mesmos. Em uma população de células que utilizam diferentes processos metabólicos, haverá competição entre células altamente eficientes (respiração) e células ineficientes (fermentação).

Esta competição entre estas duas diferentes vias metabólicas é um tema de interesse dentro de um amplo panorama evolucionário. O estado fisiológico da célula desempenha um papel importante, já que a esse nível, pesquisas realizadas têm tentado estabelecer e entender em que condições se faz possível ativar a mudança

de um modo de metabolismo para outro (Otterstedt et al. 2004). O fator mais influente estudado até agora é a afluência de recursos dentro do sistema. Este problema tem sido tratado em um quadro conceitual de ambientes espacialmente homogêneos (Frick & Schuster 2003), como também em ambientes espacialmente estruturados de organismos unicelulares (Aledo et al. 2007, Pfeiffer et al. 2001). Estes estudos analisaram a dinâmica populacional que é descrita por um conjunto de equações diferenciais acopladas para a densidade populacional e a quantidade de recursos; como mapeando diretamente a questão no contexto do Dilema do prisioneiro, sendo então analisada a luz da teoria de jogos. Neste último caso, são necessárias definições arbitrárias da matriz payoff, que deve ser dinâmica e escrita em termos da taxa de influxo de recursos. Assim, conclusões importantes puderam ser extraídas dos resultados estabelecidos no campo da teoria de jogos evolucionários. De acordo com estes estudos, a competição por recursos em ambientes homogêneos sempre conduz à extinção do indivíduo (traço, característica) cooperativo, ou seja, mais eficiente porém com menor taxa de captação de recursos (Pfeiffer et al. 2001). Por outro lado, quando a competição se desenvolve em espaços estruturados, o resultado da competição é determinado pelo conteúdo de energia livre do sistema (taxa de influxo de recursos). Isto é, se o recurso é abundante, o indivíduo dominante é aquele que utiliza a via metabólica com alta taxa de consumo e baixa eficiência em transformar os recursos em energia (ineficiente); já se o recurso é limitado, o indivíduo dominante será aquele que utilize a via metabólica com alta eficiência em transformar os recursos em energia, mas com baixa taxa de consumo (Pfeiffer et al. 2001).

Aqui nosso objetivo será investigar a relação entre o estabelecimento da via metabólica eficiente (respiração) com o aparecimento da vida na sua forma multicelular. Dados de fossilização indicam que a multicelularidade se estabeleceu em um período que coincide com o grande evento de oxigenação (Donoghue & Antcliffe 2010). Graças a isto, foi possível então o surgimento e manutenção do modo eficiente de metabolismo. Aqui queremos entender se a estruturação em grupos é de fato condição para a manutenção deste modo de metabolismo. Note que aqui os grupos representarão organismos multicelulares com um dado número de células. Desenvolveremos uma análise evolucionária invasiva, onde tem-se por ob-

jetivo determinar a probabilidade de que um único indivíduo (mutante) com a estratégia eficiente pode se espalhar na população e se fixar. Este é o cenário provável nos estágios iniciais, uma mutação permitiu a criação de uma via metabólica eficiente, que por sua vez pôde se estabelecer. Para este fim, estudamos um cenário no qual a população é não-estruturada (homogênea), e no outro cenário a população é estruturada em grupos.

3.1 Descrição do Modelo

O problema a ser estudado aqui é colocado em um contexto de seleção multinível, e com tal fim se considera a população estruturada em grupos. A população é finita e consiste de dois tipos de indivíduos no que se refere às suas estratégias metabólicas. Por um lado, temos indivíduos com comportamento altruísta, aos quais denominaremos de cooperadores, sendo representados por C. Por outro lado, temos indivíduos com comportamento egoísta, aos que chamaremos desertores, denotados por D. Os cooperadores consomem recursos do ambiente a uma taxa baixa, mas convertem os recursos consumidos em energia interna (ATP) com alta eficiência; pelo contrário, os indivíduos desertores possuem alta taxa de consumo, mas baixa eficiência em transformar os recursos em energia.

As suposições impostas no modelo com respeito à dinâmica do sistema sugerem que o número de grupos, N_G , e o tamanho da população local, $P_i (i = 1, \dots, N_G)$, variam ao longo do tempo. Em cada passo de tempo, um indivíduo pode produzir dois novos indivíduos, pode simplesmente aumentar sua energia interna (biomassa) ou pode morrer com uma probabilidade constante, ν ; enquanto que um grupo pode-se dividir em dois novos grupos, pode ter seu tamanho alterado ou mesmo desaparecer se o número de indivíduos vai a zero. Os fatores que vão determinar se o tamanho da população cresce ou se reduz são a quantidade de recursos (e.g. glucose) fornecidos ao sistema e como os recursos são aproveitados. Com isto, o fluxo de recursos, assim como a forma como são usados, desempenham um papel crucial na dinâmica da população. O que define a reprodução dentro da população é a energia interna E_{ij} (índice de grupo $i = 1, \dots, N_G$; e índice de indivíduo $j = 1, \dots, P_i$) associada a cada indivíduo e cujo armazenamento, rápido ou lento, depende de como este processa os recursos que lhe são assinalados. Com isto, quando

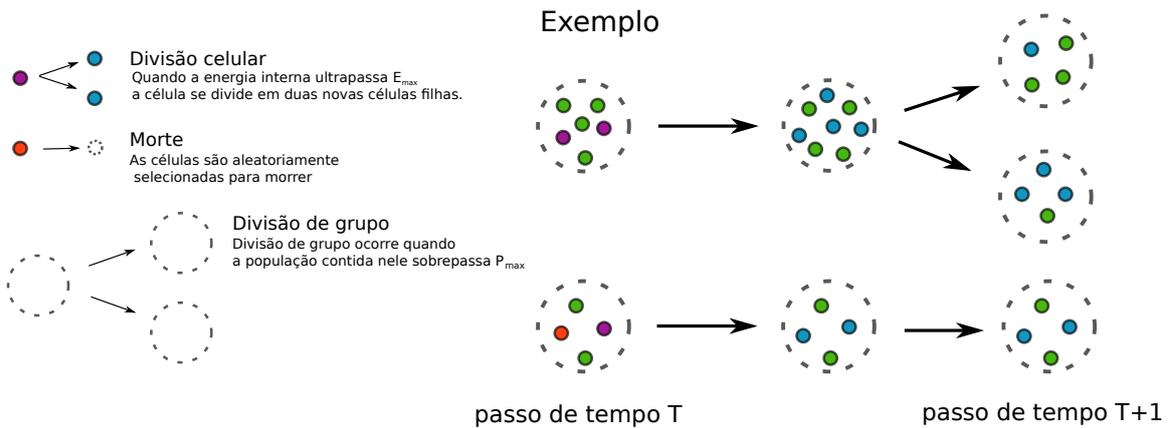


Figura 3.1: Representação gráfica, em um passo de tempo, dos processos de divisão de grupos, divisão celular e morte.

esta energia supera o limite máximo permitido para cada elemento, E_{max} , o indivíduo se divide em duas células idênticas, onde cada célula filha herda metade da energia da célula mãe. Do mesmo modo, os grupos têm uma capacidade máxima, P_{max} , de abrigar indivíduos; assim, grupos que ultrapassam esse valor se dividem em dois, e seus membros são igualmente distribuídos entre os dois novos grupos. A figura 3.1 ilustra-nos esquematicamente a dinâmica descrita anteriormente.

A quantidade de recursos disponíveis para a população é constante e igual a S em cada passo de tempo t . Consideramos equipartição de recursos entre os grupos e, portanto, a quantidade de recursos outorgados a cada grupo em um tempo dado se assume como sendo:

$$S_G = S/N_G. \quad (3.1)$$

Notar que o número total de grupos, N_G , é um número dinâmico. Existem duas fases no processo de ganho de energia de um indivíduo. Primeiro, os indivíduos competem pelos recursos do ambiente; e em seguida, os recursos obtidos são convertidos em energia interna (ATP).

3.1.1 Implementando a competição por recursos

Nesta parte mencionamos o mecanismo de competição de cada espécie pelos recursos disponíveis. Os recursos são igualmente distribuídos entre os grupos conforme

Eq. (3.1). Dentro de cada grupo, como já vimos, temos dois tipos de indivíduos. A população de indivíduos desertores possui metabolismo acelerado, então eles exploram uma quantidade maior de recursos disponíveis no grupo comparado com a população de indivíduos cooperadores, os quais têm metabolismo lento. Estimamos a quantidade de recursos por indivíduo desertor, em um dado grupo i , como sendo:

$$S_D^i(S_G) = \frac{J_D(S_G)}{J_D(S_G)P_D^i + J_C(S_G)P_C^i} S_G, \quad (3.2)$$

onde P_D^i e P_C^i indicam, respectivamente, o número de indivíduos do tipo D e C em um dado grupo i ; portanto, a soma destas duas quantidades corresponde à população contida no grupo i , isto é, ao tamanho do grupo i . Com isto, podemos escrever:

$$P^i = P_D^i + P_C^i.$$

As funções J_C e J_D são as taxas de consumo dos recursos dos indivíduos tipo C e D, respectivamente, e dependem da quantidade de recursos assinalados a cada grupo em um passo de tempo, S_G . Da mesma forma, a quantidade de recursos por indivíduo do tipo C é dada por:

$$S_C^i(S_G) = \frac{J_C(S_G)}{J_D(S_G)P_D^i + J_C(S_G)P_C^i} S_G. \quad (3.3)$$

Portanto, em um dado grupo i , se multiplicamos a quantidade de recursos consumidos por um indivíduo tipo C pelo correspondente número de indivíduos, e do mesmo modo para os indivíduos tipo D, teremos

$$S_D^i(S_G)P_D^i + S_C^i(S_G)P_C^i = S_G,$$

e, como é de esperar-se, iguala a quantidade total de recursos disponíveis por grupo.

3.1.2 Implementando a conversão de recursos em energia

Uma vez que os indivíduos hajam capturado os recursos, conforme descrito anteriormente, estes serão utilizados para gerar energia. Em consequência, teremos um

incremento na energia interna, E_{ij} , de cada indivíduo tipo C ou D, que é estimado como

$$\begin{aligned}\Delta E_{ij} &= J_C^{ATP}(S_C^i)\Delta t \\ \Delta E_{ij} &= J_D^{ATP}(S_D^i)\Delta t.\end{aligned}\tag{3.4}$$

As funções $J_C^{ATP}(S_C^i)$ e $J_D^{ATP}(S_D^i)$ representam quão eficientemente os recursos (S_C^i ou S_D^i) são transformados em energia (ATP) por cada tipo de indivíduo. A forma destas funções, assim como das taxas de consumo vistas anteriormente, J_C^S e J_D^S , serão tratadas com detalhes na seção seguinte. Como temos um modelo de tempo discreto, no grupo de equações (3.4) fazemos $\Delta t = 1$.

3.2 Simulação computacional do processo

3.2.1 Medidas estatísticas

Os resultados e conclusões deste capítulo são baseados na medição da probabilidade de invasão de um único indivíduo que explora os recursos disponíveis eficientemente em uma população com aproveitamento ineficiente dos mesmos. Em uma população que utiliza ineficientemente os recursos é muito provável que surja uma estratégia alternativa de consumo de recurso por mutação. Com isto, as simulações se inicializam com uma população isogênica (população com o mesmo genótipo) de indivíduos do tipo D, os quais evoluem até um regime estacionário. O sistema é dito auto organizado, já que o tamanho da população é determinado pela própria dinâmica e pela disponibilidade de recursos. Uma vez que a população evolui até este regime, um único indivíduo mutante (tipo C) é introduzido aleatoriamente, por substituição, em uma das células da população; e a partir deste instante, e seguindo a dinâmica já descrita, o sistema evoluirá até os indivíduos mutantes invadirem e finalmente tomarem toda a população ou se extinguirem. A inserção do indivíduo tipo C, é vista como evento de mutação único, onde não há posteriormente mutações entre os diferentes tipos, $C \rightarrow D$ ou $D \rightarrow C$. Portanto, o sistema, por se tratar de um sistema finito, evoluirá para um dos dois estados absorventes: fixação do tipo C, ou extinção do tipo C.

Para calcular a probabilidade de fixação encontramos a fração de vezes em que o indivíduo tipo C consegue se fixar dividido pelo total de configurações do experimento. Para diferentes conjuntos de parâmetros temos diferentes valores para o tamanho da população de indivíduos tipo D em equilíbrio; com isto, ao introduzir e acompanhar o indivíduo mutante não poderíamos distinguir ou separar a estocasticidade devido ao efeito do tamanho da população, do efeito devido à vantagem que apresenta este indivíduo. Portanto, já que o tamanho da população, por si só, depende dos parâmetros do modelo, é mais conveniente usar aqui a probabilidade de fixação relativa, a mesma que se define como a probabilidade absoluta dividida pela probabilidade de fixação de um mutante sob seleção neutra, $1/N_{st}$, assim:

$$P_{fix,rel} = \frac{P_{fix}}{1/N_{st}};$$

aqui, N_{st} é o tamanho da população de indivíduos tipo D no momento em que o indivíduo mutante tipo C é introduzido. Da expressão vemos que o fato do comportamento altruísta ser selecionado ou contra-selecionado será definido por:

$$\begin{aligned} P_{fix,rel} > 1 &\longrightarrow \text{selecionado} \\ P_{fix,rel} < 1 &\longrightarrow \text{contra-selecionado.} \end{aligned}$$

3.2.2 Parametrização do modelo

Até aqui só mencionamos as taxas de consumo de recursos do ambiente e as taxas de conversão dos recursos obtidos em energia interna por parte dos indivíduos cooperadores e desertores, como podemos ver nas equações (3.2 - 3.4). No que se segue explicaremos detalhadamente a forma destas taxas, o significado das relações entre parâmetros e as condições impostas entre eles com o propósito de reproduzir a dinâmica físico-biológica do nosso modelo. As funções J são definidas como sendo:

$$J_C(S_G) = A_C, \quad (3.5a)$$

$$J_D(S_G) = A_D, \quad (3.5b)$$

$$J_C^{ATP}(S_C^i) = A_C^{ATP} \left(1 - \exp \left(-\alpha_C^{ATP} S_C^i \right) \right) \quad (3.5c)$$

$$J_D^{ATP}(S_D^i) = A_D^{ATP} \left(1 - \exp \left(-\alpha_D^{ATP} S_D^i \right) \right). \quad (3.5d)$$

Das expressões anteriores podemos ver que as funções J^{ATP} apresentam uma forma sigmoïdal; com isto, para valores grandes de S esta função satura, similarmente às funções de Michaelis-Menten (Pfeiffer et al. 2001, Weiße et al. 2015) . Neste trabalho estudamos os efeitos destas taxas sobre a dinâmica populacional. Para nosso estudo, em vez de fazer variar cada parâmetro independentemente, analisamos o efeito da razão entre parâmetros correspondentes sobre a dinâmica do sistema. Para todos os parâmetros varremos o seu espaço nas regiões em que de fato há significado físico. Um fato importante aqui, de acordo com o nosso modelo, é que tomaremos os valores de parâmetros onde efetivamente o tradeoff entre taxa de consumo e eficiência em produzir energia esteja estabelecido. De acordo com o nosso modelo, os indivíduos tipo C são os que transformam os recursos em energia interna eficientemente, à custo da taxa de consumo de recursos do meio, enquanto que os indivíduos tipo D experimentam rápido metabolismo, mas com baixa eficiência. Tendo isto em mente, os parâmetros antes descritos devem satisfazer as seguintes condições:

- i) A_D deve ser maior do que A_C ($A_D > A_C$). Com esta condição asseguramos que os indivíduos tipo D sempre vão ter maior taxa de consumo para uma mesma quantidade de recursos. Estes indivíduos, com seu comportamento egoísta, depredam indiscriminadamente os recursos do meio, contrário ao comportamento cooperador dos indivíduos tipo C, que exploram os recursos de forma altruísta em benefício da comunidade. Como veremos adiante, o parâmetro que emerge naturalmente dos cálculos e que usaremos a partir daqui é a razão entre estas duas quantidades, a qual definimos como sendo: $\epsilon = A_D/A_C$.

ii) Outra condição é $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP} / \alpha_C^{ATP} < 1$. Assim como no ponto anterior, aqui a razão dos expoentes das equações (3.5c) e (3.5d) é a quantidade relevante que usaremos na análise dos cálculos e na discussão sobre os resultados das simulações. Esta condição assegura que os indivíduos tipo D sejam menos efetivos que os indivíduos tipo C na geração de energia interna dada uma quantidade de recursos, a menos que a quantidade de recursos obtidos, para serem convertidos em energia, seja demasiado grande. É evidente que no caso em que a quantidade de recursos capturados é muito grande, os indivíduos tipo D poderão ainda se reproduzir a uma maior taxa que os indivíduos tipo C; dado que esses indivíduos produziram energia interna a uma taxa maior. Este fato é assegurado quando a razão $\Gamma_{ATP} = A_D^{ATP} / A_C^{ATP}$ é maior do que 1, $\Gamma_{ATP} = A_D^{ATP} / A_C^{ATP} > 1$. Esta possibilidade é particularmente importante, já que é conhecido que muitos tipos de células podem funcionar com os mecanismos de respiração e fermentação, usando, assim, duas vias metabólicas como alternativa na produção de ATP. Tal metabolismo respiro-fermentador é um modo típico na produção de ATP em células eucarióticas unicelulares tais como as leveduras (Frick & Schuster 2003, Otterstedt et al. 2004). Em tal circunstância, um comportamento habitual em um cenário em que existem recursos abundantes, a eficiência total do processo é reduzida, quando a célula encaminha a maior quantidade de recursos para serem metabolizados ineficientemente. Aqui é importante apontar que a situação onde $A_D^{ATP} < A_C^{ATP}$ também será analisada, mas a situação oposta $A_D^{ATP} > A_C^{ATP}$ representa o pior cenário para que o indivíduo tipo C possa prosperar. Se mesmo nessas situações severas, o indivíduo tipo C consegue se estabelecer, isto implicará que em situações menos adversas certamente obterá sucesso evolutivo.

Na figura 3.2 mostramos, de maneira ilustrativa, um esquema representando as funções J^{ATP} como função de S . Os parâmetros são submetidos às condições dadas em (ii), onde se tem como valores: $A_C^{ATP} = 1.0$, $A_D^{ATP} = 1.2$, $\alpha_C^{ATP} = 1.0$, e $\alpha_D^{ATP} = 0.5$. Podemos ver aqui claramente que para S pequeno, a quantidade de energia produzida é maior para os indivíduos cooperadores C, enquanto que para valores grandes de S , isto é, para situações de abundância em recursos, os indivíduos desertos D atingirão maior nível de energia.

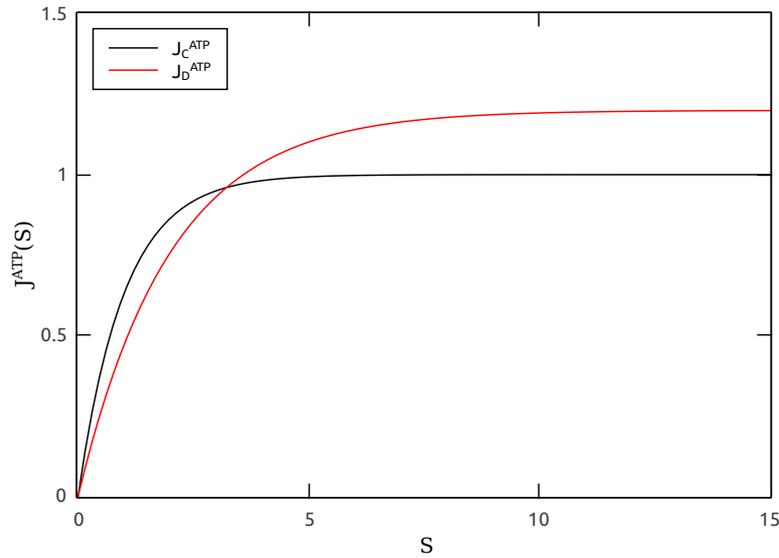


Figura 3.2: Funções J_C^{ATP} e J_D^{ATP} como função de S com parâmetros submetidos às condições (i) e (ii). Valores dos parâmetros: $A_C^{ATP} = 1.0$, $A_D^{ATP} = 1.2$, $\alpha_C^{ATP} = 1.0$, e $\alpha_D^{ATP} = 0.5$

3.3 Dilema social

Além de estabelecermos os vínculos e restrições nos valores dos parâmetros que são biologicamente relevantes, é importante ainda delimitar a região do espaço de parâmetros no qual o tradeoff taxa versus eficiência de fato produz uma tragédia dos comuns (Hardin 1968). Como definido, o dilema social existe se em uma competição entre pares por um mesmo recurso em comum, a estratégia D supera a estratégia C (Gudelj et al. 2007, MacLean 2008, Pfeiffer et al. 2001). Basicamente, requeremos que o fitness (ou taxa de reprodução) do indivíduo tipo D seja maior do que C.

Para uma dada quantidade de recurso S^* , os recursos são divididos entre C e D de acordo com

$$S_C = \frac{J_C^S}{J_C^S + J_D^S} S^* \quad (3.6)$$

e

$$S_D = \frac{J_D^S}{J_C^S + J_D^S} S^*. \quad (3.7)$$

Aqui, por tratar-se de uma competição entre pares, a população no denominador é um, assim: $P_C = 1$ e $P_D = 1$.

Os valores de fitness são na verdade relacionados à taxa de aumento de energia interna, $J_{C,D}^{ATP}$. A razão entre J_D^{ATP} e J_C^{ATP} fornece-nos a vantagem relativa da estratégia D sobre a estratégia C em uma competição entre pares. Das equações (3.5), nós temos que

$$r = \frac{J_D^{ATP}}{J_C^{ATP}} = \Gamma_{ATP} \frac{1 - \exp(-\alpha_D^{ATP} S_D)}{1 - \exp(-\alpha_C^{ATP} S_C)}. \quad (3.8)$$

Se $r > 1$, isto significa que a estratégia D é seletivamente vantajosa, e logo delimita a região onde o dilema social existe. Ou seja, é nesta região onde se pode gerar o cenário descrito pela tragédia dos comuns. Como a razão r depende da quantidade de recursos, aqui usaremos $S^* \simeq S/N$, ao invés de S , a quantidade total de recursos. S/N representa com maior veracidade a ordem de grandeza para a quantidade de recursos para o par de indivíduos. Como verificado nas simulações, o sistema evolui sempre para uma situação no qual S/N é pequeno, e é este limite que será usado para o entendimento do dilema social.

3.4 Resultados

3.4.1 Desenvolvimento analítico

3.4.1.1 Análise de equilíbrio em modelos de tempo discreto

Aqui nós propomos um modelo de tempo discreto para uma população homogênea, ou seja, sem qualquer estrutura. Para esse caso específico é possível desenvolver alguns cálculos analíticos e comparar estes resultados com os obtidos das simulações do modelo.

Em nosso problema, onde realizaremos uma análise evolucionária invasiva, iniciamos a população unicamente com os desertores, que são as estirpes ineficientes. É fundamental calcularmos, portanto, o tamanho da população de desertores, ou seja, organismos tipo D, no equilíbrio antes da introdução da estirpe eficiente, o

cooperador (C). O tamanho dessa população determina a magnitude dos processos estocásticos (flutuações) na população.

Portanto, vamos propor um modelo de tempo discreto para uma população homogênea só com células do tipo D. De uma forma geral, o tamanho $n(t + 1)$ no tempo $t + 1$ pode ser escrito como uma função da população no tempo t , assim,

$$n(t + 1) = n(t) + g(n(t), S)n(t) - \nu n(t), \quad (3.9)$$

onde a função $g(n(t), S)$ representa a taxa de crescimento da estirpe do tipo D. No nosso modelo, que é um modelo baseado em recursos, esta taxa depende do tamanho da população e também da disponibilidade de recursos por geração, S . Assumimos ainda que os organismos morrem a uma taxa constante ν . Na equação acima, está implícito que a função $g(n(t), S)$ é proporcional a quantidade de recursos capturada pelo organismo. A conversão de recursos em energia (aqui diretamente mapeada como uma taxa de crescimento) ocorre em duas etapas: a competição pelo recurso e sua posterior conversão em energia. Como temos uma população homogênea composta só por um tipo de indivíduo e, como sabemos, S é a quantidade de recursos disponíveis para a população em cada passo de tempo, a quantidade de recursos que corresponde a cada indivíduo é simplesmente $S/n(t)$. Dito isto, da equação (3.5d), a taxa de crescimento é igual a

$$g(n(t), S) = a_D \left[1 - \exp\left(-\alpha_D^{ATP} S/n(t)\right) \right],$$

onde $a_D = A_D^{ATP} / E_{max}$. Aqui se faz necessária uma mudança de escala do parâmetro a_D , já que os indivíduos só replicam-se se sua energia interna supera o limite de energia máxima permitida, E_{max} . Inserindo a expressão anterior na equação (3.9), obtemos a equação que vai descrever a evolução, no tempo, da nossa população,

$$n(t + 1) = n(t) + a_D \left[1 - \exp\left(-\frac{\alpha_D^{ATP}}{n(t)}\right) \right] n(t) - \nu n(t). \quad (3.10)$$

Determinar o equilíbrio do sistema é um dos passos fundamentais na análise da dinâmica do modelo. Segundo a definição de equilíbrio, o sistema atinge este es-

tado quando a população permanece invariável ao longo do tempo, assim, $n(t+1) = n(t) = \hat{n}$. Com esta condição, ao resolver a equação encontramos que o sistema tem duas soluções,

$$\hat{n} = 0 \quad \wedge \quad \hat{n} = -\alpha_D^{ATP} S / \ln(1 - \nu/a_D).$$

Notar aqui que a segunda solução só é válida impondo a restrição $\nu < a_D$.

3.4.1.2 Análise de estabilidade do modelo

Uma vez que obtivemos as soluções da equação que descreve a dinâmica do nosso sistema no estado de equilíbrio, o próximo passo fundamental é analisar a estabilidade destas soluções. Conhecer a estabilidade destes valores é sumamente útil, já que os pontos estáveis são, eventualmente, os estados onde a variável de interesse irá flutuar em torno, em nossas simulações.

Para analisar a estabilidade local das soluções descritas acima, escrevemos a equação da dinâmica do nosso modelo discreto no tempo como sendo $n(t+1) = f(n(t))$; e, da análise matemática da estabilidade se infere que perto do equilíbrio, $n = \hat{n}$, o comportamento dinâmico do sistema depende do valor da magnitude $\lambda = \left(\frac{df}{dn}\right)_{n=\hat{n}}$. λ aqui é o jacobiano para nosso sistema de uma única variável. Notar, também, que a derivada de $f(n(t))$ com respeito a n deve ser avaliada nos pontos de equilíbrio. Com isto, se

- i) $|\lambda| < 1$, o equilíbrio é dito estável. Esta condição garante que qualquer pequena perturbação que tire o sistema do equilíbrio será amortecida, levando-o de volta ao mesmo equilíbrio.
- ii) $|\lambda| > 1$, o equilíbrio é dito instável. Dentro deste intervalo de λ qualquer alteração leva o sistema para longe do ponto de equilíbrio em consideração.

Tendo isto, avaliamos a derivada de $f(n(t))$ com respeito a n nos pontos de equilíbrio $\hat{n} = 0$ e $\hat{n} = -\alpha_D^{ATP} S / \ln(1 - \nu/a_D)$. Para o primeiro equilíbrio, avaliando λ em $\hat{n} = 0$ se tem:

$$\lambda = \left.\frac{df}{dn}\right|_{\hat{n}=0} = 1 - \nu + a_D,$$

obtendo isto, da condição (i) se tem que a solução é estável quando $\nu > a_D$, isto é,

$\nu E_{\max} > A_D^{ATP}$. Por outro lado, o segundo equilíbrio, $\hat{n} = -\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\ln(1-\nu/a_D)}$, proporciona:

$$\lambda = \left. \frac{df}{dn} \right|_{\hat{n} = -\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\ln(1-\nu/a_D)}} = 1 + a_D(1 - \nu/a_D) \ln(1 - \nu/a_D).$$

Já que $\nu < a_D$ no intervalo de validade da solução, o logaritmo é sempre negativo, portanto, finalmente, temos $|\lambda| < 1$. Daqui, vemos que se cumpre a condição (i). Por conseguinte, a segunda solução é sempre estável no intervalo onde esta condição é válida.

3.4.2 Análise evolucionária invasiva

3.4.2.1 Invasão de um indivíduo da estirpe eficiente

Na seção anterior construímos a equação de tempo discreto que descreve a dinâmica evolucionária de uma população homogênea composta somente por organismos tipo D. A partir da análise de equilíbrio e estabilidade encontramos as soluções da equação e avaliamos a estabilidade no estado estacionário. Nesta seção, vamos um passo mais além nos nossos cálculos analíticos, com a finalidade de verificar as condições nas quais uma população composta por indivíduos que administram mal os recursos (estirpe ineficiente) pode ser invadida por um só indivíduo mutante que utiliza os recursos eficientemente (estirpe eficiente). Como mencionamos anteriormente, compararemos estes resultados analíticos com os obtidos pelas simulações. Nas simulações realizadas, o sistema inicializa com uma população isogênica de indivíduos tipo D. Por isogênica queremos dizer que todos os indivíduos são geneticamente idênticos. Depois que a população atinge o estado estacionário, um único indivíduo tipo C é introduzido no sistema, e a partir daí se faz o acompanhamento da dinâmica da população de cooperadores. De forma similar ao feito na seção anterior e tendo em conta que agora se tem dois tipos de organismos, indicamos aqui que o número de indivíduos das estirpes D e C ao longo do tempo, n_D e n_C , evoluem de acordo com

$$n_D(t+1) = n_D(t) \left\{ 1 + a_D \left[1 - e^{-\alpha_D^{ATP} \frac{J_D^S S}{J_D^{n_D} + J_C^{n_C}}} \right] - \nu \right\}, \quad (3.11)$$

$$n_C(t+1) = n_C(t) \left\{ 1 + a_C \left[1 - e^{-\alpha_C^{ATP} \frac{J_C^S S}{J_D^{n_D} + J_C^{n_C}}} \right] - \nu \right\}, \quad (3.12)$$

da mesma forma como se fez com a_D , redimensionamos agora a_c na equação (3.12), onde temos $a_C = A_C^{ATP}/E_{max}$. Pelo fato de estarmos considerando agora a interação entre dois tipos distintos de organismos, é importante apontar que a quantidade de recursos capturada por indivíduo já não é mais $S/n(t)$; agora, a repartição de recursos obedece à dinâmica discutida na seção 3.1, onde a quantidade de recursos assinados se estabelece a partir do mecanismo de competição expressado pelas equações (3.2) e (3.3). A dinâmica está sujeita à uma taxa de crescimento, que é dependente das frequências dos tipos de indivíduos. É comum se referir na literatura a seleção dependente da frequência como um problema em teoria de jogos evolucionários. Aqui o problema é mais complexo, pois não temos uma matriz payoff, já que não há um jogo linear. Tendo em conta a similitude entre as equações, elas vão ter soluções parecidas no estado estacionário. Notamos que $\hat{n}_C = 0$ e $\hat{n}_D = 0$ são possíveis soluções das equações (3.11) e (3.12) necessariamente. Fazendo $n_C = 0$ na equação (3.11) obtemos a equação (3.10) onde n é agora n_D e cujas soluções no equilíbrio já conhecemos; e reescrevendo temos:

$$\hat{n}_C = 0 \quad \wedge \quad \hat{n}_D = -\alpha_D^{ATP} S / \ln(1 - \nu/a_D)$$

como possível solução.

Do mesmo modo, fazendo $n_D = 0$ na equação (3.12) obtemos outra possível solução,

$$\hat{n}_D = 0 \quad \wedge \quad \hat{n}_C = -\alpha_C^{ATP} S / \ln(1 - \nu/a_C).$$

O ponto de equilíbrio

$$\hat{n}_D = -\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\ln(1 - \nu/a_D)} \quad \wedge \quad \hat{n}_C = 0. \quad (3.13)$$

corresponde ao equilíbrio onde a população residente de indivíduos desertores (estirpe D) se encontra no estado de equilíbrio diferente de zero antes que um indivíduo cooperador seja introduzido, como foi discutido na análise de equilíbrio em §3.4.1. O estudo deste ponto de equilíbrio do sistema, em particular, deve-se ao nosso interesse em estudar nesta seção o cenário de invasão de um indivíduo cooperador (estirpe C) em uma população composta, inicialmente, por indivíduos desertores. A introdução de um indivíduo da estirpe C dentro de uma população composta por organismos da estirpe D, que se encontra em estado estacionário, se interpreta como sendo a pequena perturbação a que é submetido o sistema para retirá-lo do equilíbrio. Como vimos em §3.2.1, o sistema é auto-organizado uma vez que o tamanho da população é determinado pelo influxo de recursos no sistema e pelas propriedades metabólicas do seus indivíduos. Como bem sabemos, um tipo de metabolismo menos eficiente implica que a acumulação de energia interna será mais lenta. Vale a pena mencionar aqui, que o fato de estarmos considerando o regime onde ν/a_D é pequeno, e tomando este limite dentro da equação (3.13), vemos que a disponibilidade *per capita* S/n é proporcional a ν/a_D e, portanto, muito pequena. Este fato é sempre observado nas nossas simulações.

Agora analisaremos as condições de estabilidade deste equilíbrio sob a invasão de uma pequena quantidade de indivíduos da estirpe C. A estabilidade local das soluções no ponto de equilíbrio em um modelo discreto de múltiplas variáveis é determinado pelos autovalores da matriz jacobiana do sistema. Se os valores absolutos dos autovalores são menores que um, a nossa solução é estável. Se escrevermos as equações (3.11) e (3.12) de nosso modelo de duas variáveis como sendo $n_D(t+1) = f_D(n_D, n_C)$ e $n_C(t+1) = f_C(n_D, n_C)$, a matriz jacobiana se define como:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_D}{\partial n_D} & \frac{\partial f_D}{\partial n_C} \\ \frac{\partial f_C}{\partial n_D} & \frac{\partial f_C}{\partial n_C} \end{pmatrix}.$$

Os elementos desta matriz devem ser avaliados no ponto de equilíbrio de interesse, ou seja, quando $\hat{n}_C = 0$ e $\hat{n}_D = -\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\ln(1-\nu/a_D)}$. Efetuando as derivadas e avaliando-as no ponto de equilíbrio, obtemos os elementos da matriz. Assim,

$$J = \begin{pmatrix} 1 + a_D(1 - \nu/a_D) \ln(1 - \nu/a_D) & \frac{a_D}{\epsilon}(1 - \nu/a_D) \ln(1 - \nu/a_D) \\ 0 & 1 - \nu + a_C \left[1 - (1 - \nu/a_D)^{\frac{1}{\Delta_{ATP}\epsilon}} \right] \end{pmatrix},$$

onde $\Delta_{ATP} = \frac{\alpha_D^{ATP}}{\alpha_C^{ATP}}$ e $\epsilon = \frac{A_D}{A_C}$. Vemos que a matriz acima é diagonal superior, o que significa que os autovalores do jacobiano são simplesmente os coeficientes da diagonal. Visto que no referido equilíbrio que se a condição $\nu < a_D$ é satisfeita, o elemento J_{11} é sempre menor que um e positivo independentemente dos valores de ν e a_D . Daqui, a estabilidade da solução é unicamente determinada pelo elemento J_{22} da matriz.

Com isto, de particular interesse para a análise de nossos resultados é determinar a relação que delimita a região de parâmetros no qual um indivíduo da estratégia eficiente pode invadir a população composta apenas por indivíduos da estirpe ineficiente. Com a condição $|J_{22}| < 1$, a solução será estável, o que quer dizer que uma pequena perturbação exercida no sistema introduzindo um indivíduo cooperador será amortecida levando o sistema de volta ao equilíbrio, isto é, o indivíduo da estirpe C não invadirá a população com apenas indivíduos tipo D. Mas quando $|J_{22}| > 1$ a solução será instável e a introdução do indivíduo cooperador tira o sistema (composto só por indivíduos tipo D) do equilíbrio, isto é, o indivíduo cooperador pode invadir a população de desertores. Dito isto, a relação é determinada, especificamente, no ponto limite onde o equilíbrio se converte em instável, isto acontece quando $J_{22} = 1$. Desta igualdade obtemos uma relação entre os parâmetros Γ_{ATP} e Δ_{ATP} , $\Gamma_{ATP} = [1 - (1 - \nu/a_D)^{1/\Delta_{ATP}\epsilon}]/(\nu/a_D)$, onde $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP}/\alpha_C^{ATP}$ e $\epsilon = A_D/A_C$, como foram definidos previamente. Escrevemos esta equação em função de a_C conhecendo a relação $a_D = a_C\Gamma_{ATP}$. Assim, a equação anterior torna-se:

$$\Gamma_{ATP} = \frac{\nu a_C}{1 - (1 - \nu a_C)^{\Delta_{ATP}\epsilon}}, \quad (3.14)$$

Como se mostrará mais na frente, usaremos esta expressão para compará-la com os resultados de simulação e de lá determinar a isóclina correspondendo à probabilidade de fixação igual a um, $P_{fix} = 1$ (probabilidade relativa). Se faz isto tendo

em vista que $P_{fix} = 1$ delimita as regiões onde a estratégia cooperativa será selecionada daquela no qual ela é contra-selecionada. Portanto, da análise anterior concluímos que acima da curva (3.14) o ponto de equilíbrio (3.13) é estável contra a invasão; enquanto que no espaço de parâmetros abaixo da curva um indivíduo da estirpe C pode ter sucesso em invadir uma população de indivíduos da estirpe D em equilíbrio. O fato que um indivíduo tipo C pode invadir uma população de indivíduos tipo D, não quer dizer que isto ocorra de forma determinística.

3.4.2.2 Invasão de um indivíduo da estirpe ineficiente

Aqui analisamos a situação oposta, onde um indivíduo tipo D pode invadir uma população, em equilíbrio, de indivíduos tipo C. Os cálculos a seguir são simples de realizar, já que são similares aos da subseção anterior. Uma vez que a nossa população inicial é composta unicamente por indivíduos da estirpe C, o tamanho desta população, no equilíbrio, é dada por $\hat{n}_C = -\alpha_C^{ATP} S / \ln(1 - \nu/a_C)$, onde $a_D = A_C^{ATP} / E_{max}$. O equilíbrio do sistema antes que o indivíduo tipo D seja introduzido é:

$$\hat{n}_C = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln(1 - \nu/a_C)}. \quad (3.15)$$

Feito isto, realizamos agora o mesmo procedimento da subseção anterior e analisamos a estabilidade do equilíbrio a partir dos elementos da matriz jacobiana, a qual agora torna-se igual a

$$J = \begin{pmatrix} 1 - \nu + a_D [1 - (1 - \nu/a_C)^{\Delta_{ATP}\epsilon}] & 0 \\ a_C(1 - \nu/a_C) \ln(1 - \nu/a_C)\epsilon & 1 + (a_C - \nu) \ln(1 - \nu/a_C) \end{pmatrix}.$$

Neste caso, a resistência dos cooperadores à invasão dos desertores é determinada pelo elemento J_{11} da matriz. Como fizemos anteriormente, a relação $J_{11} = 1$ nos fornece uma relação entre Γ_{ATP} e Δ_{ATP}

$$\Gamma_{ATP} = \frac{\nu/a_C}{1 - (1 - \nu/a_C)^{\Delta_{ATP}\epsilon}}. \quad (3.16)$$

Novamente delimitando as regiões de estabilidade e não-estabilidade. Vemos que esta equação é exatamente a mesma que encontramos anteriormente para o caso da invasão de indivíduo da estirpe C, equação (3.14). Não obstante, agora, a solução (3.15) é estável sob a curva. Dos resultados da nossa análise concluímos que a região de parâmetros Γ_{ATP} versus Δ_{ATP} , onde uma população de indivíduos altruístas da estirpe C é evolutivamente estável contra a invasão de indivíduos egoístas da estirpe D, coincide com a região na qual esta pode, enquanto rara, invadir uma população isogênica de indivíduos tipo D.

3.4.2.3 Coexistência

O sistema de equações (3.11) e (3.12) também admite uma solução onde os dois tipos de indivíduos, cooperadores e desertores, coexistem. Isto é, o caso em que $n_C \neq 0$ e $n_D \neq 0$. Ao reorganizarmos o conjunto de equações, lembrando que no equilíbrio $n_{C,D}(t+1) = n_{C,D}(t) = \hat{n}_{C,D}$, verificamos que a solução de coexistência obedece ao seguinte sistema:

$$\hat{n}_D \epsilon + \hat{n}_C = -\frac{\alpha_D^{ATP} S \epsilon}{\ln(1 - \nu/a_D)}, \quad (3.17)$$

$$\hat{n}_D \epsilon + \hat{n}_C = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln(1 - \nu/a_C)}, \quad (3.18)$$

daqui vemos que existe uma indeterminação; e, dividindo as equações, encontramos que a solução de coexistência unicamente existe quando:

$$\Delta_{ATP} = \frac{1}{\epsilon} \frac{\ln(1 - \nu/a_D)}{\ln(1 - \nu/a_C)}. \quad (3.19)$$

Efetivamente, a equação (3.17) descreve uma família de soluções. Certamente – usando a condição (3.19) e $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP} / \alpha_C^{ATP}$ na equação (3.18) – encontramos que os intervalos de valores nos quais \hat{n}_D e \hat{n}_C têm significado físico são $\hat{n}_C \in [0, \xi]$ e $\hat{n}_D \in [0, \xi]$, onde $\xi = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln(1 - \nu/a_C)}$ com a restrição que $\hat{n}_D \epsilon + \hat{n}_C = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln(1 - \nu/a_C)}$. Note que quando $\hat{n}_C = 0$ recuperamos a solução $\hat{n}_D = -\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\ln(1 - \nu/a_D)}$, enquanto que se $\hat{n}_D = 0$ recuperamos a solução $\hat{n}_C = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln(1 - \nu/a_C)}$, ambos casos estudados na seção anterior. Tendo isto, determinamos o jacobiano do sistema no equilíbrio e calculamos os correspondentes autovalores para verificar se a solução de coexistência é

estável ou não. Com a ajuda do *Mathematica* realizamos computação numérica para diferentes grupos de parâmetros variando todo o intervalo de valores aceitáveis de \hat{n}_D (já que \hat{n}_C pode escrever-se em função de \hat{n}_D). Como esperado nesta situação, um dos autovalores é igual a um, o que significa que qualquer perturbação na mesma direção que a linha conduz o sistema para novos valores de (\hat{n}_D, \hat{n}_C) . Esta situação é nomeada estabilidade marginal como encontrado em um modelo presa-predador simples estudado por Lotka e Volterra (Parker & Kamenev 2010). Daqui portanto, a estabilidade da família de soluções deverá ser ditada pelo segundo autovalor. Para o grupo de valores dos parâmetros usados nas simulações o segundo autovalor é ligeiramente menor do que um, o que significa que qualquer perturbação é amortecida pelo sistema garantindo assim a estabilidade da família de soluções da equação (3.17). Entretanto, do ponto de vista prático, tal solução nunca será vista em uma simulação computacional dado que os pontos extremos da família correspondem à extinção de um dos tipos.

3.4.3 Resultados das simulações

Nesta seção, apresentamos os resultados da análise evolucionária invasiva obtidos das simulações computacionais do modelo proposto e descrito no início deste capítulo. Encontramos o tamanho estacionário da população de indivíduos tipo D em um espaço de parâmetros que cobre as regiões com significado físico, considerando populações homogêneas e estruturadas. Depois de introduzir um indivíduo mutante, tipo C, medimos a probabilidade de fixação relativa (probabilidade de fixação dividida pela probabilidade de fixação do neutro, $1/N_{st}$).

3.4.3.1 Tamanho da população da estirpe D em equilíbrio

Como foi dito anteriormente, é importante conhecer o tamanho da população da estirpe D em equilíbrio antes da introdução do indivíduo da estirpe C, uma vez que esta medida determina a magnitude da estocasticidade na população. Aqui, mediante a exibição de mapas de calor, mostramos a dependência do tamanho estacionário da população de indivíduos desertores, N_{st} , com o grupo de parâmetros envolvidos no problema. Um dos fatores que determina o tamanho da população

é o influxo de recursos dentro do sistema. Como é esperado, foi observada uma relação linear entre estas duas quantidades. Não existe a mesma relação de linearidade quando se estuda a dependência do tamanho da população com os outros parâmetros.

Nas duas primeiras imagens da Figura 3.3, os resultados das simulações mostram o tamanho da população em termos das razões $\Gamma_{ATP} = A_D^{ATP}/A_C^{ATP}$ e $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP}/\alpha_C^{ATP}$, para uma população estruturada (a) e para uma população homogênea (b). Os valores das quantidades Γ_{ATP} e Δ_{ATP} variando-se os parâmetros do numerador e mantendo os denominadores fixos, $A_C^{ATP} = 2.0$ e $\alpha_C^{ATP} = 0.5$. Como podemos ver, o intervalo da razão $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP}/\alpha_C^{ATP}$ exibido para populações homogêneas é muito menor do que o intervalo considerando uma população estruturada. Na verdade, fora deste intervalo, a população já cai em um regime onde a estratégia da estirpe eficiente é contra-selecionada como pode ser visto na Figura 3.4, e por esta razão não nos fornece nenhuma informação útil. Na Figura 3.3(c) apresentamos a solução de equilíbrio, $\hat{n}_D = -\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\ln(1-\nu E_{max}/A_D^{ATP})}$, encontrada a partir da descrição analítica do nosso modelo de tempo discreto para uma população homogênea composta unicamente por indivíduos desertores (ver §3.4.1). A região cinza denota a extinção da população onde a solução de equilíbrio indicada acima torna-se instável, enquanto que a solução $\hat{n} = 0$ torna-se estável, o que ocorre quando $\nu > a_D$. Os gráficos evidenciam uma correlação muito boa entre as previsões teóricas e as simulações. A região cinza para os resultados de simulações ocupa maior área quando comparada com as previsões teóricas, o que deve-se aos efeitos estocásticos que regem o processo, que não são capturados pelo modelo de tempo discreto. Na Figura 3.3(c), o tamanho da população é muito pequeno na região correspondente à extinção observada na simulação, em torno de cinco ou menos indivíduos, sendo propensa a flutuações estocásticas severas.

Ao considerar populações estruturadas, figura 3.3(a), podemos ver que o tamanho da população estacionária de uma população composta unicamente por indivíduos da estirpe desertora, N_{st} , pode variar de menos de 100 indivíduos, para valores pequenos de Γ_{ATP} e Δ_{ATP} , até cerca de 3000 indivíduos, para valores grandes de Γ_{ATP} e Δ_{ATP} . Podemos dizer, também, que esta grande variação explica a necessi-

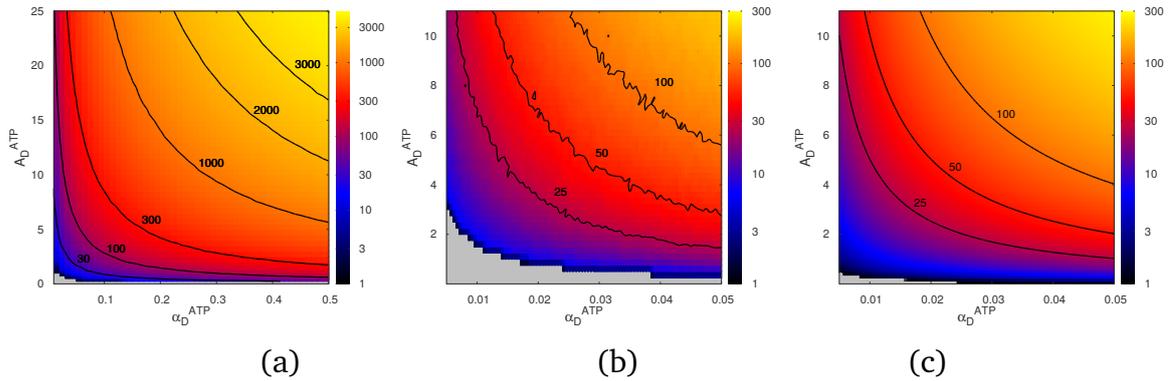


Figura 3.3: População estacionária de desertores. Representação gráfica, mediante mapas de calor, do tamanho da população de desertores, logo antes da introdução de um único indivíduo cooperador, em função dos parâmetros A_D^{ATP} e α_D^{ATP} . (a) Resultados da simulação computacional considerando uma população estruturada, (b) resultados da simulação considerando uma população homogênea e (c) predição teórica, $\hat{n}_D = -\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\ln(1 - \nu E_{max} / A_D^{ATP})}$. Os valores usados para os outros parâmetros são: taxa de influxo de recursos em cada passo de tempo, $S = 25$; taxa de extinção, $\nu = 0.01$; capacidade máxima de indivíduos nos grupos, $P_{max} = 10$; limite máximo de energia depois do qual um indivíduo se divide em dois células, $E_{max} = 10$; $A_D = 10$, $A_C^{ATP} = 2.0$ e $\alpha_C^{ATP} = 0.5$. Cada ponto nas figuras corresponde a 40 distintas populações e para cada população se realizaram 10,000 rodadas independentes. As linhas pretas denotam isoclinas, ao longo das quais o tamanho da população é uma constante (os valores se indicam na mesma figura). A região cinza representa a região onde a população de desertores não é sustentável e extingue-se (antes da introdução do cooperador)

dade de usar aqui a medida relativa para probabilidade de fixação, uma vez que a força da deriva, $1/N_{st}$, é variável sob a mudança dos valores dos parâmetros.

3.4.3.2 Probabilidade de fixação relativa de um único indivíduo da estirpe cooperadora

Uma vez que obtivemos, tanto em uma população estruturada como em uma população homogênea, o tamanho da população estacionária composta por indivíduos desertores para um espaço de parâmetros com significado físico, o passo seguinte é substituir, aleatoriamente, um destes indivíduos residentes por um indivíduo cooperador. A partir daqui, como foi visto em §3.2, acompanhamos a evolução do sistema composto, agora sim, por duas estratégias metabólicas diferentes. Como se trata de uma população finita, e sem mutações recorrentes, o estado evoluirá para a fixação ou extinção da população tipo C.

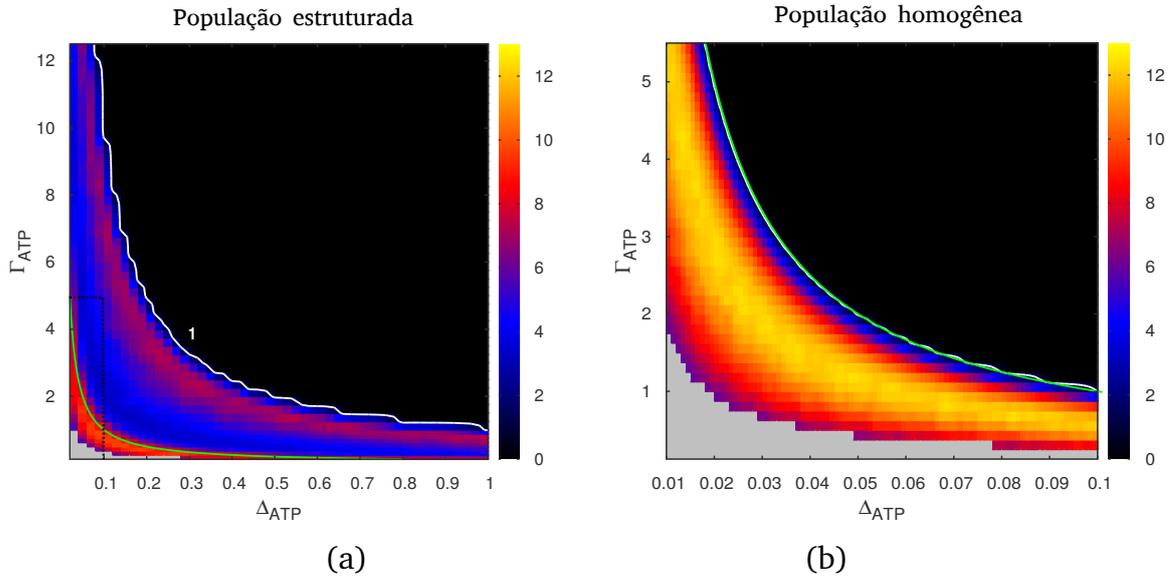


Figura 3.4: Probabilidade de fixação relativa. Nos painéis se mostra a probabilidade de fixação relativa em termos das razões $\Gamma_{ATP} = A_D^{ATP}/A_C^{ATP}$ e $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP}/\alpha_C^{ATP}$ para: (a) populações estruturadas e (b) populações homogêneas. A linha branca representa a isóclina onde a probabilidade de fixação do cooperador é a mesma que a probabilidade de fixação sob seleção neutra, $P_{fix} = 1$. Acima da isóclina a estratégia cooperadora é contra-selecionada (região escura), enquanto que abaixo da linha a estratégia é selecionada. A linha verde corresponde à linha que delimita o regime de dilema social, obtida fazendo $r = 1$ na equação (3.8). Esta linha se sobrepõe com as linhas dadas pelas equações (3.14) e (3.16). A região cinza denota a região onde a população de desertores não é sustentável, $N_{st} = 0$ (extinção). O retângulo tracejado em (a) representa a região onde o mapa de calor para uma população homogênea é considerado (figura (b)). Os outros valores dos parâmetros são: quantidade de recursos, $S = 25$; taxa de morte, $\nu = 0.01$; capacidade máxima de indivíduos por grupo, $P_{max} = 10$; máxima energia interna depois da qual um indivíduo sofre fissão binária, $E_{max} = 10$ e $A_D = 10$. Os dados correspondem a 40 distintas populações. Para cada população se realizaram 10,000 simulações independentes.

Na Figura 3.4 exibimos os mapas de calor (heat maps), onde se observa a dependência da probabilidade de fixação relativa com as razões $\Gamma_{ATP} = A_D^{ATP}/A_C^{ATP}$ e $\Delta_{ATP} = \alpha_D^{ATP}/\alpha_C^{ATP}$, considerando tanto populações estruturadas como homogêneas. A razão $\epsilon = A_D/A_C$, definida a partir das taxas de consumo de recursos, J_D^S e J_C^S , é fixada em 10. Este é um valor típico medido experimentalmente em populações de *Saccharomyces cerevisiae* (Otterstedt et al. 2004). Como discutido em §3.2, a estratégia metabólica altruísta é selecionada nas regiões onde $P_{fix} > 1$ e contra-selecionada quando $P_{fix} < 1$. Portanto, podemos identificar a grosso modo a região (colorida) onde a estratégia eficiente C tem mais chance de se fixar, isto é, dominar a população, levando à extinção de indivíduos tipo D. Comparando estes mapas

vemos que a região do espaço de parâmetros onde a estratégia da estirpe eficiente é selecionada é muito maior para uma população estruturada do que para uma população homogênea. Note que para uma população estruturada, mesmo quando a razão Δ_{ATP} se aproxima a 1, o que significa que a eficiência das duas estirpes são quase equivalentes, a estratégia tipo C pode invadir a população de indivíduos tipo D. Em geral, o domínio no qual a estirpe eficiente é favorecida em uma população homogênea é consideravelmente menor em comparação a uma população estruturada. Por exemplo, da Figura 3.4(b), já ao redor de $\Delta_{ATP} = 0.1$ é improvável que a estirpe eficiente invada e, por consequência, se fixe na população.

As curvas correspondentes às relações encontradas a partir da análise evolucionária invasiva, tanto para a invasão de cooperadores como desertores (equações (3.14) e (3.16)), são representadas pela linha verde nas figuras 3.4(a,b). Dos resultados desta análise concluímos que a região sob esta linha verde retrata o domínio no qual um indivíduo da estirpe C pode invadir e substituir a população total composta unicamente por indivíduos da estirpe D. Claro que aqui temos que ter em conta que o desenlace da dinâmica não é determinístico, mas o resultado evidencia uma vantagem seletiva para a estirpe cooperadora. A linha branca denota probabilidade de fixação relativa igual a 1, ou seja, é a isóclina $P_{fix} = 1$. De acordo com §3.3, sabemos que o início do dilema social corresponde a situação no qual os indivíduos cooperadores e desertores têm a mesma vantagem seletiva, ou seja, quando fazemos $r = 1$ na equação (3.8), assim:

$$1 = \Gamma_{ATP} \frac{1 - e^{-\alpha_D^{ATP} S_D}}{1 - e^{-\alpha_C^{ATP} S_C}}, \quad (3.20)$$

e substituindo aqui as expressões para $S_{C,D}$ das equações (3.6) e (3.7) temos

$$1 = \Gamma_{ATP} \frac{1 - e^{-\alpha_D^{ATP} \frac{J_D}{J_D+J_C} S^*}}{1 - e^{-\alpha_C^{ATP} \frac{J_C}{J_D+J_C} S^*}}. \quad (3.21)$$

Fazendo uma aproximação de primeira ordem para a função exponencial (o expoente é pequeno já que estamos considerando o caso em que o sistema evoluiu para uma situação onde S^* é pequeno), deduzimos a expressão que representa a linha que delimita a região de existência e não existência de dilema social,

$$\Gamma_{ATP}\Delta_{ATP}\epsilon = 1. \quad (3.22)$$

Em populações homogêneas, Figura 3.4(b), esta linha se sobrepõe com a linha verde definida nas equações (3.14) e (3.16), e portanto não é visível na figura. Certamente, no limite S/N pequeno, o qual sempre se estabelece quando ν/a_D é também pequeno (ver equação (3.13)), as duas curvas são essencialmente as mesmas e tornam-se $\Gamma_{ATP} = 1/\Delta_{ATP}\epsilon$.

Esta observação nos leva a concluir que em populações homogêneas a estirpe eficiente é um intruso efetivo unicamente no domínio onde não existe o dilema social. Notar também que a linha que delimita o dilema social torna-se independente de S no limite S/N pequeno. Por outro lado, em populações estruturadas, onde a estirpe eficiente tem vantagem seletiva em um maior domínio do espaço de parâmetros, esta vantagem é estabelecida muito além da linha que delimita o regime de dilema social. Também vemos que a isóclina $P_{fix} = 1$ é consideravelmente deslocada à direita. A região entre a linha de dilema social (linha verde) e a isóclina $P_{fix} = 1$ é pois a região que de fato nos interessa, pelo fato de que esta demonstra todo o benefício trazido pela estruturação das populações.

Do mapa de calor, é importante notar que existe uma relação não direta entre as razões Δ_{ATP} e Γ_{ATP} . Fixando Γ_{ATP} e variando-se Δ_{ATP} , vemos que a probabilidade de fixação relativa aproxima-se de uma função de dois picos, sendo, como vemos na Figura 3.5, maximizada para valores baixos e intermédios de Δ_{ATP} para populações estruturadas. Em cada um dos painéis da Figura 3.5 as simulações foram realizadas mantendo-se Γ_{ATP} constante ($\Gamma_{ATP} = 1.5, 2.5$), enquanto que variamos Δ_{ATP} . Já as populações homogêneas (triângulos azuis) mostram um cenário suave e a probabilidade de fixação relativa é agora uma função de pico único. O ponto no qual a probabilidade de fixação relativa é maximizada depende do valor de Γ_{ATP} , sendo deslocada para valores maiores de Δ_{ATP} quando Γ_{ATP} decresce. Em populações homogêneas a vantagem seletiva da estirpe C sobre a estirpe D é confinada à região onde não existe dilema, região sob a linha verde na Figura 3.4(b).

No caso de populações estruturadas, Figura 3.4(a), podemos ver três regiões distintas no intervalo de Δ_{ATP} : a região no qual onde não existe dilema (sob a linha verde), uma segunda região onde existe dilema e a estirpe C tem vantagem

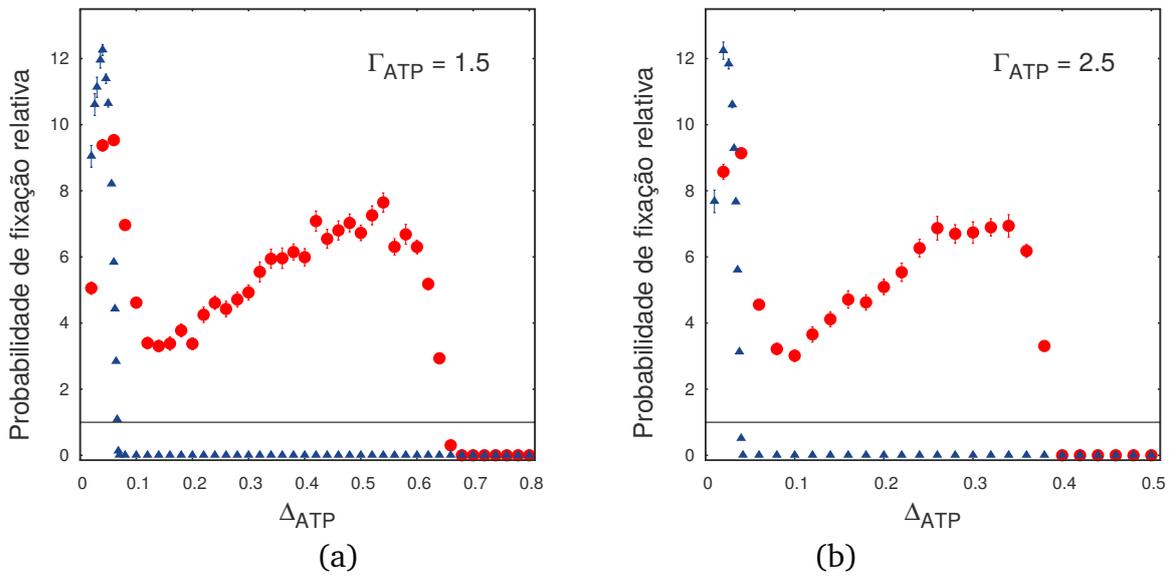


Figura 3.5: Probabilidade de fixação relativa em termos de Δ_{ATP} para valores fixos de Γ_{ATP} . As figuras mostram os resultados das simulações para populações homogêneas (triângulos azuis) e populações estruturadas (pontos vermelhos). Os pontos correspondem a 40 distintas populações. Para cada população se realizaram 100 000 rodadas independentes. A linha preta horizontal denota probabilidade de fixação relativa igual a 1. Os valores dos parâmetros são: $S = 25$, $\nu = 0.01$, $P_{max} = 10$, $E_{max} = 10$, $A_D = 10$ e $A_C = 1$.

seletiva (entre a linha verde e branca), e uma terceira região onde o dilema ainda permanece, mas a estirpe C já não é mais capaz de persistir (acima da linha branca). Como podemos observar nas Figuras 3.5, para o caso de populações homogêneas, existe um pico para valores pequenos de Δ_{ATP} , mas agora, para o caso de populações estruturadas, existe um segundo pico que se encontra no intervalo de valores intermediários de Δ_{ATP} . O primeiro pico, para ambos os casos, é facilmente explicado já que este se encontra na região de não existência do dilema social e, como sabemos, neste regime a estirpe eficiente C tem sempre vantagem sobre a estirpe ineficiente D. Nesta região, a razão r , como temos definido em (3.8), é menor que 1; e como já vimos esta desigualdade se traduz em uma vantagem para o indivíduo cooperador.

O segundo pico é mais difícil de analisar, já que aqui temos o acoplamento de dois fatores importantes na evolução do sistema, a dinâmica de formação de grupo e a dinâmica dentro do grupo. À primeira vista, para valores intermediários de Δ_{ATP} , parece ser contraintuitivo que a probabilidade de fixação relativa aumente com as eficiências dos indivíduos desertores. Para explicar este resultado, pre-

cisamos ter em conta o fato de como a competição local por recursos e a expansão do grupo são afetados. Por um lado, um indivíduo desertor mais eficiente (maior Δ_{ATP}) conduz a um incremento da força da competição local por recursos como experimentado por um indivíduo cooperador. Por outro lado, de fato permite uma expansão mais rápida do grupo que contem o indivíduo cooperador. Portanto, isto favorece uma divisão mais rápida do grupo e, conseqüentemente, a difusão da estirpe tipo C. Assim, podemos dizer que a vantagem do indivíduo cooperador vem da interação destes dois mecanismos que têm efeitos antagônicos. Para valores muito grandes de Δ_{ATP} , a competição local como a que experimenta a estirpe eficiente é muito forte, de tal maneira este organismo não poderá se reproduzir dentro do grupo, e esta supera a vantagem provocada pela expansão de grupo.

Para estimar como a estocasticidade afeta a dinâmica da população, estudamos, agora, como a probabilidade de fixação relativa muda com a capacidade máxima de indivíduos por grupo, P_{max} . Estudos anteriores argumentam que em um contexto de seleção multinível a probabilidade de invasão e a posterior fixação de um indivíduo cooperador aumentam, particularmente, para tamanhos pequenos do grupo (Nowak 2006b), evidenciando a importância da estocasticidade na dinâmica (Nowak et al. 2004). Um comportamento similar foi observado em um modelo baseado em interação por pares dentro de um contexto de seleção multinível (Ferreira & Campos 2013).

O mapa de calor da Figura 3.6(a) exhibe a probabilidade de fixação relativa para diferentes valores de P_{max} e diferentes valores de Δ_{ATP} . A zona colorida na parte inferior do gráfico evidencia que a estirpe eficiente C é significativamente favorecida quando consideramos pequenos grupos. Para tamanhos extremadamente pequenos, como $P_{max} = 5$, a probabilidade de fixação relativa varia enormemente com a razão Δ_{ATP} , sendo maximizada para valores intermédios. Nestes grupos pequenos, a probabilidade de fixação relativa pode ser até 60 vezes maior que a probabilidade de fixação relativa de uma estirpe neutra. Isto acontece já que em grupos pequenos o processo de amostragem na divisão de grupos possibilita uma chance razoável de formação de grupos uniformes (formados unicamente por indivíduos cooperadores). Uma vez que um grupo uniforme é criado, os indivíduos cooperadores estarão livres da exploração dos indivíduos desertores, e assim o grupo

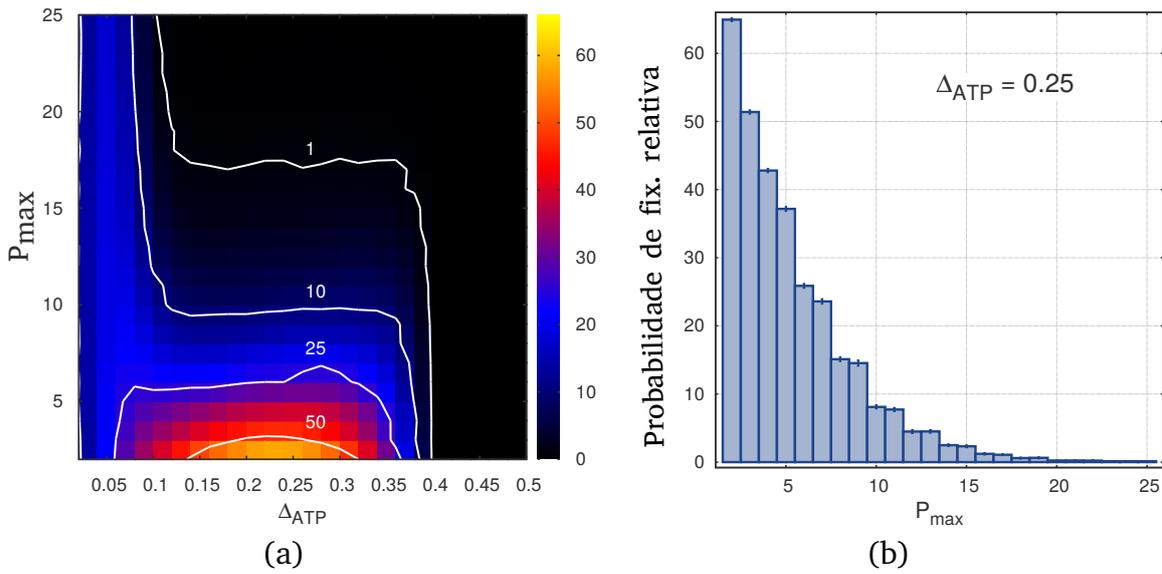


Figura 3.6: Magnitude da estocasticidade. (a) Probabilidade de fixação relativa em termos da capacidade máxima de indivíduos por grupo P_{max} e da razão Δ_{ATP} . O painel (b) representa como a probabilidade de fixação relativa muda com P_{max} dado um Δ_{ATP} . As linhas brancas correspondem a isóclinas. Os valores dos parâmetros são: $S = 25$, $\nu = 0.01$, $E_{max} = 10$, $A_D = 5$ e $\Gamma_{ATP} = 2.5$. Cada ponto no gráfico corresponde 40 médias sobre populações distintas, e onde se realizaram 100,000 medidas independentes para cada população.

goza de uma grande chance de se fixar. Para grandes valores de P_{max} , em vez de uma mudança pronunciada com Δ_{ATP} , a probabilidade é aproximadamente constante em um amplo intervalo de Δ_{ATP} , como se infere das isóclinas. De particular interesse é a isóclina que delimita o início da fase na qual a estirpe eficiente é favorecida. Da isóclina $P_{fix} = 1$, podemos deduzir que para Δ_{ATP} entre 0.1 e 0.4 há um valor crítico bem definido para a capacidade máxima de grupo, $P_{max,c} \simeq 17$, acima deste valor a estirpe eficiente torna-se contra-selecionada. Por uma questão de completeza, a Figura 3.6(b) mostra que a probabilidade de fixação relativa é uma função monótona decrescente bem comportada de P_{max} sob Δ_{ATP} fixo.

Na Figura 3.7, temos um mapa de calor para a probabilidade de fixação relativa em termos de Γ_{ATP} e A_D . Basicamente, queremos ver como a taxa de consumo de recursos dos indivíduos desertores, A_D , afeta o destino da estirpe eficiente. A taxa de consumo é naturalmente uma parte relevante no processo, já que a quantidade de energia acrescentada à energia interna dos indivíduos é limitada pela quantidade de recursos captados, os quais por sua vez também influenciam o rendimento de outros indivíduos devido à competição. Como podemos ver na figura, a estratégia

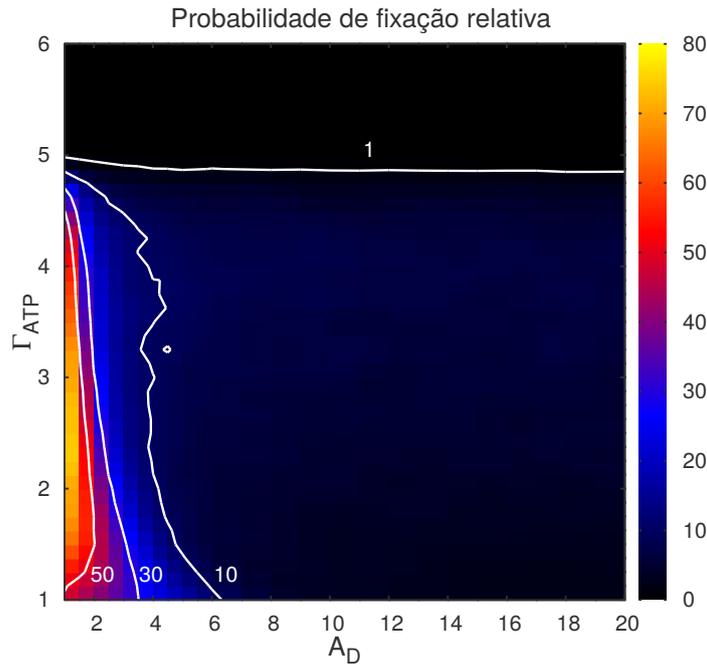


Figura 3.7: O efeito da taxa de consumo. Mapa de calor da probabilidade de fixação relativa em termos da razão Γ_{ATP} e da taxa de consumo dos indivíduos desertores. Os valores dos parâmetros são: $S = 25$, $\nu = 0.01$, $P_{max} = 10$, $E_{max} = 10$ e $\Delta_{ATP} = 0.2$. A linha branca corresponde a isóclinas. Os dados de cada ponto corresponde à medias tomadas em 10 populações populações, e onde para cada população 10,000 rodadas independentes foram realizadas.

egoísta tem um benefício disto quando as quantidades A_D e Γ_{ATP} são mantidas em valores altos. Na competição pelos recursos, um maior valor de A_D , para Γ_{ATP} , implica maior vantagem na captação de recursos e, subsequentemente, no processo de conversão de recursos em energia interna, onde a vantagem é determinada pela eficiência destes indivíduos. No topo da figura a isóclina $P_{fix} = 1$ delimita a região de onde a estirpe eficiente é selecionada da região onde é contra-selecionada. A curva é pouco dependente em A_D . Claramente, vemos que Γ_{ATP} tem um papel mais predominante no processo que A_D por si só. A partir de $A_D \simeq 5$, um aumento no valor de A_D não conduz a uma variação significativa da probabilidade de fixação relativa.

3.4.3.3 Migração entre grupos

Na seção anterior estudamos os efeitos da estocasticidade sobre a dinâmica populacional, para isto observamos como a probabilidade de fixação relativa é afetada

pela capacidade limite, P_{max} . Assim, concluímos que o aumento de P_{max} leva a um ambiente menos favorável para o desenvolvimento da estirpe eficiente. O aumento de P_{max} tem o papel de reduzir a “força” dos processos estocásticos.

Nesta parte consideramos um outro mecanismo presente em fenômenos ecológicos. Estudamos agora os efeitos da migração entre grupos na dinâmica total do sistema. A migração aqui também terá um papel semelhante a P_{max} , no sentido que a migração altera a magnitude de estocasticidade no sistema. Quando a migração se torna elevada é esperado que o sistema se comporte como uma população homogênea, e a estruturação tenha papel subliminar. Em nosso modelo, permitimos que em cada passo de tempo cada um dos indivíduos tenha uma probabilidade m de abandonar seu grupo original deslocando-se para outro grupo escolhido aleatoriamente dentro da população. Este fenômeno é conhecido em estudos ecológicos como o modelo de ilha de migração estocástica (Wright 1943). A ocorrência de migração no nosso sistema implica que o tamanho efetivo da população pode mudar e que para altas taxas de migração se espera que uma população estruturada tenha um comportamento similar a uma população homogênea, conforme dito anteriormente.

A Figura 3.8 mostra os efeitos da taxa de migração sobre a probabilidade de fixação relativa. Consideramos situações diferentes a partir do conhecimento prévio do sistema. Para a nossa análise consideramos diferentes valores da capacidade limite P_{max} e da razão Δ_{ATP} . Para $\Delta_{ATP} = 0.5$ (pontos azuis) verificamos que para altas taxas de migração a estratégia eficiente deixa de ser selecionada. Como mencionamos anteriormente, nesta fase a população estruturada passa a comportar-se de forma similar a uma população homogênea. Dito isto, dizemos que a estirpe C tem vantagem seletiva em populações estruturadas mas não em populações homogêneas. Para $\Delta_{ATP} = 0.04$ (pontos vermelhos) vemos que a taxa de migração não afeta praticamente a evolução do sistema, mantendo-se a probabilidade de fixação invariante; e a estratégia cooperadora é favorecida em ambos cenários.

Finalmente, a partir da análise dos gráficos para o caso em que $\Delta_{ATP} = 0.5$, podemos extrair informação importante sobre o papel desempenhado pela migração no processo. Inicialmente, para valores baixos da taxa de migração, o que implica que os grupos estão mais isolados, a probabilidade de fixação rela-

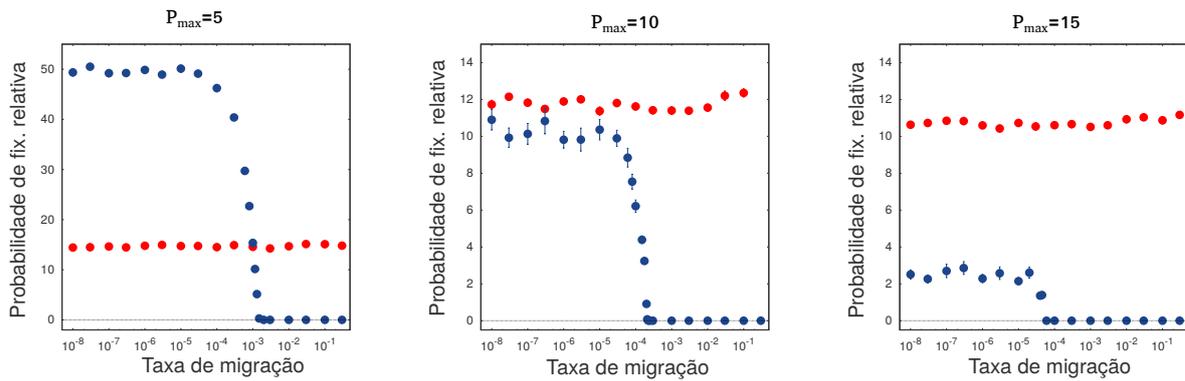


Figura 3.8: Efeitos da migração na probabilidade de fixação relativa. A probabilidade de fixação relativa é representada em função da taxa de migração m para três valores distintos da capacidade limite dos grupos P_{max} . Os valores dos parâmetros são: $S = 25$, $\nu = 0.01$, $E_{max} = 10$, $A_D = 10$, $A_C = 1.0$, $\Gamma_{ATP} = 1.5$, e $\Delta_{ATP} = 0.5$ (pontos azuis) e $\Delta_{ATP} = 0.04$ (pontos vermelhos).

tiva permanece aproximadamente constante sobre um amplo intervalo de taxas de migração. Logo, à medida que a taxa de migração aumenta, resultando em grupos menos isolados, esta probabilidade cai bruscamente para zero. Podemos ver também que o valor da probabilidade de fixação relativa antes da transição coincide com o valor da probabilidade de fixação relativa considerando população estruturada sem migração no nosso modelo (ver Figura 3.4); enquanto que depois da transição a situação se parece com uma população homogênea na qual um indivíduo eficiente nunca mais prospera. Para $\Delta_{ATP} = 0.04$, onde a estirpe eficiente é muito superior à ineficiente, corresponde a região de parâmetros onde não há dilema social.

3.4.4 Discussão final

Finalmente, neste capítulo, discutimos alguns aspectos do nosso estudo de dinâmica evolucionária de uma população composta por dois tipos de organismos, e submetidos a um conflito de escolha (tradeoff) entre taxa de consumo de recursos e eficiência em produção de energia interna. Estas duas estirpes, com vias metabólicas distintas, são submetidas a competição sob um cenário de limitação de recursos. Este problema tem sido longamente debatido dentro do contexto da evolução de cooperação, onde a estirpe que usa os recursos eficientemente é descrita como um cooperador, enquanto que a estirpe com alta taxa de consumo, e as custas da

degradação do seu próprio ambiente, é dita egoísta (Kreft & Bonhoeffer 2005, Pfeiffer et al. 2001). O tradeoff entre a taxa de consumo e eficiência ocorre devido à limitações biofísicas. Resultados experimentais mostram uma clara correlação negativa entre consumo de recursos e eficiência no processo de conversão (Kreft 2004, Meyer et al. 2015, Pfeiffer et al. 2001). A existência de tais tradeoffs em organismos heterotróficos, como bactérias e leveduras, e o fato de que a manipulação eficiente dos recursos apenas foi possível com o surgimento da via metabólica que faz uso de oxigênio, os assim chamados respiradores, motivou um grande número de estudos. Uma clara motivação é a questão relacionada com a transição de formas de vida unicelulares a multicelulares na história da evolução na terra (Aledo 2008, Pfeiffer & Bonhoeffer 2003). Multicelularidade pode, portanto, ser pensada como essa complexa maquinaria construída a partir da congregação de unidades menores (células).

Aqui propusemos um modelo explícito baseado em recursos no qual assumimos competição entre estratégias metabólicas. Estudamos as condições sob as quais um indivíduo da estirpe cooperadora com alta eficiência metabólica pode invadir e dominar uma população composta unicamente por indivíduos da estirpe desertora. Ou seja, realizamos uma análise evolucionária invasiva. Explorar populações estruturadas e homogêneas nos permite ter uma melhor compreensão sobre a hipótese de se a existência de grupos é uma condição necessária para a manutenção e estabelecimento da via metabólica eficiente.

Os nossos resultados mostram que em populações homogêneas, a estirpe eficiente é viável em um subespaço de parâmetros correspondente à região onde não existe dilema social. Os nossos resultados mostram que as linhas que delimitam a região de dilema social e a isóclina $P_{fix} = 1$ se sobrepõem. Estas linhas também delimitam a região de estabilidade das duas estratégias metabólicas. Juntos, estes resultados sugerem que uma mistura homogênea de células cria um cenário desfavorável para a aparição e subsequente estabelecimento de um modo eficiente de metabolismo.

Por outro lado, em populações estruturadas se apresenta um cenário mais favorável para a estirpe altruísta. Os resultados mostram que a estirpe eficiente é selecionada sobre um amplo domínio do espaço de parâmetros, o qual vai muito

além da fronteira que delimita a região de conflito social. Este resultado realça o papel dos grupos, também corroborado pelos efeitos do estudo da migração sobre a dinâmica de fixação da estirpe eficiente. Já que o isolamento dos grupos aumenta a medida que a migração é reduzida, e um aumento abrupto da probabilidade de fixação relativa é observado. De forma alternativa, resultado semelhante é obtido quando estudamos o efeito da estocasticidade variando-se os tamanhos dos grupos. Grupos menores, onde a força da estocasticidade é maior, favorece a estratégia cooperadora.

Diante do discutido acima, uma questão permanece: quais mecanismos atenuam o efeito do incremento da competição em grupos pequenos? Competição local por recursos é atenuada em populações estruturadas já que os grupos são elásticos e seus tamanhos podem variar entre eventos de divisão. Isto é consistente com resultados discutidos na literatura (Kümmerli et al. 2009, West et al. 2002). Embora um grupo maior signifique menos recursos disponíveis por indivíduo, não há limitação a espaço. Uma vez que quando um indivíduo se reproduz isto não necessariamente conduz à remoção de um competidor. Adicionalmente, um grupo que contém mais indivíduos eficientes tem vantagem, já que haverá uma maior quantidade de recursos e a quantidade líquida de energia convertida no processo pode ser maior. Isto permite aos grupos atingir a capacidade limite P_{max} mais rapidamente. O terceiro mecanismo é o processo de divisão de grupo, o qual produz duplo benefício: primeiro, reduzindo a competição local, dado que depois da divisão o número de células por grupo cai; e segundo, se o número de células eficientes que ocupam um dado grupo aumenta então aumenta também a chance de que um grupo recém criado seja composto só por células eficientes, ajudando assim a perpetuar a estirpe. Em síntese, três premissas do modelo - expansão do grupo, sobreposição de gerações e divisão do grupo - contribuem com a atenuação da competição local.

Como supomos, o primeiro passo na transição evolucionária de organismos unicelulares a multicelulares muito provavelmente envolveu a evolução de multicelularidade indiferenciada (Pfeiffer & Bonhoeffer 2003). Os nossos resultados mostram que é muito improvável que o modo eficiente de produção de energia (ATP) tenha se difundido em um cenário global de interação e competição (populações homogêneas). Embora estirpes eficientes possam surgir através de mu-

tações, a manutenção destas estirpes em populações homogêneas parece muito improvável. Alternativamente, a aparição e subsequente crescimento em frequência da estirpe eficiente deve vir junto com a aparição de um mecanismo que previna a divisão celular da completa separação permitindo aglomerações através da adesão pais-filhos (Ratcliff et al. 2012). Reunindo consumidores eficientes dentro de um grupo, sejam ou não da mesma família, beneficiando a todos no grupo.

4. COEXISTÊNCIA DE VIAS METABÓLICAS EM POPULAÇÕES HOMOGÊNEAS

De acordo com a teoria evolucionária, os principais mecanismos que promovem a evolução são a seleção natural, deriva genética, mutação e migração (Fisher 1999, Haldane 1927, Wright 1931). Contudo, estes mecanismos por si só não explicam o surgimento de formas de vida mais complexas a partir de unidades simples. O incremento em complexidade ao nível de organismos se supõe estar relacionado com a emergência da cooperação (Hamilton 1964). Mas, a cooperação vai contra a natureza dos indivíduos os quais, é suposto, atuam de forma egoísta e assim favorecem seus próprios genes.

Entender as condições que promovem a cooperação é um problema clássico em biologia evolucionária (Axelrod & Axelrod 1984, Michod 1996, Nowak et al. 2004). Neste contexto, o campo de estudo da cooperação microbiana tem contribuído enormemente nos últimos anos para uma melhor compreensão do problema (Damore & Gore 2012). Aqui, como explicado, se explora o dilema social surgido a partir da competição de microrganismos que podem consumir os recursos de forma rápida (fermentação) ou eficiente (respiração). No capítulo anterior estudamos as condições pelas quais o modo metabólico eficiente – que em teoria de jogos pode ser considerado como um comportamento cooperativo – pode surgir e se fixar. Neste sentido discutimos que a manutenção do modo eficiente é improvável em uma população homogênea, a menos que intervenham fatores adicionais (Frick & Schuster 2003). Por outro lado, tem sido demonstrado que o cenário mais favorável para a emergência e manutenção do modo metabólico efi-

ciente é quando a competição se desenvolve em populações espacialmente estruturadas ou populações estruturadas em grupos (Aledo et al. 2007, Pfeiffer & Schuster 2005, Pfeiffer et al. 2001). Entretanto, um estudo experimental com populações de leveduras em um meio líquido tem mostrado coexistência na presença de um metabolito tóxico (MacLean & Gudelj 2006). Neste estudo se projetou um sistema experimental baseado na competição entre duas estirpes de leveduras com distintas vias metabólicas no processamento da glicose: respiradores (D) e respirofermentadores (C-D). Os experimentos iniciais em um quimiostato, onde a estirpe D tem maior fitness que a estirpe C, resultam na exclusão da estirpe eficiente. No segundo grupo de experimentos se investiga a sazonalidade sobre a competição global. Nesta etapa, o experimento se realiza sob condições de recursos limitados em um batch culture. O fitness, em um batch culture, depende negativamente da frequência e ambas estirpes são mutuamente invasivas, resultando assim em uma coexistência estável.

No presente capítulo, estudamos as condições sob as quais um metabolito tóxico pode de fato promover a coexistência dos dois tipos de indivíduos que diferem em suas propriedades metabólicas. Para realizar este estudo, estendemos o modelo proposto no capítulo 3.

4.1 **Descrição do modelo**

No modelo no qual se baseia a pesquisa deste capítulo consideramos uma população homogênea de tamanho variável composta por dois tipos de indivíduos, os quais possuem as mesmas características e seguem uma dinâmica similar aos indivíduos considerados no nosso modelo do capítulo anterior. Contudo, o problema será abordado numa perspectiva de se verificar condições e mecanismos para se obter a coexistência entre estratégias metabólicas distintas. Ou seja, queremos ver algo similar ao que existe na natureza onde é possível verificar a coexistência de respiradores e fermentadores.

Como antes os indivíduos são descritos como cooperadores, denotados mediante C; e desertores, representados por D. A estirpe C, altruísta, usa os recursos eficientemente, isto é, possuem baixa taxa de consumo de recursos mas convertem esses recursos em ATP com alto rendimento. Por outro lado, a estirpe D, egoísta, se

caracteriza por ter metabolismo acelerado, podendo consumir, assim, os recursos do meio em alta taxa, mas convertendo os recursos consumidos em ATP ineficientemente. O influxo de recurso dentro do sistema, S , é mantido contante em cada passo de tempo e influencia diretamente o tamanho da população no equilíbrio. O tamanho da população não é determinada unicamente pelo influxo de recursos dentro do sistema, mas também pela composição da população. Como as estirpes possuem diferentes propriedades metabólicas, a taxa pela qual as células se reproduzem não é a mesma.

Em cada passo de tempo todo indivíduo é submetido aos seguintes processos: captação de recursos; conversão dos recursos capturados em energia, a qual será armazenada pela célula e que pode originar divisão celular; e a possível morte das células. No primeiro processo existe competição entre as duas estirpes pela captação de recursos. Nesta fase, a estirpe tipo D, caracterizada por possuir metabolismo acelerado, é o competidor mais robusto capturando uma maior porção dos recursos partilhados que a estirpe tipo C. A quantidade de recursos capturados por cada indivíduo da estirpe D é dada por:

$$S_D(S) = \frac{A_D}{A_D N_D + A_C N_C} S \quad (4.1)$$

enquanto que

$$S_C(S) = \frac{A_C}{A_D N_D + A_C N_C} S \quad (4.2)$$

representa a quantidade de recursos capturados por cada indivíduo da estirpe C. As quantidades A_C e A_D são, como antes, as taxas de consumo das estirpes C e D, enquanto que N_C e N_D representam o tamanho da população de cada estirpe. Das equações (4.1) e (4.2) se tem que $S_D N_D + S_C N_C = S$.

No estágio seguinte, os recursos são convertidos em energia (ATP), aumentando, assim, a energia interna dos indivíduos. O incremento na energia interna de um dado indivíduo j , E_j , de tipo $k = C, D$, é dada pela seguinte expressão:

$$\Delta E_j = J_k^{ATP}(S_k). \quad (4.3)$$

A função $J_k^{ATP}(S_k)$ determina quão eficientemente a energia é produzida a partir de uma dada quantidade de recursos capturados por cada indivíduo. Como resposta funcional, J_i^{ATP} ($i = C, D$), escolhemos uma função de Holling tipo II, a qual apresenta uma desaceleração na taxa de conversão de recursos em energia e parte do pressuposto de que a capacidade de processar os recursos por parte do consumidor é limitada. Aqui adotamos,

$$J_C^{ATP}(S_C) = A_C^{ATP} \left[1 - \exp(-\alpha_C^{ATP} S_C) \right], \quad (4.4a)$$

$$J_D^{ATP}(S_D) = A_D^{ATP} \left[1 - \exp(-\alpha_D^{ATP} S_D) \right]. \quad (4.4b)$$

Nestas funções, observamos, como deve ser, uma dependência com respeito à quantidade de recursos capturados, S_i ($i = C, D$). Os expoentes α_i^{ATP} ($i = C, D$) ajustam a eficiência do processo de conversão dos recursos em energia. Quanto menor a magnitude de α^{ATP} , mais ineficiente se torna a estratégia metabólica.

Como temos mencionado, a estirpe eficiente C captura os recursos do meio a uma taxa baixa, mas converte estes recursos em energia interna com alta eficiência, enquanto que a estirpe D, a qual apresenta um metabolismo acelerado, exhibe comportamento oposto. Este cenário é simulado sob as seguintes condições:

- (i) $A_D > A_C$,
- (ii) $\Delta = \alpha_D^{ATP} / \alpha_C^{ATP} < 1$,
- (iii) $\Gamma = A_D^{ATP} / A_C^{ATP} > 1$.

A primeira e segunda condição garantem, respectivamente, que a estirpe que executa a estratégia D tenha maior taxa de consumo e possua menor eficiência em produzir energia a partir dos recursos consumidos. A terceira condição tem a ver com o fato de que possuir metabolismo acelerado, ou seja executar a estratégia ineficiente, não implica que a estirpe D termine produzindo uma menor quantidade de energia do que a estirpe C. Certamente, a estirpe D acabará produzindo uma maior quantidade de energia no caso em que capture uma grande quantidade de recurso, e a última condição permite representar esta situação nas simulações. Sob estas condições, a estirpe C enfrenta as piores condições na competição. Se mesmo assim, a estratégia for selecionada em tais condições, certamente irá prosperar em

cenários mais favoráveis. Estas condições foram expostas no capítulo anterior, e discutidas em mais detalhes.

4.1.1 Divisão celular e morte

No nosso modelo, o número de indivíduos (células) não é fixo, mas o tamanho da população no equilíbrio será determinado pelo influxo de recursos, propriedades metabólicas dos indivíduos, e competição da população. Uma célula se divide em duas células filhas sempre que a energia interna armazenada, E_j , ultrapasse o valor crítico, E_{max} . As células filhas herdam, cada uma, metade da energia interna da célula mãe.

No modelo, também consideramos que os indivíduos podem morrer espontaneamente a uma taxa ν , cujo valor é pequeno, ou seja, $\nu \ll 1$. Diferentemente do modelo descrito no capítulo anterior, aqui assumimos que a estirpe ineficiente produz toxinas, que por sua vez potencializam a chance de morte tanto dos indivíduos da estirpe C como da estirpe D. Esta exposição é bastante realista, visto que, na via metabólica D, não há a completa oxidação da glicose, e assim há a liberação de muitos subprodutos químicos, que afetam a dinâmica da população. Os efeitos da toxina sobre as estirpes C e D não são os mesmos. Simulamos este fato como uma redução na taxa de crescimento, ηN_D e βN_D , para as estirpes D e C, respectivamente.

4.2 Resultados

Ao contrário do problema abordado no capítulo anterior, aqui não utilizaremos simulações, mas sim realizaremos um estudo analítico e numérico quando necessário.

Realizada a descrição do modelo, o próximo passo será formular um modelo de tempo discreto. Assim, as populações, n_D e n_C , do sistema no tempo $t + 1$ podem ser representadas como uma função da população no tempo t . Tendo em mente que

a taxa com que os indivíduos se replicam é proporcional a taxa com que as células geram ATP, J^{ATP} , a evolução temporal é descrita pelo conjunto de equações,

$$n_D(t+1) = n_D(t) \left[1 + a_D \left(1 - e^{-\alpha_D^{ATP} S_D} \right) - \nu - \eta n_D(t) \right], \quad (4.5a)$$

$$n_C(t+1) = n_C(t) \left[1 + a_C \left(1 - e^{-\alpha_C^{ATP} S_C} \right) - \nu - \beta n_D(t) \right]. \quad (4.5b)$$

Nestas equações $n_i(t)$ ($i = C, D$) representa o tamanho da população da estirpe de tipo i em um tempo t . A quantidade $a_i = A_i^{ATP} / E_{max}$, como fizemos no capítulo anterior, é a mudança de escala dado que a célula se divide apenas quando sua energia interna supera o valor máximo, E_{max} . Os outros parâmetros nas equações já foram definidos anteriormente.

Uma vez determinado o conjunto de equações que descrevem a dinâmica evolucionária da população, eqs. (4.5), o próximo passo é encontrar as soluções no equilíbrio e também determinar a estabilidade das mesmas. Como bem sabemos, estas soluções são o grupo de valores (\hat{n}_D, \hat{n}_C) que satisfazem as condições $n_D(t+1) = n_D(t) = \hat{n}_D$, para a população da estirpe D; e $n_C(t+1) = n_C(t) = \hat{n}_C$, para a estirpe C. As duas condições devem ser obedecidas simultaneamente. O conjunto de equações acima tem várias soluções. As soluções mais simples correspondem a populações isogênicas no estado estacionário, isto é, a situação onde permanece somente uma estirpe. A extinção de ambas estirpes também é possível considerando condições simples, como discutiremos em breve. Como já mencionamos, o nosso grande interesse nesta parte do trabalho é a solução que garante a coexistência estável das duas estirpes. No que segue apresentaremos detalhadamente as diferentes situações e possíveis soluções. As possíveis soluções do grupo de equações (4.5) são: (I) $\hat{n}_D = 0 \wedge \hat{n}_C = 0$; (II) $\hat{n}_D = 0 \wedge \hat{n}_C \neq 0$; (III) $\hat{n}_D \neq 0 \wedge \hat{n}_C = 0$; e a solução de coexistência (IV) $\hat{n}_D \neq 0 \wedge \hat{n}_C \neq 0$. Abaixo discutiremos cada uma delas.

4.2.1 Solução I: extinção da população no equilíbrio

Uma solução trivial do sistema de equações (4.5) quando a população, \hat{n}_D e \hat{n}_C , permanece invariável ao longo do tempo é $\hat{n}_D = 0 \wedge \hat{n}_C = 0$. Com isto, como foi

feito no capítulo anterior, analisamos a estabilidade desta solução considerando os autovalores da matriz jacobiana do sistema cujos elementos são:

$$J_{11} = 1 - \nu + a_D \left\{ 1 - \exp \left[-\alpha_D^{ATP} \frac{\epsilon S}{n_C(t) + \epsilon n_D(t)} \right] \times \left[1 + \alpha_D^{ATP} S \frac{n_D(t) \epsilon^2}{[n_C(t) + \epsilon n_D(t)]^2} \right] \right\} - 2\eta n_D(t) \quad (4.6a)$$

$$J_{12} = -n_C(t) \left\{ a_C \alpha_C^{ATP} S \frac{\epsilon \exp \left[-\alpha_C^{ATP} \frac{S}{n_C(t) + \epsilon n_D(t)} \right]}{[n_C(t) + \epsilon n_D(t)]^2} + \beta \right\} \quad (4.6b)$$

$$J_{21} = -n_C(t) \left\{ a_C \alpha_C^{ATP} S \frac{\epsilon \exp \left[-\alpha_C^{ATP} \frac{S}{n_C(t) + \epsilon n_D(t)} \right]}{[n_C(t) + \epsilon n_D(t)]^2} + \beta \right\} \quad (4.6c)$$

$$J_{22} = 1 - \nu + a_C \left\{ 1 - \exp \left[-\alpha_C^{ATP} \frac{S}{n_C(t) + \epsilon n_D(t)} \right] \times \left[1 + \alpha_C^{ATP} S \frac{n_C(t)}{[n_C(t) + \epsilon n_D(t)]^2} \right] \right\} - \beta n_D(t). \quad (4.6d)$$

Avaliando estas expressões no ponto de equilíbrio $(\hat{n}_D, \hat{n}_C) = (0, 0)$, obtemos

$$J_{n_D(t)=0, n_C(t)=0} = \begin{pmatrix} 1 - \nu + a_D & 0 \\ 0 & 1 - \nu + a_C \end{pmatrix}.$$

Para determinar se um equilíbrio é estável em um modelo não-linear de tempo discreto se requer que os autovalores satisfaçam a condição $|\lambda_i| < 1$ para $i = 1, 2$. A partir disso, verificamos que a solução é estável só quando se cumprem as condições $\nu > a_D$ e $\nu > a_C$. Estas condições simplesmente significam que a extinção da população total do sistema pode ser alcançada quando as taxas de morte são maiores que as taxas de crescimento para ambas as estirpes.

4.2.2 Solução II: população isogênica de indivíduos tipo C no equilíbrio

Este caso corresponde à situação onde $\hat{n}_D = 0 \wedge \hat{n}_C \neq 0$. Como $\hat{n}_D = 0$, é fácil mostrar da expressão (4.5b) que o tamanho da estirpe C neste regime é dado por:.

$$\hat{n}_C = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln\left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right)}. \quad (4.7)$$

Esta é a mesma expressão que encontramos na seção 3.4.2, eq. (3.15), já que na ausência da estirpe D a toxina não é produzida. Uma análise evolucionária invasiva nos permite determinar as condições na qual a solução é evolutivamente estável, isto é, a situação onde uma vez que a estirpe que faz uso adequado dos recursos (estirpe C) é estabelecida esta não pode ser invadida pela estirpe que depreda os mesmos (estirpe D). Para isto, avaliamos os elementos da matriz jacobiana, eqs. (4.6), no ponto $(\hat{n}_D, \hat{n}_C) = (0, -\alpha_C S / \ln(1 - \nu/a_C))$. Fazendo isto, obtemos

$$J_{n_D(t)=0} = \begin{pmatrix} 1 - \nu + a_D \left[1 - \left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right)^{\epsilon\Delta}\right] & 0 \\ \frac{S\alpha_C^{ATP}\beta}{\ln\left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right)} + \epsilon a_C \left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right) \ln\left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right) & 1 + (a_C - \nu) \ln\left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right) \end{pmatrix}. \quad (4.8)$$

A estabilidade, como bem sabemos, é determinada pelos autovalores da matriz acima. Dada a forma da matriz jacobiana (4.8) (diagonal inferior) os autovalores, são simplesmente, os elementos da diagonal, assim,

$$\lambda_1 = 1 - \nu + a_D \left[1 - \left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right)^{\epsilon\Delta}\right], \quad (4.9)$$

$$\lambda_2 = 1 + (a_C - \nu) \ln\left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right), \quad (4.10)$$

onde $\epsilon \equiv A_D/A_C$ e $\Delta = \alpha_D^{ATP}/\alpha_C^{ATP}$. Se assumimos $\nu/a_C \ll 1$, que é biologicamente plausível, os autovalores acima podem ser aproximados por

$$\lambda_1 \approx 1 - \nu + a_D \left[1 - \left(1 - \frac{\nu\epsilon\Delta}{a_C}\right)\right] = 1 - \nu(1 - \epsilon\Delta\Gamma) \quad (4.11)$$

$$\lambda_2 \approx 1 + (a_C - \nu)\left(-\frac{\nu}{a_C}\right) = 1 - \nu\left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right), \quad (4.12)$$

onde $\Gamma \equiv a_D/a_C$.

Tendo aproximado as expressões e impondo a condição $|\lambda_1| < 1$ na equação (4.11), a qual é necessária para garantir a estabilidade da solução, vamos encontrar algumas restrições nos valores dos parâmetros, assim:

$$\lambda_1 < 1 \Rightarrow \epsilon\Delta\Gamma < 1, \quad (4.13)$$

$$\lambda_1 > -1 \Rightarrow \nu(1 - \epsilon\Delta\Gamma) < 2. \quad (4.14)$$

As restrições acima são condições necessárias para garantir a estabilidade da solução. A segunda condição, (4.14), se verifica automaticamente já que $\epsilon\Delta\Gamma > 0$ e $\nu < 1$. Por outro lado, a condição dada pela equação (4.13) impõe que $\epsilon\Delta\Gamma < 1$.

Impondo a condição $|\lambda_2| < 1$ na expressão correspondente ao autovalor λ_2 , eq. (4.12), encontramos restrições adicionais para assegurar a estabilidade da solução. Estas são:

$$\lambda_2 < 1 \Rightarrow \nu < a_C, \quad (4.15)$$

$$\lambda_2 > -1 \Rightarrow \nu \left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right) < 2 \rightarrow \frac{\nu^2}{a_C} - \nu + 2 > 0. \quad (4.16)$$

Interpretamos a condição (4.15) da seguinte maneira: se a taxa de morte excede a taxa de reprodução máxima da estirpe C, então a solução não é mais estável e a população é destinada à extinção. A última condição, (4.16), sempre se satisfaz, já que ν é muito menor do que 1.

Da análise anterior, notamos que a estabilidade da solução $\hat{n}_D = 0$ e $\hat{n}_C \neq 0$ é independente dos efeitos da toxina sobre as estirpes, ou seja, independente de η e β . Isto acontece devido ao fato que a toxina é produzida pela estirpe D. Introduzindo uma pequena quantidade de indivíduos tipo D daria origem a uma quantidade infinitesimal de toxina a qual não é relevante em uma aproximação de primeira ordem.

4.2.3 Solução III: população isogênica de indivíduos tipo D no equilíbrio

Nesta parte analisaremos o caso onde a estirpe C não está presente no sistema em equilíbrio, i. e. $\hat{n}_C = 0$. Nesta circunstância, da eq. (4.5a), o tamanho da população da estirpe ineficiente D é dada pela solução da seguinte equação

$$\exp\left(-\frac{\alpha_D^{ATP} S}{\hat{n}_D}\right) = 1 - \frac{\nu + \eta\hat{n}_D}{a_D}. \quad (4.17)$$

Esta é uma equação transcendental cuja solução é obtida numericamente. Devido ao fato de que a expressão do lado esquerdo é uma função monotonicamente crescente de \hat{n}_D , enquanto que a do lado direito inicia em $1 - \frac{\nu}{a_D}$ e decresce monotonicamente, a função tem uma solução positiva sempre que $a_D > \nu$. Quando $a_D < \nu$ a solução não é estável e a população se estingue.

Construímos a matriz jacobiana a partir das equações (4.6) fazendo $\hat{n}_C = 0$. O jacobiano neste caso iguala a

$$J_{n_C(t)=0} = \begin{pmatrix} 1 - \nu - 2\eta\hat{n}_D + a_D \left\{ 1 - e^{-\frac{S\alpha_D^{ATP}}{\hat{n}_D}} \left[1 + \frac{S\alpha_D^{ATP}}{\hat{n}_D} \right] \right\} & -\frac{a_D}{\epsilon} \frac{\alpha_D^{ATP} S}{\hat{n}_D} e^{-\frac{S\alpha_D^{ATP}}{\hat{n}_D}} \\ 0 & 1 - \nu - \beta\hat{n}_D + a_C \left\{ 1 - e^{-\frac{S\alpha_C^{ATP}}{\epsilon\hat{n}_D}} \right\} \end{pmatrix}. \quad (4.18)$$

Aqui \hat{n}_D é a solução numérica da equação (4.17) e os autovalores são simplesmente os elementos da diagonal, assim:

$$\lambda_1 = 1 - \nu - 2\eta\hat{n}_D + a_D \left\{ 1 - e^{-\frac{S\alpha_D^{ATP}}{\hat{n}_D}} \left[1 + \frac{S\alpha_D^{ATP}}{\hat{n}_D} \right] \right\}. \quad (4.19)$$

$$\lambda_2 = 1 - \nu - \beta\hat{n}_D + a_C \left\{ 1 - \exp \left[-\frac{S\alpha_C^{ATP}}{\epsilon\hat{n}_D} \right] \right\} \quad (4.20)$$

Tendo as expressões dos autovalores podemos, agora, analisar a estabilidade da solução. Para isto resolvemos numericamente a equação (4.17), substituímos estes valores nas expressões de λ_1 e λ_2 , eqs. (4.19) e (4.20), e avaliamos a estabilidade da solução em questão mediante a condição $|\lambda_i| < 1$. Na Figura 4.1 o diagrama apresenta a estabilidade da solução onde o nosso sistema compõe-se só por indivíduos da estirpe D como função de η e β . Também mostramos os efeitos da toxina sobre a estirpe D, reduzindo, como esperamos, o tamanho da população em equilíbrio a medida que η aumenta. Na curva 4.1(b) observamos a existência de um valor limite para η , $\eta \sim 0.1$, acima do qual a população não pode mais se sustentar. Embora a população de indivíduos tipo D não seja influenciada pelo parâmetro β (ver eq. (4.17)), a estabilidade da solução é severamente afetada. No diagrama vemos claramente que quanto maiores são os efeitos da toxina sobre a estirpe C,

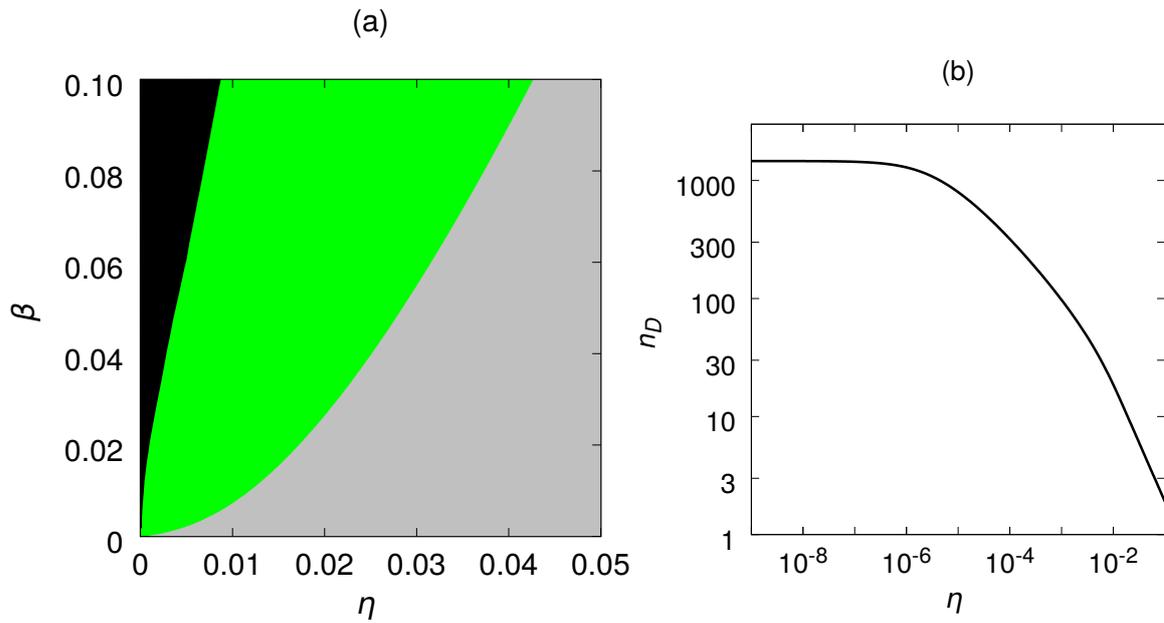


Figura 4.1: Painel (a): Diagrama onde se mostra a estabilidade da solução onde o sistema só possui indivíduos da estirpe D no estado estacionário como função dos parâmetros η e β . A área verde denota a região onde a solução é estável. Na região cinza a solução existe mas é instável. A região preta não tem significado físico. Painel (b): Tamanho da população como função de η , para a situação onde o sistema só consta de indivíduos da estirpe D. Os gráficos foram obtidos com os seguintes valores dos parâmetros: $\nu = 0.01$, $\Delta = 0.5$, $\Gamma = 4$, $A_D = 0.2$, $S = 150$ e $\alpha_D^{ATP} = 0.5$.

β , mais larga é a região de estabilidade da solução. A região verde no diagrama a qual denota as condições, $|\lambda_1| < 1 \wedge |\lambda_2| < 1$, que asseguram a estabilidade da solução de interesse é rodeada por duas áreas cor cinza, as quais representam as condições nas quais a solução é instável. A região cinza do lado direito significa que a solução $\hat{n}_D \neq 0$ e $\hat{n}_C = 0$ não é mais evolucionariamente estável, enquanto que a solução de coexistência torna-se estável, como veremos logo. Outro fato a mencionar aqui é que a região preta não tem significado físico, dado que para estes valores de η e β , a taxa líquida de crescimento da estirpe C torna-se negativa, ou seja, $1 + a_C - \nu - \beta \hat{n}_D < 0$. Isto acontece pois para valores muito pequenos de η o tamanho da população de desertores em equilíbrio pode ser muito grande, e portanto o termo $\beta \hat{n}_D$ torna-se dominante, resultando, assim, em uma taxa de crescimento com valores negativos.

4.2.4 Solução IV: solução de coexistência

Nas seções anteriores analisamos os casos onde as soluções do nosso sistema em equilíbrio apontam a presença de nenhuma das estirpes ou de uma delas, mas o sistema também permite outro tipo de solução. Esta solução possibilita a coexistência entre as duas estirpes no equilíbrio, isto é, $\hat{n}_D \neq 0$ e $\hat{n}_C \neq 0$. Analisar esta solução é a nossa principal motivação neste capítulo. Para encontrar o novo equilíbrio, aplicamos a condição $n_i(t+1) = n_i(t) = \hat{n}_i$, $i = C, D$, nas equações (4.5) as quais representam a evolução do nosso sistema, de onde obtemos

$$e^{-\alpha_D^{ATP} S_D} = 1 - \frac{\nu + \eta \hat{n}_D}{a_D}, \quad (4.21a)$$

$$e^{-\alpha_C^{ATP} S_C} = 1 - \frac{\nu + \beta \hat{n}_C}{a_C}. \quad (4.21b)$$

Substituindo a expressão para S_C da equação (4.2) em (4.21b), e manipulando convenientemente, obtemos

$$\frac{S}{A_D \hat{n}_D + A_C \hat{n}_C} = - \frac{\ln \left(1 - \frac{\nu + \beta \hat{n}_C}{a_C} \right)}{\alpha_C^{ATP} A_C}.$$

Desta expressão e da substituição da mesma conjuntamente com a equação (4.1) em (4.21a), temos que o novo equilíbrio é encontrado resolvendo-se o par de equações

$$\left[1 - \frac{\nu + \beta \hat{n}_D}{a_C} \right]^{\Delta \epsilon} = 1 - \frac{\nu + \eta \hat{n}_D}{a_D}, \quad (4.22)$$

$$\hat{n}_C = - \frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln \left[1 - \frac{\nu + \beta \hat{n}_C}{a_C} \right]} - \epsilon \hat{n}_D. \quad (4.23)$$

De forma geral, estas equações só podem ser resolvidas numericamente; porém, para situações particulares, podemos derivar soluções analíticas. Como casos especiais a tratar aqui, obtemos este tipo de soluções nos casos limites $\beta = 0$ e $\Delta \epsilon = 1$.

4.2.4.1 Caso limite $\beta=0$

Este caso corresponde à situação na qual a toxina é nociva só para a estirpe que a produz, estirpe D, mas não para a estirpe C. Com $\beta = 0$, as equações (4.5) simplificam-se consideravelmente, e o tamanho da população da estirpe D no equilíbrio é obtido a partir da equação (4.22)

$$\hat{n}_D = \frac{a_D}{\eta} \left[1 - \left(1 - \frac{\nu}{a_C} \right)^{\Delta\epsilon} \right] - \frac{\nu}{\eta}. \quad (4.24)$$

O tamanho da população da estirpe C consegue-se diretamente da substituição da equação anterior em (4.23), obtendo-se assim

$$\hat{n}_C = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln\left(1 - \frac{\nu}{a_C}\right)} - \epsilon \frac{a_D}{\eta} \left[1 - \left(1 - \frac{\nu}{a_C} \right)^{\Delta\epsilon} \right] + \frac{\nu}{\eta}. \quad (4.25)$$

No gráfico da Figura 4.2 mostramos o tamanho da população de ambas estirpes, dado pelas equações (4.24) e (4.25), em função da razão $\Delta = \alpha_D^{ATP} / \alpha_C^{ATP}$, a qual representa, como bem sabemos, a eficiência relativa da estirpe D sobre a estirpe C. Vemos que para pequenos valores de Δ , o qual significa que a estirpe D tem baixa eficiência, a população total é composta somente por indivíduos tipo C no equilíbrio. O início da coexistência entre as duas estirpes ocorre quando $\Delta \approx 0.025$. Neste ponto, a população de indivíduos tipo C começa a diminuir enquanto que a população de indivíduos tipo D começa a crescer. Em $\Delta \approx 0.58$, embora fisicamente aceitável, a solução de coexistência já não é mais estável. Depois deste ponto a população é composta só pela estirpe D.

4.2.4.2 Caso $\Delta\epsilon = 1$

Existe ao menos outra solução de coexistência que pode ser determinada analiticamente. Esta solução obtemos tomando $\Delta\epsilon = 1$. Na realidade, esta é uma situação muito restrita, já que a condição $\Delta\epsilon = 1$ significa que a eficiência relativa da estirpe C deve ser tão grande quanto a performance relativa da estirpe D no consumo dos recursos. A condição $\Delta\epsilon = 1$ permite-nos simplificar as equações (4.22) e (4.23), obtendo

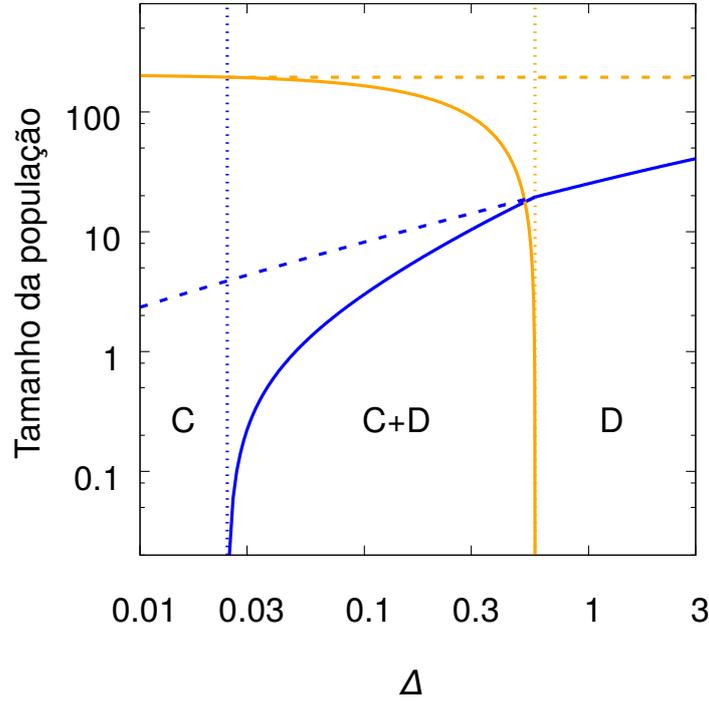


Figura 4.2: Tamanho da população como função de Δ , com $\Gamma = 4$, $\epsilon = 10$, $S = 10$, $a_C = 0.2$, $\alpha_C^{ATP} = 1$ e $\eta = 0.01$. A população C é representada pela cor amarela, e a azul representa a população de indivíduos tipo D. As linhas cheias denotam equilíbrio estável e as linhas tracejadas denotam equilíbrio instável. À esquerda da linha tracejada azul a população composta somente por indivíduos C é estável e à direita da linha amarela a população composta só por indivíduos D é, também, estável. Na região central a população é estável só quando ambas estirpes coexistem.

$$\hat{n}_D = \nu \frac{\Gamma - 1}{\eta - \Gamma\beta} \quad (4.26)$$

$$\hat{n}_C = -\frac{\alpha_C^{ATP} S}{\ln \left[1 - \frac{\nu}{a_C} \left(1 - \frac{1-\Gamma}{\eta/\beta-\Gamma} \right) \right]} - \epsilon\nu \frac{\Gamma - 1}{\eta - \Gamma\beta}. \quad (4.27)$$

Vale a pena mencionar que quando $\Delta\epsilon = 1$ e $\eta = \beta$, a coexistência não é possível, dado que neste caso, n_D da equação (4.26), torna-se

$$\hat{n}_D = \frac{\nu \Gamma - 1}{\eta 1 - \Gamma} = -\frac{\nu}{\eta} \quad (4.28)$$

o qual é sempre negativo e portanto sem significado físico.

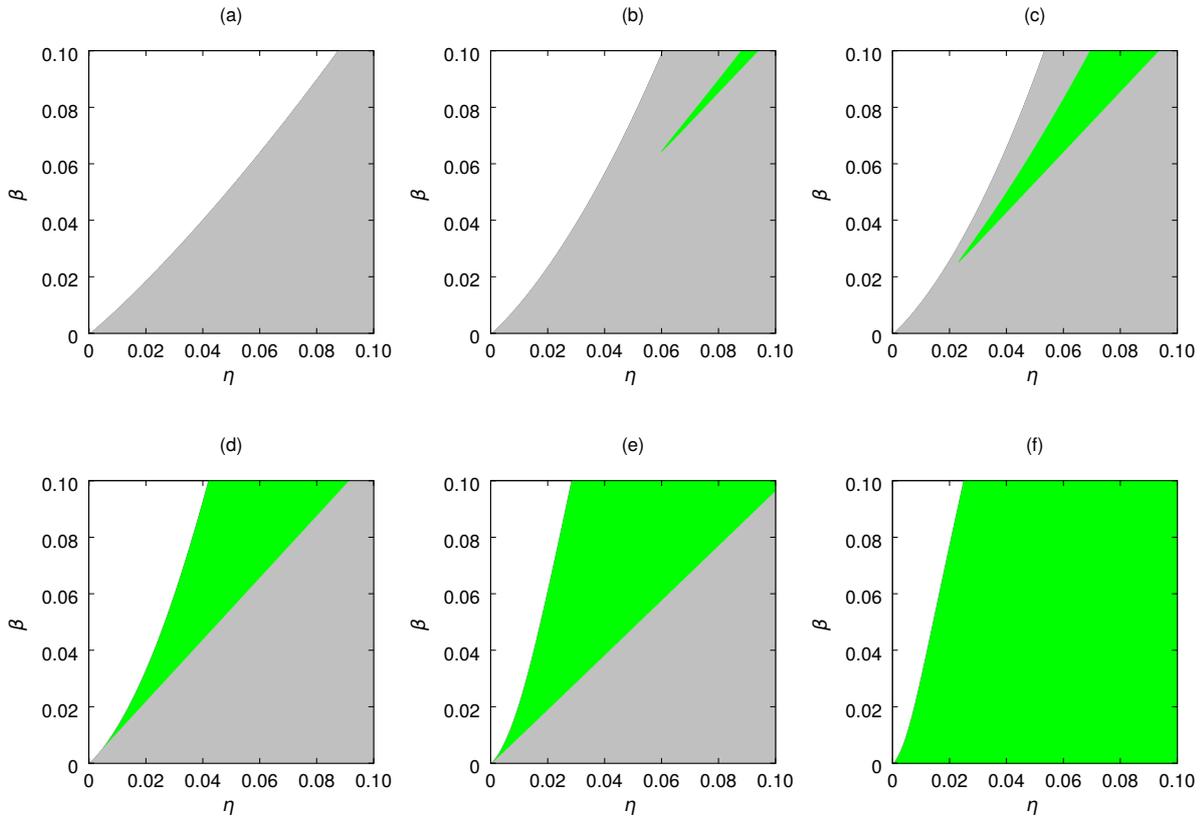


Figura 4.3: Região de estabilidade da solução ($|\lambda| < 1$) de coexistência para diferentes valores de S : 10, 50, 75, 150, 500 e 1000 (dos painéis (a) a (f) respectivamente). A área colorida denota a região onde a solução de equilíbrio é estável, a cor cinza representa a área onde a solução ainda existe mais é instável. Os valores dos parâmetros são: $\nu = 0.01$, $\Delta = 0.5$, $\Gamma = 4$, $a_D = 0.2$ e $\alpha_D = 0.5$.

4.2.4.3 Caso geral

Por último, estudamos o caso geral resolvendo numericamente as equações (4.22) e (4.23), e enfim analisando a estabilidade das soluções. A estabilidade do sistema é obtida, como fizemos anteriormente, substituindo as soluções numéricas na forma geral da matriz jacobiana cujos elementos são dados pelas equações (4.6), obtendo os autovalores e avaliando a condição de estabilidade $|\lambda| < 1$. Aqui, exploramos a dependência da solução de coexistência e sua estabilidade em termos dos parâmetros η e β os quais descrevem os efeitos da toxina sobre as estirpes D e C, respectivamente. A Figura 4.3 exibe as regiões na qual a solução de coexistência é estável, representadas pela área verde. A região cinza representa o conjunto do espaço de parâmetros no qual a solução ainda faz sentido embora esta não seja

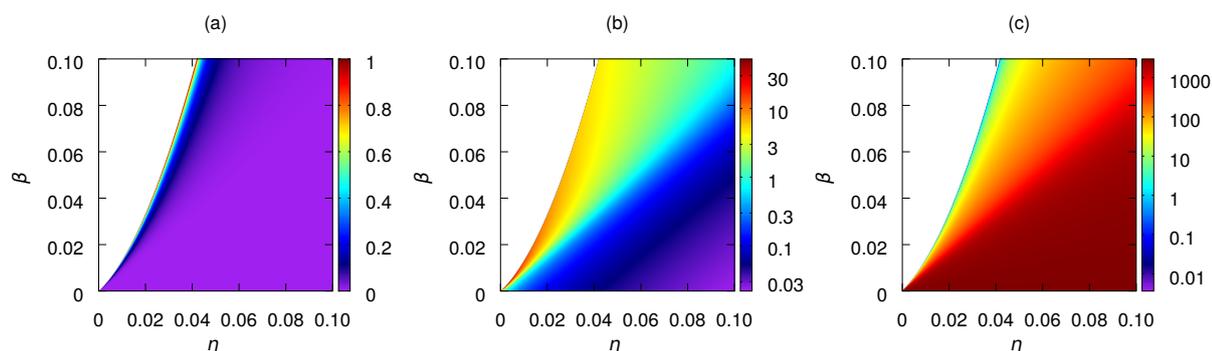


Figura 4.4: Painel (a): fração da população D. Painel (b): Tamanho da população D. Painel (c): Tamanho da população C. Os valores dos parâmetros são: $\nu = 0.01$, $\Delta = 0.5$, $\Gamma = 4$, $a_D = 0.2$, $\alpha_D = 0.5$, e $S = 150$.

estável. Nos gráficos estudamos a dependência da região de estabilidade sobre a quantidade de recursos fornecido ao sistema. Curiosamente, notamos que a região de estabilidade cresce a medida que o influxo de recursos S aumenta. Este é um resultado bastante singular, uma vez que na ausência da toxina e assumindo uma população estruturada, o aumento na quantidade de recursos disponíveis para o sistema favorece a fixação da estirpe egoísta D, enquanto que condições ambientais adversas, ou seja, escassez de recursos, tendem a favorecer a cooperação (Ferreira & Campos 2013, Frick & Schuster 2003, Pfeiffer et al. 2001). Este resultado evidencia o papel desempenhado pela produção de toxina visto que a coexistência é mesmo reforçada à medida que o recurso se torna mais abundante, garantindo, assim, a preservação da estratégia eficiente.

Na Figura 4.4 visualizamos um mapa de calor para a fração e tamanhos da população de ambas estirpes em termos de β e η , para um conjunto de parâmetros no qual a solução de coexistência é estável. Como esperávamos, quando se incrementa o valor de η , a fração e o tamanho da população da estirpe D se reduz. O mesmo acontece com a população da estirpe C a medida que β aumenta. Dos gráficos notamos que embora um aumento de β favoreça a população da estirpe D para valores fixos de η , a situação oposta, fixando β e incrementando o valor de η , promove uma maior variação no tamanho da população da estirpe eficiente C.

4.3 Conclusões

Nesta parte do trabalho estudamos as possíveis soluções no equilíbrio (extinção, unicamente estirpe C, unicamente estirpe D, e coexistência) de um modelo de tempo discreto que descreve a evolução de duas estratégias metabólicas em competição. No modelo se assume que a população é homogênea. Uma das estirpes produz uma toxina que afeta o crescimento das duas estirpes, mas com intensidades distintas. Em concordância com resultados empíricos, o modelo prediz que é possível a coexistência entre uma estirpe com alta eficiência na transformação dos recursos em energia e uma estirpe com alta taxa de consumo, mas com baixa eficiência na transformação destes recursos (MacLean 2008). Este resultado corrobora o fato de que a estruturação não é o único mecanismo que promove a coexistência.

Quando o efeito da toxina sobre a estirpe eficiente é desprezível, $\beta = 0$, a coexistência entre as duas estirpes é possível em níveis intermédios da eficiência relativa, Δ , da estirpe ineficiente. Como é esperado, para valores muito baixos de Δ a estirpe eficiente domina enquanto que para valores altos de Δ a estirpe ineficiente domina a população. A novidade surge com a observação de um regime de coexistência o qual ocorre para valores intermediários de Δ , o que não ocorre na ausência da toxina, conforme modelo tratado no capítulo anterior.

Em seguida, nós exploramos um cenário mais geral onde a toxina também afeta a taxa de crescimento da estirpe eficiente. Neste ponto, a análise baseou-se sobre valores de eficiência relativa Δ no qual a estirpe cooperadora não é favorecida na ausência da toxina (ver Figura 4.2), e exploramos extensivamente o resultado do modelo no espaço de parâmetros η vs β . Um resultado interessante do nosso modelo é a observação de que o influxo de recursos tem um papel importante na condução do destino da população. Verificamos, que em situações onde o influxo de recursos é pequeno, a população evolui para uma população final composta somente por indivíduos da estirpe ineficiente tipo D e a solução de coexistência no equilíbrio é sempre instável. Não obstante, à medida que a taxa de influxo de recursos aumenta, surge o domínio de coexistência entre as duas estirpes. Este domínio surge imediatamente depois de que solução de equilíbrio que dá lugar à população pura composta por indivíduos da estirpe D torna-se instável, e esta região

é ampliada à medida que o influxo de recursos aumenta. Este resultado é bastante singular, já que a abundância de recursos geralmente favorece o comportamento desertor em populações estruturadas (Ferreira & Campos 2013).

Os nossos resultados confirmam a observação empírica na qual a coexistência entre estratégias metabólicas em competição é um resultado possível, tendo a produção de toxina como o principal mecanismo propulsor deste regime. Contraintuitivamente, os resultados evidenciam que a coexistência é favorecida em um cenário de recursos abundantes.

5. EVOLUÇÃO DA COMPLEXIDADE EM UM MODELO BASEADO EM RECURSOS

A compreensão sobre a evolução da multicelularidade é um dos nossos grandes desafios para entender a vida na terra (Bonner 1998, Smith & Szathmary 1997). A evolução da vida em sua forma multicelular a partir de organismos unicelulares foi um passo fundamental e tem transformado a ecologia do planeta, sendo considerada como uma das principais transições em evolução (Grosberg & Strathmann 2007, Michod 2007). A multicelularidade foi um passo evolucionário importante para a formação de organismos complexos (Bell & Mooers 1997). A complexidade é relacionada ao número de diferentes fenótipos expressados por um organismo a partir de um mesmo genótipo. As forças que promovem a diversificação de fenótipos são ainda pouco compreendidas, embora é bem estabelecido que organismos de maior tamanho são frequentemente mais complexos (Bonner 1988); sendo isto corroborado por evidências empíricas (Bell & Mooers 1997, Bonner 2004). A complexidade aumenta em tamanho como resultado de um maior grau de divisão de trabalho cooperativo dentro de maiores entidades (Bell & Mooers 1997).

Evidências sugerem que a propagação da vida em sua forma multicelular ocorreu devido à aparição do modo eficiente de metabolismo, o qual foi possível com o evento de Grande oxigenação (Donoghue & Antcliffe 2010). Estudos em evolução experimental corroboram o fato de que os primeiros organismos multicelulares estavam compostos de células indiferenciadas (Ratcliff et al. 2012). A divisão do trabalho e a diferenciação de células surgiu como um passo posterior na trajetória evolucionária. Ratcliff e colaboradores submeteram populações de leveduras *Sac-*

Saccharomyces cerevisiae a um ambiente onde se espera que a multicelularidade seja adaptativa. Neste experimento uma população isogênica inicial da levedura *Saccharomyces cerevisiae* é cultivada em um meio líquido rico em nutrientes com agitação em fase estacionária antes da sub-cultivação e transferência para um meio fresco (este processo se repete até 60 vezes). Nesta etapa se faz uso da gravidade para selecionar formas primitivas de multicelularidade da população de levedura unicelular. Aglomerados de células se depositam no fundo do recipiente mais rapidamente do que as células individuais, permitindo assim selecionar facilmente o agrupamento de genótipos.

Neste capítulo propomos um modelo teórico adaptativo para averiguar as condições subjacentes sobre as quais a complexidade pode evoluir. O problema é investigado no âmbito de um modelo baseado em recursos. O modelo se sustenta na transferência de fitness de um nível inferior de organização biológica (indivíduo) a um nível superior (colônia ou grupo) (Michod 2007). Conseguimos isto assumindo que células que formam parte de grupos maiores se dividem a uma menor taxa, embora grupos maiores são mais robustos, no sentido em que têm reduzida taxa de morte. Isto é referido como sendo altruísmo reprodutivo (Michod 2007). Se assume que o custo da cooperação aumenta linearmente com o tamanho de grupo, enquanto algum nível de sinergia entre as células é necessário, de modo que grupos maiores tenham uma taxa de morte menor. Em um quadro mais geral, o sinergismo entre os membros de um grupo resulta da especialização celular (divisão do trabalho), mas também há benefícios devido ao incremento do tamanho de grupo entre células idênticas. No modelo, o benefício total do altruísmo reprodutivo, assim como o sinergismo entre os membros do grupo, é capturado por uma única função a qual representa a morte de grupo como uma função decrescente do tamanho de grupo.

Aqui exploramos as condições sobre a sinergia e custo energético do altruísmo, acopladas com variáveis ambientais, tal como distribuição de recursos, que podem favorecer a formação de grupos maiores.

5.1 Descrição do modelo

Neste capítulo, como já foi mencionado, procuramos estudar a evolução da complexidade em organismos. Para isto, no nosso modelo, assumimos uma população

estruturada em grupos, onde consideramos estes grupos como sendo o equivalente a um nível superior de organização biológica, os quais são autônomos e capazes de reproduzirem-se e propagarem-se. Neste modelo assumimos a existência de uma única estratégia metabólica. A população inicial do sistema é composta de um número grande de grupos, cada um dos quais contendo, inicialmente, dois indivíduos. O fato de requerermos uma população inicial composta por uma grande quantidade de grupos é para evitar a extinção de toda a população no sistema, dado que grupos pequenos são mais propensos a extinguirem-se. O número de grupos pode variar ao longo do tempo como resultado da dinâmica populacional, sendo determinada, principalmente, pela disponibilidade de recursos e o metabolismo das células. Estes grupos competem por um recurso comum (por exemplo, glicose), fornecido dentro do sistema a uma taxa R . Ao contrário do que foi adotado no estudo realizado no capítulo 3, onde equipartição de recursos entre grupos foi assumida, aqui consideramos que a quantidade de recursos captada por um grupo é proporcional ao tamanho do grupo. A razão para isto é que ao contrário do estudo realizado no capítulo 3, onde grupos tinham uma capacidade máxima fixa, aqui essa capacidade será variável. Seguindo este raciocínio, um grupo com N_G indivíduos captará uma quantidade de recursos dada por

$$R_G = R \frac{N_G^\beta}{\sum_i N_i^\beta}, \quad (5.1)$$

onde a somatória no denominador é realizada entre todos os grupos do sistema, e o parâmetro β pode depender por exemplo da geometria dos grupos. No caso simples, quando $\beta = 1$, a equação (5.1) torna-se:

$$R_G = R \frac{N_G}{N}.$$

Aqui, N é o tamanho total da população (número de indivíduos). Este caso em particular corresponde à situação na qual o recurso captado é proporcional ao volume do grupo. O outro caso de interesse é $\beta = 2/3$. Este caso corresponde à situação na qual a quantidade de recursos disponíveis para o grupo não é proporcional ao seu

volume mas sim à área de sua superfície. Sabendo que a superfície $\propto N_G^{2/3}$, então a relação entre recursos e área será

$$R_G \propto N_G^{2/3}.$$

Naturalmente, nas deduções anteriores supomos que o volume do grupo se relaciona diretamente com o número de indivíduos que este contém, volume $\propto N_G$. Neste último caso, a razão área/volume decresce a medida que o grupo cresce. Dentro do grupo, a quantidade de recursos R_G é equitativamente distribuída entre seus membros, i. e., $R_{ind} = R_G/N_G$.

A taxa de consumo de recursos das células não desempenha um papel importante aqui, já que o recurso é igualmente compartilhado entre os membros do grupo e, além disso, estas são idênticas em suas propriedades metabólicas. Uma vez que a célula captura uma quantidade de recurso, R_{ind} , este é subsequentemente convertido em energia interna. Na natureza, as células, não podem usar a energia contida na glicose até que esta possa ser transformada e armazenada em forma de ATP, uma molécula que pode ser facilmente manipulada para executar qualquer processo intracelular e assegurar, assim, a sobrevivência da célula. Estimamos a energia produzida a partir de uma quantidade R_{ind} de recursos como sendo

$$\Delta E_{int} = A_{ATP} \left[1 - e^{-\alpha_{ATP} R_{ind}} \right], \quad (5.2)$$

que é uma função de Holling tipo II, a que tende a saturar para R_{ind} alto. Isto deve-se ao fato que o consumidor é limitado pela sua capacidade de processamento destes recursos. O parâmetro A_{ATP} representa a máxima energia que pode-se alcançar no processo completo em um passo de tempo, enquanto que α_{ATP} corresponde à medida da eficiência no processo de conversão recursos-energia. Quanto maior é o valor de α_{ATP} menor é a quantidade de recursos que se precisa para obtermos a mesma quantidade de energia. Na última fase do crescimento celular se dá o processo biológico da divisão celular, no qual uma célula se divide em duas células filhas (fissão celular). No nosso modelo, este processo de reprodução das células, é ativado toda vez que a energia armazenada pela célula (indivíduo) sobrepassa um valor crítico, que daqui em diante será denotado por ΔE_{split} . Depois

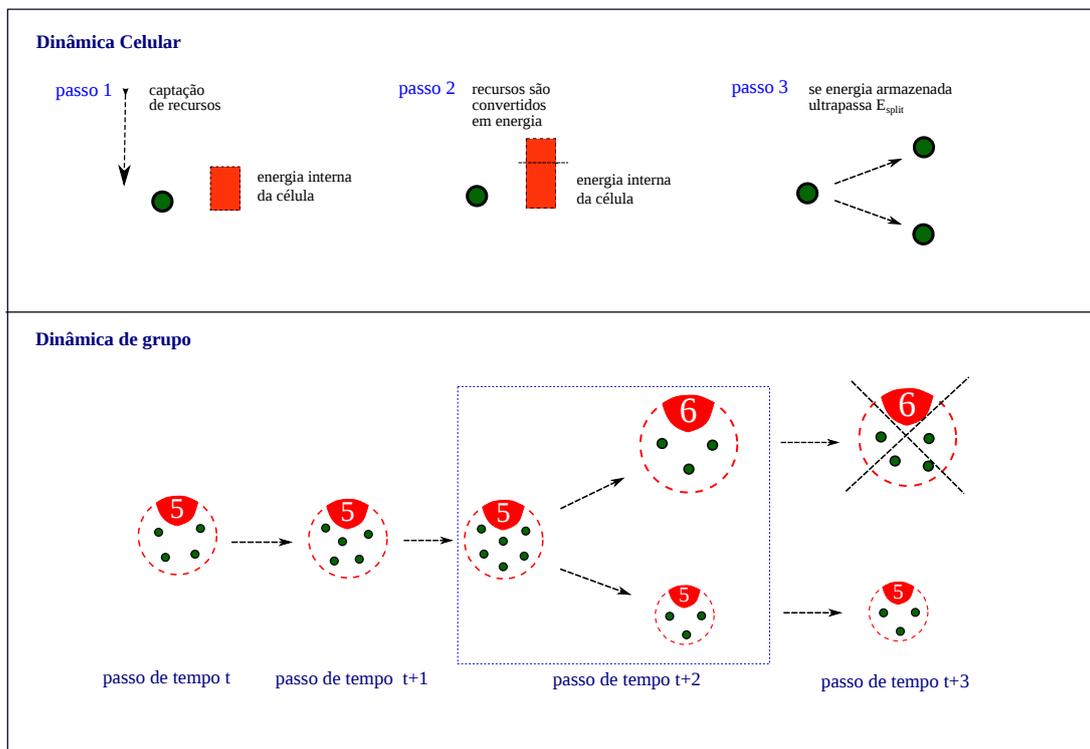


Figura 5.1: Esquema do modelo. A evolução do sistema é melhor ilustrado processos em dois distintos níveis: dinâmica celular e dinâmica de grupos. Certamente, a dinâmica celular determina diretamente a dinâmica dos grupos. Em cada passo de tempo a dinâmica celular ocorre através do consumo de recursos (passo 1), produção de energia (passo 2) e logo divisão celular se a energia interna da célula sobrepassa E_{split} .

da divisão, cada célula filha herda metade da energia da célula mãe (ver Figura 5.1).

Por sua vez, cada grupo é dotado de uma capacidade limite denotada por P_{max} . Quando o grupo ultrapassa o tamanho crítico, P_{max} , sucede-se a divisão do grupo, dando origem a dois novos grupos, sendo as células contidas no grupo original equitativamente distribuídas entre os novos grupos criados (ver Figura 5.1). Nesta fase, os grupos recém formados mantêm a capacidade limite do grupo original com probabilidade $1 - \mu$ ou muda em ± 1 com probabilidade μ . Este mecanismo de variação permite que o tamanho de grupo evoluir como resultado das forças evolucionárias agindo sobre a população. Em cada evento de mutação, cada novo grupo tem a mesma probabilidade (50%) de aumentar ou diminuir em tamanho. O custo de reprodução para sobreviver é proporcional ao tamanho da colônia. O custo

de reprodução devido ao incremento do tamanho de grupo é simulado admitindo que a energia limite que dá origem à divisão celular aumenta linearmente com o tamanho do grupo, ou seja,

$$E_{split} = E_0 + N_G \Delta E, \quad (5.3)$$

onde ΔE é o incremento na energia limite para divisão celular quando o tamanho do grupo aumenta por uma unidade. À medida que o tamanho do grupo aumenta, mais energia será necessária para que as células atinjam E_{split} e realizem a fissão binária. Este fato diminui a velocidade com o qual o grupo se expande e divide. Ao nível do grupo, a expansão dos mesmos leva a uma redução da mortalidade, uma vez que grupos de tamanho N_G são eliminados em cada geração com probabilidade

$$P_{ext} = (1 - s)^{N_G^\gamma}, \quad (5.4)$$

o qual é uma função decrescente de N_G . Na equação (5.4), s é o parâmetro de sobrevivência e o expoente $\gamma > 0$ descreve a força da interação sinérgica entre as células. Portanto, γ fornece uma medida do benefício devido ao altruísmo reprodutivo. Um incremento no valor de γ implica uma queda mais pronunciada da taxa de mortalidade com o aumento do grupo. A Figura (5.1) mostra um esquema detalhado do modelo.

5.2 Resultados

Nesta seção, apresentaremos resultados obtidos através de simulações computacionais extensivas. De particular interesse para os nossos propósitos é determinar como o tamanho dos grupos, o qual representa uma medida indireta de complexidade em organismos, é influenciado pelos demais parâmetros do modelo. A menos que dito o contrário, assumimos que a taxa de influxo de recursos é $R = 1000$, a probabilidade de mutação na capacidade limite do grupo é $\mu = 0.02$, a energia base tem valor $E_0 = 10$, e as constantes metabólicas são $A_{ATP} = 5$ e $\alpha_{ATP} = 0.5$. Todos os nossos resultados foram obtidos no regime de equilíbrio. O tempo até o sistema atingir o equilíbrio é muito sensível aos parâmetros do modelo, sendo muito mais influenciado pelo parâmetro sinérgico γ . Em um considerável número de

casos, as médias foram tomadas depois do sistema ter evoluído por 100,000,000 de gerações, o qual é um tempo considerável em termos de custo computacional. Em geral, os valores de γ foram restritos ao intervalo 0.0-0.4, já que para valores fora deste intervalo o tempo para o sistema chegar ao equilíbrio era excessivamente longo e proibitivo. Inicializamos nossas simulações com 100,000 grupos. Como foi mencionado na descrição do modelo, este número grande de grupos se fez necessário para evitar a extinção de toda a população nos estágios iniciais da evolução do nosso sistema, pois, de acordo com a probabilidade de morte da equação (5.4), grupos pequenos estão sujeitos a extinguirem-se com alta probabilidade. Um número menor de grupos não permitiria ao sistema atingir seu equilíbrio antes da extinção total da população. Por outro lado, não consideramos grupos maiores desde o principio, para de fato ter uma evolução dos tamanhos de forma completamente natural.

Um aspecto importante no atual modelo é que o sistema é auto organizado, de tal forma que seu tamanho e número de grupos não são estabelecidos a priori, mas são resultado da própria dinâmica populacional. A quantidade de recursos disponíveis no sistema conjuntamente com as propriedades metabólicas das células são críticos para a determinação da capacidade limite do sistema. Devido à estas restrições ambientais existe uma correlação negativa entre o tamanho de grupo e o número de grupos no tempo.

Na Figura 5.2 mostramos a evolução do tamanho médio do grupo no tempo, para diferentes valores do parâmetro de sinergia γ . Cada linha representa um valor diferente do parâmetro de sobrevivência s . Note que conforme aumentamos o valor de γ o sistema demora mais tempo para atingir o equilíbrio. Os resultados mostrados aqui não devem ser generalizados, já que cenários mais complexos surgem quando investigamos o papel do parâmetro de sinergia γ . Mas, claramente só é possível antever que uma sinergia maior, γ , favorece a formação de grupos maiores.

Na Figura 5.3 mostramos como é que o tamanho médio dos grupos, número médio de grupos e a probabilidade de extinção, todos avaliados no regime de equilíbrio, dependem do parâmetro de sobrevivência s . O parâmetro de sinergia γ desempenha um papel proeminente na dinâmica populacional, já que aumentando

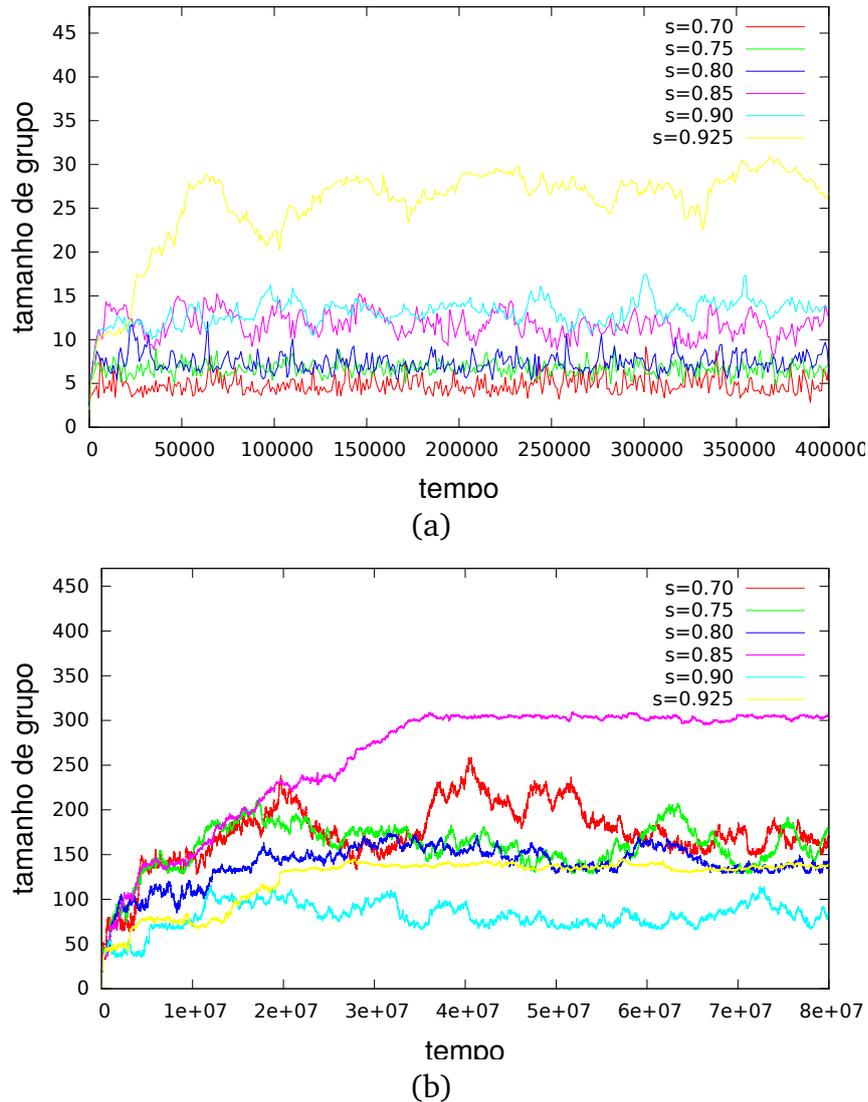


Figura 5.2: Evolução da capacidade limite para distintos valores do parâmetro sinérgico. No painel (a) $\gamma = 0.15$, enquanto que no painel (b) $\gamma = 0.25$. As diferentes linhas denotam distintos valores do parâmetro de sobrevivência s , como se indica em cada gráfico. Os valores dos outros parâmetros são $E_0 = 10$, $\Delta E = 1$, $R = 1000$, $\beta = 1$, $\mu = 0.02$, $A_{ATP} = 5$, $\alpha_{ATP} = 0.5$.

o valor deste parâmetro o efeito benéfico do altruísmo reprodutivo é realçado. Dos gráficos podemos bem diferenciar a existência de três distintos regimes com relação aos valores de γ : (i) pequeno, (ii) intermediário e (iii) grande.

Em todas as situações mostradas a probabilidade de extinção decresce monotonamente com s . Da equação (5.4) podemos ver que a probabilidade de extinção é uma função do parâmetro s , mas é importante ter em mente que P_{ext}

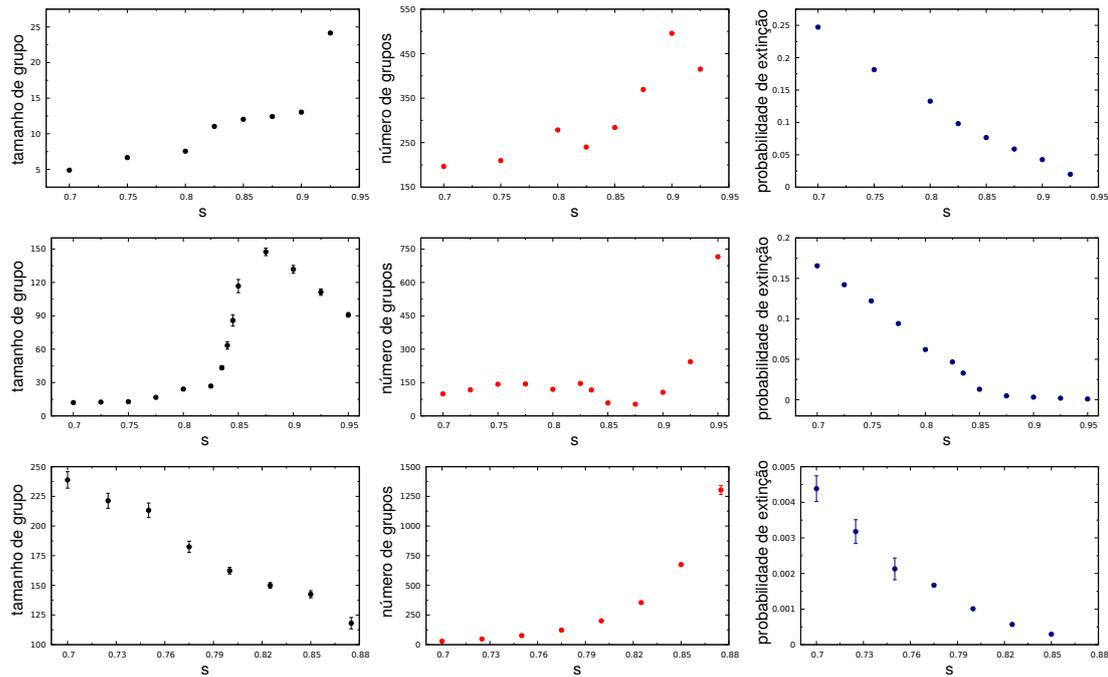


Figura 5.3: Tamanho de grupo (coluna esquerda), número de grupos (coluna central) e probabilidade de extinção (coluna direita) versus o coeficiente de sobrevivência s . Medidas feitas para cada ponto com as quantidades no equilíbrio. Os valores do parâmetro sinérgico γ são: $\gamma=0.15$ (fila superior), $\gamma=0.25$ (fila central) e $\gamma=0.3$ (fila inferior). Os outros parâmetros tem valores: taxa de influxo de recursos $R = 1000$, probabilidade de mutação $\mu=0.02$, energia base $E_0=10$, custo energético devido ao aumento de tamanho de grupo $\Delta E=1$, $\beta = 1$, e as constantes metabólicas são $A_{ATP}=5$ e $\alpha_{ATP}=0.5$.

também depende do tamanho do grupo N_G , e N_G por si só depende dos processos evolucionários. Para γ pequeno ($\gamma = 0.15$, painéis superiores), tamanho de grupo e número de grupos crescem com s . Neste regime de baixa sinergia, grupos de tamanho pequeno e intermediário são formados, e para valores grandes de s observamos tamanhos de grupo de até 25 células. Note que também a probabilidade de extinção decai rapidamente com s , variando de 0.25 a 0.01 quando s varia em um intervalo 0.7-0.925. Para o segundo regime, para γ intermediário ($\gamma = 0.25$, painéis centrais), há uma queda acentuada da probabilidade de extinção com s até alcançar valores muito pequenos, e então a taxa de variação da probabilidade diminui consideravelmente. No início, o domínio da probabilidade de extinção pequena, o tamanho do grupo começa a aumentar abruptamente, tem um pico pronunciado, e subsequentemente cai com o aumento do valor de s . Isto também se reflete no número de colônias, as quais têm um comportamento oposto do tamanho do grupo. No terceiro regime, que consideramos ocorrer para valores grandes de γ ($\gamma=0.3$,

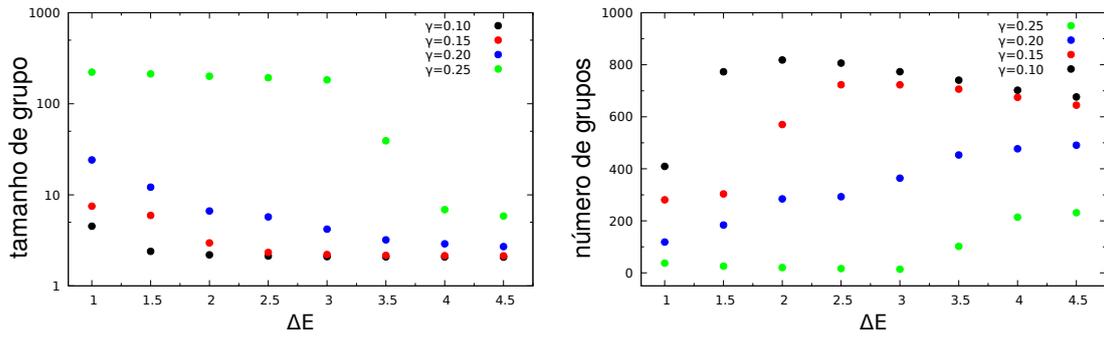


Figura 5.4: Dependência do custo energético ΔE . Tamanho de grupo (painel esquerdo) e número de grupos (painel direito) *versus* ΔE . Os valores dos parâmetros são: taxa de influxo de recursos $R=1000$, probabilidade de mutação $\mu = 0.02$, energia base $E_0=10$, parâmetro de sobrevivência $S=0.8$, $\beta=1$, e as constantes metabólicas são $A_{ATP}=5$, $\alpha_{ATP}=0.5$. Os valores do parâmetro sinérgico são indicados nos painéis.

painéis inferiores), a população sempre evolui no domínio de baixas probabilidades de extinção de grupos. Como no caso anterior, tamanho de grupo e número de grupos tem tendências opostas, com o tamanho de grupo diminuindo e o número de grupos aumentando com s . No domínio de P_{ext} pequeno, o tamanho de grupo é consideravelmente grande e pode atingir facilmente 100 ou mais células.

Na Figura 5.4 se mostra a influência do custo energético, ΔE , sobre a dinâmica evolucionária. A quantidade ΔE pode também ser vista como uma medida do custo estabelecido devido ao altruísmo reprodutivo. Mostramos aqui resultados para diferentes valores do parâmetro sinérgico γ . Valores maiores de ΔE retardam a taxa na qual as células se dividem e, portanto, também diminuem a taxa na qual os grupos se dividem. O sistema evoluirá até chegar a um dado tamanho de grupo no qual o custo energético para um aumento de tamanho adicional não é mais compensado por uma redução da probabilidade da extinção.

Na Figura 5.5 apresentamos mapas de calor para a média do tamanho de grupo, número de grupos e probabilidade de extinção, medidos no regime estacionário, em termos do parâmetro de sinergia γ e do parâmetro de sobrevivência s . Nos gráficos se faz uma exploração completa da dependência destas quantidades em termos de γ e s em intervalos onde os resultados das simulações são razoáveis. Do painel 5.5(a), observamos que quando s toma valores pequenos e intermediários, um aumento do parâmetro de sinergia γ sempre leva a um aumento do tamanho de grupo, exceto para valores de s muito grandes. Por exemplo, para $s \simeq 0,87$ o tamanho de grupo é

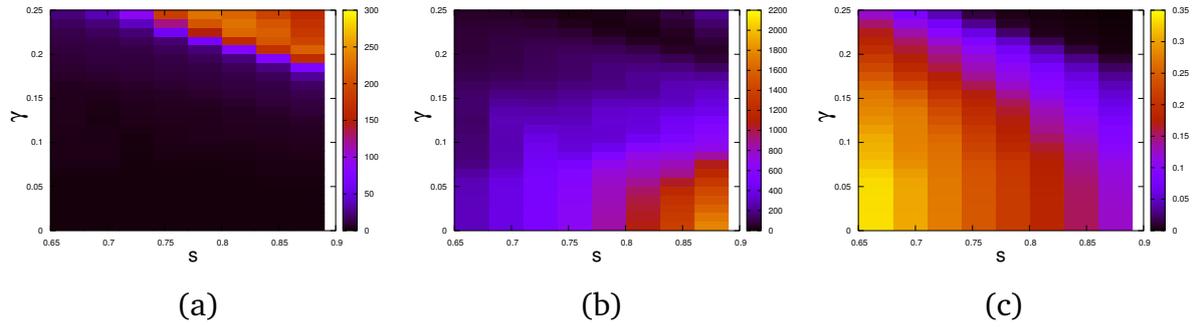


Figura 5.5: Mapas de calor para tamanho de grupo, número de grupos e probabilidade de extinção em termos de γ e s . Os valores dos parâmetros são: taxa de influxo de recursos $R=1000$, probabilidade de mutação $\mu = 0.02$, energia base $E_0=10$, custo energético devido ao incremento de tamanho do grupo $\Delta E=1$, $\beta=1$, e as constante metabólicas são $A_{ATP}=5$, $\alpha_{ATP}=0.5$.

maximizado em valores intermediários de γ . De forma intuitiva, devido à limitação de recursos no sistema, podemos inferir que o número de grupos e o tamanho dos grupos estão acoplados e negativamente correlacionados, mas isto nem sempre é observado. Dos gráficos checamos que para valores pequenos de γ , o número de grupos (ver Figura 5.5-b) varia drasticamente de aproximadamente uma centena até valores de ordem 2000 conforme a magnitude do parâmetro de sobrevivência s aumenta, mas isto acontece sem uma variação considerável do tamanho de grupo (Figura 5.5-a). Este rápido crescimento do número de grupos com s ocorre devido à forte redução da probabilidade de extinção, também com s (ver Figura 5.5-c). Das Figuras 5.3 e 5.5(a) vemos que um maior tamanho de grupo nem sempre corresponde a uma menor probabilidade de extinção. Por exemplo, para $\gamma \simeq 0.22$ o tamanho de grupo atinge seu máximo para valores intermediários de s , enquanto que a probabilidade de extinção ainda diminui a medida que s aumenta. N_G e s afetam o valor de P_{ext} , já que, como vimos na descrição do modelo, a probabilidade de extinção é uma função destas quantidades, sendo s um parâmetro do modelo e N_G uma variável que resulta da dinâmica.

Como foi mencionado anteriormente, a disponibilidade de recursos tem um papel importante na evolução da população, permitindo às células a partir do seu consumo converter os recursos em energia interna. Portanto, é importante entender como o influxo de recursos afeta a dinâmica da população. Na Figura 5.6 mostramos a influência do influxo de recursos R sobre a tamanho dos grupos e

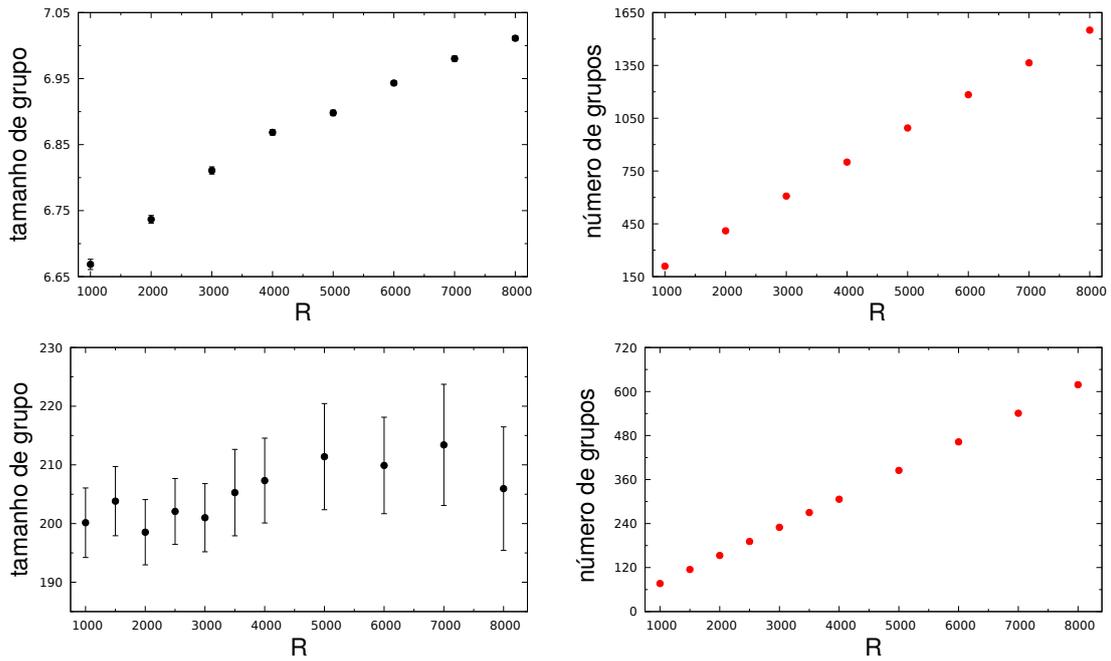


Figura 5.6: Influência do influxo de recursos na dinâmica populacional. Tamanho de grupo (painel esquerdo) e número de grupos (painel direito) *versus* a taxa de influxo de recursos R . Os valores do parâmetro sinérgico γ são: $\gamma=0.15$ (painéis superiores) e $\gamma=0.30$ (painéis inferiores). Os outros parâmetros tem valores: probabilidade de mutação $\mu=0.02$, energia base $E_0=10$, custo energético devido ao aumento de tamanho de grupo $\Delta E=1$, $\beta = 1$, parâmetro de sobrevivência $s=0.75$, e as constantes metabólicas são $A_{ATP}=5$ e $\alpha_{ATP}=0.5$.

o número de grupos para diferentes regimes no que diz respeito ao parâmetro de sinergia γ . Os painéis superiores correspondem a um baixo nível de interação sinérgica, $\gamma = 0.15$, enquanto que nos painéis inferiores, $\gamma = 0.3$ é caracterizado por uma interação sinérgica suficientemente alta. Das figuras, podemos facilmente concluir que a variação do nível de recursos fornecidos ao sistema conduz a uma rápida resposta no número de grupos, mas a influência no tamanho de grupo é fraca. Como podemos ver, o número de grupos, para ambos regimes, é positivamente correlacionado com a taxa de influxo de recursos R , exibindo uma relação linear. Por outro lado, vemos que para γ pequeno, existe uma pequena tendência de crescimento do tamanho de grupo com R , embora a variação relativa seja pequena; e para γ grande não existe uma tendência clara.

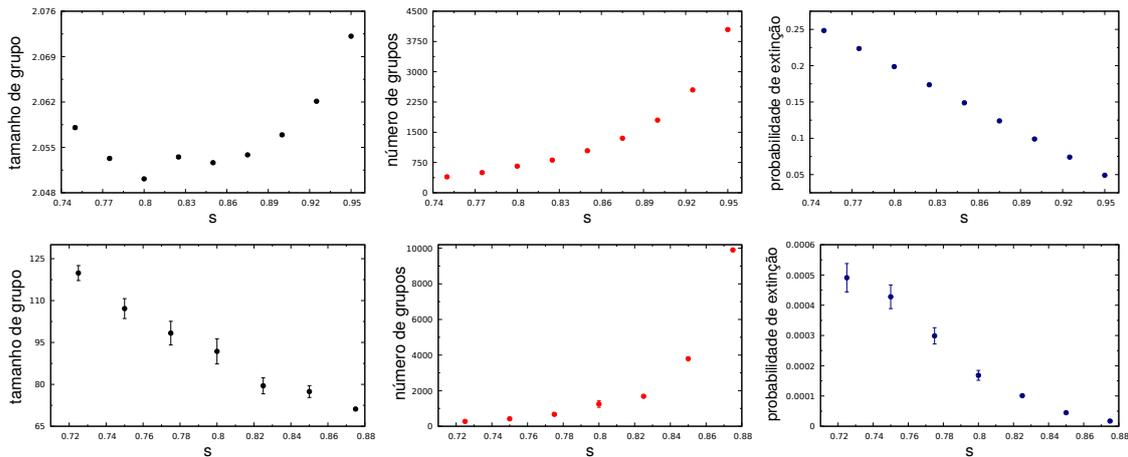


Figura 5.7: O caso $\beta = 2/3$. Tamanho de grupo (coluna esquerda), número de grupos (coluna central) e probabilidade de extinção (coluna direita) *versus* coeficiente de sobrevivência s . Medidas feitas para cada ponto com as quantidades no equilíbrio. Os valores do parâmetro sinérgico γ são: $\gamma=0.15$ (fila superior), e $\gamma=0.40$ (fila inferior). Os outros parâmetros tem valores: taxa de influxo de recursos $R = 1000$, probabilidade de mutação $\mu=0.02$, energia base $E_0=10$, custo energético devido ao aumento de tamanho de grupo $\Delta E=1$, e as constantes metabólicas são $A_{ATP}=5$ e $\alpha_{ATP}=0.5$.

5.2.1 Análise do caso $\beta = 2/3$

Nos resultados anteriormente descritos exploramos o caso em que $\beta = 1$, ou seja, em que a quantidade de recursos captados por cada grupo cresce linearmente com o seu tamanho. Nesta parte, mostramos os resultados considerando $\beta = 2/3$, isto é, o caso em que a quantidade de recursos dentro do grupo é proporcional a $N_G^{2/3}$, ou seja, proporcional a sua área de superfície. Como mencionamos na descrição do modelo, seção 5.1, esta condição é particularmente interessante, já que um incremento no tamanho do grupo resulta em uma redução da razão entre a área da superfície sobre o volume, onde consideramos que o volume do grupo é proporcional ao número de indivíduos que este contém. Em realidade, se supõe que a queda desta razão é o motivo pelo qual as células não crescem indefinidamente (Solari et al. 2006). Na Figura 5.7 apresentamos a dependência das medias do tamanho de grupo, número de grupos e a probabilidade de extinção com s . Da figura, vemos que tanto para γ baixo e alto a probabilidade de extinção decresce ao aumentarmos s ; isto leva, subsequentemente, a um incremento no número de grupos no equilíbrio. Este mesmo comportamento foi observado para $\beta = 1$, Figura 5.3. Por outro lado, temos que para baixa sinergia, $\gamma \simeq 0.15$, o tamanho de grupo

permanece muito baixo em torno de duas células. Não há evolução de complexidade. Já para γ alto, temos um comportamento similar ao visto por $\beta = 1$. Mas está claro que, para se obter grupos de tamanho semelhante ao caso $\beta = 1$, requer-se um maior nível de sinergia.

5.2.2 O papel das taxas metabólicas

Uma das nossas motivações no presente trabalho tem a ver com a evidência de que a emergência da multicelularidade é relacionada ao evento da Grande Oxigenação, o qual permitiu o surgimento de um modo eficiente de metabolismo, isto é, a respiração aeróbica (Donoghue & Antcliffe 2010). Nesta etapa da evolução da vida na terra, as células evoluíram para um modo mais eficiente de produção de ATP utilizando oxigênio. Devido ao uso desta via metabólica, a qual se produz mais ATP que em um processo anaeróbico (sem oxigênio), os organismos primitivos em tamanho tornaram-se mais complexos. Nesta parte, estamos interessados em saber como as propriedades metabólicas da célula, as quais são caracterizadas pelas quantidades A_{ATP} e α_{ATP} , afetam a evolução da complexidade. Como foi discutido na descrição do modelo, §5.1, estes parâmetros estão relacionados com a energia que pode ser produzida pela célula dada uma quantidade de recursos. De acordo com a equação que descreve o incremento de energia, equação (5.2), se infere que um aumento nos valores das quantidades A_{ATP} ou α_{ATP} implica que mais energia pode ser produzida pela célula a partir de uma certa quantidade de recursos. O parâmetro A_{ATP} representa o nível de saturação de energia que pode resultar, enquanto que α_{ATP} corresponde a uma medida da eficiência no processo de conversão de recursos em energia (Amado et al. 2016), isto é, esta quantidade descreve quão rapidamente a função atinge o regime de saturação com o recurso adquirido.

Na Figura 5.8 mostramos como variam com A_{ATP} e α_{ATP} o tamanho de grupo, número de grupos e probabilidade de extinção. Nas simulações fixamos o nível de sinergia em $\gamma = 0.25$. Dos gráficos se pode observar que, qualitativamente, estes parâmetros afetam de forma similar o comportamento do tamanho de grupo e número de grupos. Como mencionamos no paragrafo anterior, maiores valores de A_{ATP} e α_{ATP} implicam numa maior quantidade de energia produzida a partir de

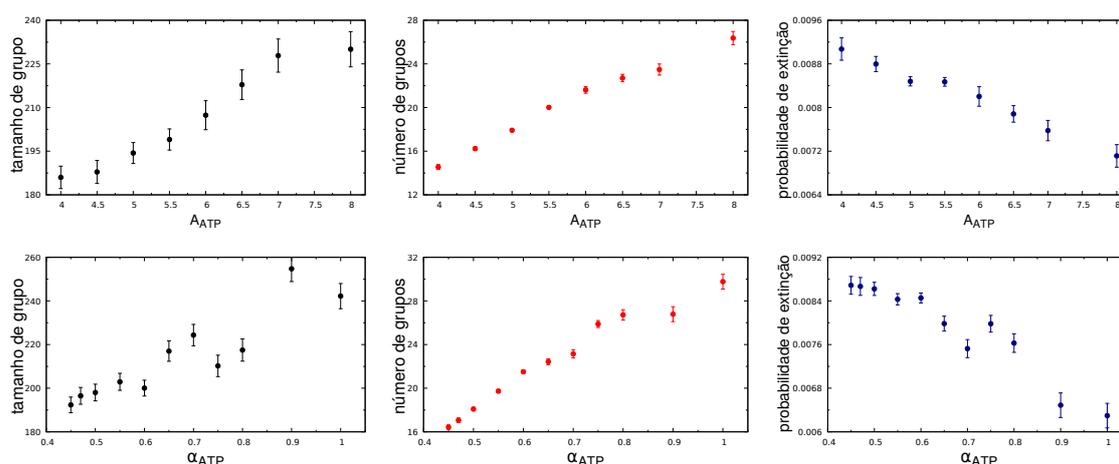


Figura 5.8: Dependência das propriedades metabólicas. Painéis superiores: tamanho de grupo (painel esquerdo), número de grupos (painel central) e probabilidade de extinção *versus* A_{ATP} . Painéis inferiores: tamanho de grupo (painel esquerdo), número de grupos (painel central) e probabilidade de extinção *versus* α_{ATP} . Os valores dos outros parâmetros são: $\gamma=0.25$, $R=1000$, $\mu=0.02$, $E_0=10$, $\Delta E=10$, $s=0.75$, $A_{ATP}=5$ (fila superior), e $\alpha_{ATP}=0.5$ (fila inferior).

uma mesma quantidade de recursos, ou seja, as células atingirão mais rapidamente a energia limite E_{max} , reproduzindo-se, assim, mais frequentemente. Dito isto, é de esperar-se, portanto, que as magnitudes do tamanho de grupo e o número de grupos aumentem com o incremento dos valores de A_{ATP} e α_{ATP} . Logo, estes resultados estão de acordo com o que foi discutido no início desta seção, isto é, com o fato de que um modo de metabolismo eficiente permite formas de vida mais complexas. Estes resultados implicam que a conjectura sobre o papel do metabolismo na evolução da complexidade parece estar correta.

5.3 Conclusões

Neste capítulo investigamos as condições subjacentes que fazem possível a evolução do tamanho de grupo, o qual serve como um proxy para medidas de complexidade dos organismos. Uma grande quantidade de estudos tem reportado uma correlação positiva entre a complexidade nos organismos e seu tamanho, o qual pode ser quantificado com o número de células (Bell & Mooers 1997, Bonner 2004) ou inclusive o tamanho da colônia (Anderson & McShea 2001, Ferguson-Gow et al. 2014) no caso de evolução social. O nosso modelo evolucionário depende da existência de um tradeoff entre reprodução e sobrevivência. No modelo se assume

uma transferência de fitness de um nível de organização inferior (células) a um nível de organização biológica superior (organismo). O custo a ser pago resulta quando as células que pertencem a grupos maiores necessitam maior energia para empreender a fissão binária. Em contraste, estes grupos maiores são menos propensos à extinção. O benefício em grupos de tamanhos maiores é ajustado mediante o parâmetro γ o qual fixa o nível de sinergia entre os membros do grupo. A vantagem de grupos maiores pode surgir de simples características tais como escapar da predação, bem como de interações mais complexas como resultado da divisão de trabalho, o qual se espera que surja em organismos compostos por um número razoável de células (Grosberg & Strathmann 2007, Solari et al. 2006). De fato, a existência de uma correlação positiva entre complexidade e robustez parece ser um aspecto mais geral de sistemas em diversos campos (Carlson & Doyle 2002).

O nosso estudo se centra na análise de como o tamanho de grupo, número de grupos e probabilidade de extinção evoluem até atingir o estado de equilíbrio. A probabilidade de extinção também é resultado da própria evolução do sistema, já que esta tem uma dependência com o tamanho de grupo. De acordo com as regras do modelo, o sistema deve evoluir até que a vantagem provocada pelo aumento do tamanho de grupo seja contrabalanceada pelo custo energético imposto a nível celular; dito de outro modo, o sistema deve evoluir até que a taxa com que as células que nascem iguale a taxa com que as células que morrem. Este balanço é muito influenciado pelo nível de sinergia entre os membros do grupo. Embora a capacidade limite do sistema (número total de células na população) seja determinada pelo influxo de recursos e as propriedades metabólicas das células, nos resultados nem sempre observamos uma correlação negativa entre o tamanho de grupo e o número de grupos. Nossos resultados ainda indicam que a conjectura de que, o modo eficiente deve estar diretamente relacionado com a evolução da complexidade, parece estar correta.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Esta tese foi dividida em três frentes de trabalho que foram desenvolvidos de forma sequencial e complementar. Cada um destes trabalhos deu origem a um artigo científico publicado em periódico internacional (Amado et al. 2016, Fernández et al. 2016, Fernández & Campos 2017).

Na primeira parte da tese, realizamos uma análise evolucionária invasiva para determinar as condições necessárias para o estabelecimento e fixação do modo eficiente de metabolismo em um cenário de competição com estirpes ineficientes, mas que possuem maior taxa de crescimento. Nossa ideia principal, foi verificar se a estruturação em grupos, que aqui visa representar os primeiros organismos multicelulares não-diferenciados, é uma condição para a manutenção e estabilidade do metabolismo eficiente. O problema estudado foi discutido também no âmbito da teoria de jogos evolucionários. Por meio do estudo do sistema estruturado, como também de populações homogêneas, verificamos que na ausência de qualquer mecanismo adicional, a estruturação é condição chave para a fixação do metabolismo eficiente. Entre os mecanismos associados com a dinâmica de grupos, foi verificado que a elasticidade dos grupos (expansão), divisão de grupos devido a existência de uma capacidade limite, e a sobreposição de gerações, contribuem para a promoção da estratégia metabólica eficiente.

A segunda parte do trabalho estende o modelo proposto inicialmente, de forma a introduzir um mecanismo adicional que não a estruturação para verificar a possibilidade de coexistência entre as diferentes estirpes (eficiente e ineficiente), conforme foi observado em populações de leveduras. É conjecturado que tal coexistência torna-se possível devido à produção de uma toxina quando as células trabalham no modo metabólico de fermentação. Essa coexistência é verificada em populações de levedura em meio líquido, correspondendo a uma população homogênea. Pro-

pusemos um modelo, que assume a existência de uma toxina, cuja produção é proporcional à população de indivíduos da estirpe ineficiente, e que afeta diretamente a taxa de reprodução das duas estirpes. Verificamos de fato que este mecanismo pode assegurar a coexistência das duas estirpes, e interessantemente, vimos que o domínio dessa coexistência no espaço de parâmetros é ampliado a medida em que se incrementa o influxo de recursos ao meio. Este resultado é de certa forma não esperado, dado que de uma forma mais geral, uma maior disponibilidade de recursos tende a favorecer a estratégia egoísta (estirpe ineficiente).

Por último, abordamos de uma forma implícita a questão da evolução da complexidade, utilizando-se como uma proxy para complexidade o tamanho dos grupos. O modelo proposto é adaptativo no que se refere aos tamanhos de grupo, e não há qualquer condição inicial no sentido de favorecer a formação de grupos maiores. O modelo assume de forma também implícita uma transferência de fitness do nível individual para o grupo, dado que grupos maiores são menos susceptíveis à morte, porém tal vantagem ocorre às custas de um maior custo reprodutivo para o indivíduo.

Todos os trabalhos aqui desenvolvidos abrem caminho para desmembramentos futuros, e têm sido foco de estudo em nosso grupo. A questão dos tradeoffs e suas implicações é hoje um dos temas dominantes na literatura científica. Aqui focamos unicamente no tradeoff entre taxa de consumo e eficiência. Uma linha promissora é investigar a interação entre tradeoffs simultâneos e suas implicações tanto em um contexto ecológico, como evolucionário. Neste último, de particular interesse é a questão da divisão de tarefas e especialização em organismos multicelulares.

REFERÊNCIAS

- Acerenza, L. (2016), 'Constraints, trade-offs and the currency of fitness', *Journal of molecular evolution* **82**(2-3), 117–127.
- Aledo, J. C. (2008), 'An early and anaerobic scenario for the transition to undifferentiated multicellularity', *Journal of molecular evolution* **67**(2), 145–153.
- Aledo, J. C. & del Valle, A. E. (2004), 'The atp paradox is the expression of an economizing fuel mechanism', *Journal of Biological Chemistry* **279**(53), 55372–55375.
- Aledo, J. C., Pérez-Claros, J. A. & Del Valle, A. E. (2007), 'Switching between cooperation and competition in the use of extracellular glucose', *Journal of molecular evolution* **65**(3), 328–339.
- Amado, A., Fernández, L., Huang, W., Ferreira, F. F. & Campos, P. R. (2016), 'Competing metabolic strategies in a multilevel selection model', *Royal Society open science* **3**(11), 160544.
- Anderson, C. & McShea, D. W. (2001), 'Individual versus social complexity, with particular reference to ant colonies', *Biological reviews* **76**(2), 211–237.
- Axelrod, R. & Axelrod, R. M. (1984), *The evolution of cooperation*, Vol. 5145, Basic Books (AZ).
- Bell, G. & Mooers, A. O. (1997), 'Size and complexity among multicellular organisms', *Biological Journal of the Linnean Society* **60**(3), 345–363.

-
- Bonner, J. T. (1988), *The evolution of complexity by means of natural selection*, Princeton University Press.
- Bonner, J. T. (1998), 'The origins of multicellularity', *Integrative Biology Issues News and Reviews* **1**(1), 27–36.
- Bonner, J. T. (2004), 'Perspective: the size-complexity rule', *Evolution* **58**(9), 1883–1890.
- Bonner, J. T. (2009), *First signals: the evolution of multicellular development*, Princeton University Press.
- Boraas, M. E., Seale, D. B. & Boxhorn, J. E. (1998), 'Phagotrophy by a flagellate selects for colonial prey: a possible origin of multicellularity', *Evolutionary Ecology* **12**(2), 153–164.
- Campbell, M. K. & Farrell, S. O. (2011), 'Biochemistry, brooks', *Cole, Belmont, CA* .
- Cardona, T., Murray, J. W. & Rutherford, A. W. (2015), 'Origin and evolution of water oxidation before the last common ancestor of the cyanobacteria', *Molecular biology and evolution* **32**(5), 1310–1328.
- Carlson, J. M. & Doyle, J. (2002), 'Complexity and robustness', *Proceedings of the national academy of sciences* **99**(suppl 1), 2538–2545.
- Cech, T. R. (2000), 'The ribosome is a ribozyme', *Science* **289**(5481), 878–879.
- Celiker, H. & Gore, J. (2013), 'Cellular cooperation: insights from microbes', *Trends in cell biology* **23**(1), 9–15.
- Damore, J. A. & Gore, J. (2012), 'Understanding microbial cooperation', *Journal of theoretical biology* **299**, 31–41.
- Darwin, C. (1982), *The Origin of Species: By Means of Natural Selection Or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. Ed. with an Introd. by JW Burrow, Penguin.
- Dawkins, R. (2016), *The selfish gene*, Oxford university press.

De Jong, G. & Van Noordwijk, A. (1992), 'Acquisition and allocation of resources: genetic (co) variances, selection, and life histories', *The American Naturalist* **139**(4), 749–770.

Donoghue, P. C. & Antcliffe, J. B. (2010), 'Early life: Origins of multicellularity', *Nature* **466**(7302), 41–42.

Ferguson-Gow, H., Sumner, S., Bourke, A. F. & Jones, K. E. (2014), Colony size predicts division of labour in attine ants, in 'Proc. R. Soc. B', Vol. 281, The Royal Society, p. 20141411.

Fernández, L., Amado, A., Campos, P. R. & Ferreira, F. F. (2016), 'Coexistence of competing metabolic pathways in well-mixed populations', *Physical Review E* **93**(5), 052401.

Fernández, L. & Campos, P. R. (2017), 'Evolution of complexity in a resource-based model', *The European Physical Journal Plus* **132**(2), 72.

Ferreira, F. F. & Campos, P. R. (2013), 'Multilevel selection in a resource-based model', *Physical Review E* **88**(1), 014101.

Fisher, R. A. (1999), *The genetical theory of natural selection: a complete variorum edition*, Oxford University Press.

Fox, J. (2011), 'Why expect trade-offs in ecology and evolution?'

URL: <https://oikosjournal.wordpress.com/2011/04/27/why-expect-trade-offs-in-ecology-and-evolution/>

Frick, T. & Schuster, S. (2003), 'An example of the prisoner's dilemma in biochemistry', *Naturwissenschaften* **90**(7), 327–331.

Futuyma, D. J. (2013), *Evolution*, Sinauer Associates.

Gerhart, J. & Kirschner, M. (1997), *Cells, embryos, and evolution: Toward a cellular and developmental understanding of phenotypic variation and evolutionary adaptability*, number 575.21 GER, Blackwell Science Malden.

-
- Ghalambor, C. K. & Martin, T. E. (2001), 'Fecundity-survival trade-offs and parental risk-taking in birds', *Science* **292**(5516), 494–497.
- Grosberg, R. K. & Strathmann, R. R. (2007), 'The evolution of multicellularity: a minor major transition?', *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **38**, 621–654.
- Gudelj, I., Beardmore, R., Arkin, S. & MacLean, R. (2007), 'Constraints on microbial metabolism drive evolutionary diversification in homogeneous environments', *Journal of evolutionary biology* **20**(5), 1882–1889.
- Haldane, J. B. S. (1927), A mathematical theory of natural and artificial selection, part v: selection and mutation, in 'Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society', Vol. 23, Cambridge University Press, pp. 838–844.
- Hamilton, W. D. (1964), 'The genetical theory of social behavior i and ii', *J. theor. Biol.* **7**, 1–52.
- Hamilton, W. D. (1972), 'Altruism and related phenomena, mainly in social insects', *Annual Review of Ecology and systematics* **3**(1), 193–232.
- Hardin, G. (1968), 'The tragedy of the commons', *Science* **162**(3859), 1243–1248.
URL: <http://science.sciencemag.org/content/162/3859/1243>
- Hardin, G. et al. (1960), 'The competitive exclusion principle', *science* **131**(3409), 1292–1297.
- Hauser, O. P., Rand, D. G., Peysakhovich, A. & Nowak, M. A. (2014), 'Cooperating with the future', *Nature* **511**(7508), 220.
- Helling, R. B. (2002), 'Speed versus efficiency in microbial growth and the role of parallel pathways', *Journal of bacteriology* **184**(4), 1041–1045.
- Helnrlch, R., Montero, F., Klipp, E., Waddell, T. G. & Meléndez-Hevia, E. (1997), 'Theoretical approaches to the evolutionary optimization of glycolysis', *The FEBS Journal* **243**(1-2), 191–201.

-
- Herron, M. D., Hackett, J. D., Aylward, F. O. & Michod, R. E. (2009), 'Triassic origin and early radiation of multicellular volvocine algae', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **106**(9), 3254–3258.
- Hirshfield, M. F. & Tinkle, D. W. (1975), 'Natural selection and the evolution of reproductive effort', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **72**(6), 2227–2231.
- Houle, D. (1992), 'Comparing evolvability and variability of quantitative traits.', *Genetics* **130**(1), 195–204.
- Johnston, L. A. (2009), 'Competitive interactions between cells: death, growth, and geography', *Science* **324**(5935), 1679–1682.
- Kappler, O., Janssen, P. H., Kreft, J.-U. & Schink, B. (1997), 'Effects of alternative methyl group acceptors on the growth energetics of the o-demethylating anaerobe holophaga foetida', *Microbiology* **143**(4), 1105–1114.
- Kopp, R. E., Kirschvink, J. L., Hilburn, I. A. & Nash, C. Z. (2005), 'The paleoproterozoic snowball earth: a climate disaster triggered by the evolution of oxygenic photosynthesis', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**(32), 11131–11136.
- Kreft, J.-U. (2004), 'Biofilms promote altruism', *Microbiology* **150**(8), 2751–2760.
- Kreft, J.-U. & Bonhoeffer, S. (2005), 'The evolution of groups of cooperating bacteria and the growth rate versus yield trade-off', *Microbiology* **151**(3), 637–641.
- Kümmerli, R., Gardner, A., West, S. A. & Griffin, A. S. (2009), 'Limited dispersal, budding dispersal, and cooperation: an experimental study', *Evolution* **63**(4), 939–949.
- Lewontin, R. C. (1970), 'The units of selection', *Annual review of ecology and systematics* **1**(1), 1–18.

Lipson, D. A., Monson, R. K., Schmidt, S. K. & Weintraub, M. N. (2009), 'The trade-off between growth rate and yield in microbial communities and the consequences for under-snow soil respiration in a high elevation coniferous forest', *Biogeochemistry* **95**(1), 23–35.

Lloyd, W. F. (1833), *Two lectures on the checks to population*.

Losos, J. B. (2013), *The Princeton guide to evolution*, Princeton University Press.

MacLean, R. (2008), 'The tragedy of the commons in microbial populations: insights from theoretical, comparative and experimental studies', *Heredity* **100**(5), 471.

MacLean, R. C. & Gudelj, I. (2006), 'Resource competition and social conflict in experimental populations of yeast', *Nature* **441**(7092), 498–501.

Maynard Smith, J. & Szathmary, E. (1999), 'The origins of life: from the birth of life to the origin of language'.

Meyer, J. R., Gudelj, I. & Beardmore, R. (2015), 'Biophysical mechanisms that maintain biodiversity through trade-offs'.

Michod, R. E. (1996), 'Cooperation and conflict in the evolution of individuality. ii. conflict mediation', *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* **263**(1372), 813–822.

Michod, R. E. (2007), 'Evolution of individuality during the transition from unicellular to multicellular life', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**(suppl 1), 8613–8618.

Miller, S. L. et al. (1974), 'The origins of life on the earth', *Concept of Modern biology series* .

Molenaar, D., Van Berlo, R., De Ridder, D. & Teusink, B. (2009), 'Shifts in growth strategies reflect tradeoffs in cellular economics', *Molecular systems biology* **5**(1), 323.

Novak, M., Pfeiffer, T., Lenski, R. E., Sauer, U. & Bonhoeffer, S. (2006), 'Experimental tests for an evolutionary trade-off between growth rate and yield in *e. coli*', *The American Naturalist* **168**(2), 242–251.

Nowak, M. A. (2006a), *Evolutionary dynamics*, Harvard University Press.

Nowak, M. A. (2006b), 'Five rules for the evolution of cooperation', *science* **314**(5805), 1560–1563.

Nowak, M. A., Sasaki, A., Taylor, C. & Fudenberg, D. (2004), 'Emergence of cooperation and evolutionary stability in finite populations', *Nature* **428**(6983), 646.

Okasha, S. (2006), *Evolution and the levels of selection*, Oxford University Press.

Otterstedt, K., Larsson, C., Bill, R. M., Ståhlberg, A., Boles, E., Hohmann, S. & Gustafsson, L. (2004), 'Switching the mode of metabolism in the yeast *saccharomyces cerevisiae*', *EMBO reports* **5**(5), 532–537.

Parker, E. T., Cleaves, H. J., Dworkin, J. P., Glavin, D. P., Callahan, M., Aubrey, A., Lazcano, A. & Bada, J. L. (2011), 'Primordial synthesis of amines and amino acids in a 1958 miller h₂s-rich spark discharge experiment', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**(14), 5526–5531.

Parker, M. & Kamenev, A. (2010), 'Mean extinction time in predator-prey model', *Journal of Statistical Physics* **141**(2), 201–216.

Pfeiffer, T. & Bonhoeffer, S. (2002), 'Evolutionary consequences of tradeoffs between yield and rate of atp production'.

Pfeiffer, T. & Bonhoeffer, S. (2003), 'An evolutionary scenario for the transition to undifferentiated multicellularity', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**(3), 1095–1098.

Pfeiffer, T. & Schuster, S. (2005), 'Game-theoretical approaches to studying the evolution of biochemical systems', *Trends in biochemical sciences* **30**(1), 20–25.

-
- Pfeiffer, T., Schuster, S. & Bonhoeffer, S. (2001), 'Cooperation and competition in the evolution of atp-producing pathways', *Science* **292**(5516), 504–507.
- Postma, E., Verduyn, C., Scheffers, W. A. & Van Dijken, J. P. (1989), 'Enzymic analysis of the crabtree effect in glucose-limited chemostat cultures of *saccharomyces cerevisiae*.' *Applied and environmental microbiology* **55**(2), 468–477.
- Rankin, D. J., Bargum, K. & Kokko, H. (2007), 'The tragedy of the commons in evolutionary biology', *Trends in ecology & evolution* **22**(12), 643–651.
- Ratcliff, W. C., Denison, R. F., Borrello, M. & Travisano, M. (2012), 'Experimental evolution of multicellularity', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109**(5), 1595–1600.
- Rich, P. (2003), 'The molecular machinery of keilin's respiratory chain'.
- Sadava, D. E., Hillis, D. M., Heller, H. C. & Berenbaum, M. (2009), *Life: the science of biology*, Vol. 2, Macmillan.
- Sadava, D. & Purves, W. H. (2009), *Vida/Life: La ciencia de la biología/The Science of Biology*, Ed. Médica Panamericana.
- Schirrmeister, B. E., Antonelli, A. & Bagheri, H. C. (2011), 'The origin of multicellularity in cyanobacteria', *BMC evolutionary biology* **11**(1), 45.
- Schirrmeister, B. E., Gugger, M. & Donoghue, P. C. (2015), 'Cyanobacteria and the great oxidation event: evidence from genes and fossils', *Palaeontology* **58**(5), 769–785.
- Sinervo, B. & Svensson, E. (1998), 'Mechanistic and selective causes of life history trade-offs and plasticity', *Oikos* pp. 432–442.
- Smith, J. M. & Price, G. R. (1973), 'The logic of animal conflict', *Nature* **246**(5427), 15–18.
- Smith, J. M. & Szathmary, E. (1997), *The major transitions in evolution*, Oxford University Press.

-
- Solari, C. A., Ganguly, S., Kessler, J. O., Michod, R. E. & Goldstein, R. E. (2006), 'Multicellularity and the functional interdependence of motility and molecular transport', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **103**(5), 1353–1358.
- Stearns, S. C. (1989), 'Trade-offs in life-history evolution', *Functional ecology* **3**(3), 259–268.
- Stearns, S. C. (1992), *The evolution of life histories*, Vol. 249, Oxford University Press Oxford.
- Stearns, S. C. (2000), 'Life history evolution: successes, limitations, and prospects', *Naturwissenschaften* **87**(11), 476–486.
- Szathmáry, E. & Smith, J. M. (1995), 'The major evolutionary transitions', *Nature* **374**(6519), 227–232.
- Szostak, J. W. (2009), 'Origins of life: Systems chemistry on early earth', *Nature* **459**(7244), 171–172.
- Tilman, D. (1982), *Resource competition and community structure*, Princeton university press.
- Traulsen, A. & Nowak, M. A. (2006), 'Evolution of cooperation by multilevel selection', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **103**(29), 10952–10955.
- Trivers, R. L. (1971), 'The evolution of reciprocal altruism', *The Quarterly review of biology* **46**(1), 35–57.
- van Dijken, J. P., Weusthuis, R. A. & Pronk, J. T. (1993), 'Kinetics of growth and sugar consumption in yeasts', *Antonie van leeuwenhoek* **63**(3-4), 343–352.
- Van Noordwijk, A. J. & de Jong, G. (1986), 'Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics', *The American Naturalist* **128**(1), 137–142.

Višnjić, D. & Crljen-Manestar, V. (2004), *The Cell: a molecular approach*, (Geoffrey M Cooper and Robert E Hausman) chapter 13: Cell Signaling.

Waldbauer, J. R., Sherman, L. S., Sumner, D. Y. & Summons, R. E. (2009), 'Late archean molecular fossils from the transvaal supergroup record the antiquity of microbial diversity and aerobiosis', *Precambrian Research* **169**(1), 28–47.

Weiße, A. Y., Oyarzún, D. A., Danos, V. & Swain, P. S. (2015), 'Mechanistic links between cellular trade-offs, gene expression, and growth', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **112**(9), E1038–E1047.

West, S. A., Pen, I. & Griffin, A. S. (2002), 'Cooperation and competition between relatives', *Science* **296**(5565), 72–75.

Williams, G. C. (1992), *Natural selection: domains, levels, and challenges*, Oxford University Press.

Wright, S. (1931), 'Evolution in mendelian populations', *Genetics* **16**(2), 97–159.

Wright, S. (1943), 'Isolation by distance', *Genetics* **28**(2), 114.