

Breve historia de las biomatemáticas en los siglos XX y XXI

♦ José Díaz
Elena Álvarez

Mucho se ha discutido, en las diferentes facultades y escuelas de biología, acerca de la utilidad de las matemáticas en la preparación profesional del biólogo o de profesionales afines. Se ha llegado incluso a eliminar los cursos de cálculo diferencial e integral del listado de materias de estos profesionistas, dejando únicamente los cursos de bioestadística y diseño de experimentos.

Sin embargo, el desarrollo actual de la biología muestra que esto es un grave error, pues hará que el estudiante carezca de las herramientas necesarias para su inclusión en el área de investigación biológica de “frontera”. La cantidad y complejidad de la información molecular y de los procesos involucrados en la regulación de la información genética durante el funcionamiento tanto normal como patológico de la célula, dejan claro que las herramientas formales y computacionales son imprescindibles para explorar y entender la acción concertada de muchos elementos.

Para comprender la fuente del desacierto de quitar la formación cuantitativa y formal de las carreras de las áreas biológicas, es necesario hacer un poco de historia de las teorías matemáticas y las ciencias biológicas en su mutua interacción a lo largo del siglo XX hasta el presente.

Vacas esféricas

Nicolás Rashevsky, matemático ruso nacido en 1899 y que emigró a Estados Unidos en 1924, siendo profesor en la Universidad de Pittsburg, madura la idea de desarrollar una biología matemática muy parecida a la física matemática. Este esfuerzo da lugar a la creación, en 1939, del *Bulletin of Mathematical Biophysics* (hoy conocido como *Bulletin of Mathematical Biology*) y a la publicación de sus trabajos en el libro titulado *Foundations of Mathematical Biophysics* (Dover, 1960), cuyo impacto en la biología fue prácticamente nulo. Si bien sus ideas eran muy cercanas a las actuales, la biología se encontraba entonces en un desarrollo demasiado incipiente como para poder impulsar la investigación biológica cuantitativa formal.

Hacia 1944 el mundo estaba convulsionado en medio de un conflicto bélico. Un físico judío de origen austriaco, Erwin Schrödinger, había huido hacia Irlanda, en donde trabajó como profesor de la Universidad de Dublín. Ahí escribió el libro *¿Qué es la vida?*, en el cual trató de explicar, de manera formal y dentro del contexto de la física, la existencia de los seres vivos.

En este libro, Schrödinger trataba de responder tres preguntas acerca de la naturaleza física de los seres vivos: ¿por qué la célula es pequeña?, ¿cómo

♦ Profesor-Investigador, Facultad de Ciencias, UAEM
Investigadora, Instituto de Ecología, UNAM



construyen su orden los seres vivos? y ¿cuál es la estructura de los genes?

En cuanto a la primera pregunta, la respuesta de Schrödinger es que las células son pequeñas porque así las fluctuaciones térmicas no destruyen su orden interno, el cual, en respuesta a la segunda pregunta, es construido a partir del consumo de “neguentropía” de su entorno, es decir, a costa de incrementar el desorden en sus alrededores. Finalmente, Schrödinger concibió a los genes como una especie de cristales aperiódicos localizados en los cromosomas.

El impacto de su libro fue prácticamente nulo entre los biólogos, pero no así entre los físicos, algunos de los cuales voltearon su vista hacia la biología como un área de investigación más atractiva que la propia física que se desarrollaba en esos momentos. Uno de estos físicos fue Francis Crick, quien después de servir en la marina británica como investigador a cargo del desarrollo del radar, regresó al área académica para obtener un doctorado en el Laboratorio Cavendish, de la Universidad de Cambridge, trabajando en la cristalografía de macromoléculas proteicas.

Fue precisamente en este laboratorio donde conoció a un biólogo norteamericano especialista en el estudio de las aves, quien posteriormente se interesó por la genética y la cristalografía con el fin de encontrar el “secreto de la vida”, es decir, la base molecular del misterioso gene, sustento de las características hereditarias de los organismos.

Como relata Watson en su libro ya clásico *La doble hélice* (originalmente publicado por él mis-

mo en 1968), entre 1950 y 1953 la idea de que el material molecular que conformaba al gene era el ácido desoxirribonucleico fue tomando forma hasta que, finalmente en 1953, Watson y Crick lograron proponer una estructura para el cristal de ADN a partir de los datos cristalográficos de Maurice Wilkins y Rosalind Franklin.

La dilucidación de la estructura del ADN trajo como consecuencia que finalmente se lograra entender la estructura molecular del gene, cómo se duplica y cómo a partir de tan sólo cuatro bases nitrogenadas se genera la vasta variedad de proteínas presentes en los seres vivos. De esta forma nació lo que hoy conocemos como biología molecular del gene.

Desde 1970, la biología molecular ha crecido aceleradamente, tanto así, que uno de sus últimos logros fue la secuenciación del genoma humano. Hoy en día es posible saber la secuencia de cualquier gene en forma rápida y económica. También es posible amplificar mediante clonación *in vitro* a cualquier gene mediante el uso de la técnica denominada PCR (“Polimerase Chain Reaction” o reacción en cadena de la polimerasa).

El divorcio entre las matemáticas y la biología se hizo más agudo conforme el enfoque analítico de la biología molecular fue creciendo. La razón fundamental es que el puente entre estas dos ciencias debía modificarse para facilitar el contacto entre ambas.

Hacia la misma época en que Watson y Crick construyeron su modelo de la molécula de ADN, Alan Turing publicó “The chemical basis of morpho-

genesis”,¹ en el cual sostenía que los procesos de generación de la estructura y forma de los sistemas biológicos están basados en procesos químicos difusivos dentro del sistema bajo estudio. Este trabajo fue una obra pionera para el desarrollo de la biología teórica y computacional actual.

Turing también impulsó, hacia 1936, el desarrollo de la computadora con base en un código de programación de dos dígitos, 0 y 1, denominado código binario, y en un conjunto de reglas lógicas que gobiernan la interacción de los circuitos electrónicos. A este conjunto de reglas y al código numérico binario se le conoce como álgebra de Boole o booleana, en honor a George Boole, quien la desarrolló hacia el año de 1847. Con estos fundamentos, el ingeniero alemán Konrad Zuse diseñó el primer computador electromecánico binario.

El desarrollo de la computadora también fue impulsado cuando los circuitos electrónicos usados originalmente, los cuales eran controlados por una serie de válvulas formadas por tubos al alto vacío o bulbos, fueron sustituidos por transistores y circuitos integrados. Asimismo, el viejo código binario fue sustituido por lenguajes de programación de mayor nivel, como Fortran, Pascal, Basic, C, entre otros. El resultado de esta evolución fue la aparición de la primera computadora personal en 1981, construida bajo el auspicio de la International Business Machines (IBM). Esta máquina poseía un procesador denominado XT 8088, construido por Intel, y

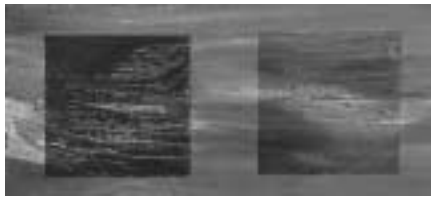
tenía una velocidad de procesamiento de datos de 4.4 megahertz, 16 kilobytes de memoria RAM, disco duro optativo de 20 megabytes, teclado, y carecía de lo que hoy se conoce como ratón o *mouse*. El monitor podía ser monocromático (letras verdes o ámbar) o a color, mediante una tarjeta adaptadora especial Color Graphics Adapter (CGA) de 16 colores. Esta computadora se discontinuó en 1987 en los Estados Unidos y hasta 1991 en México.

A partir de la aparición de la primera computadora personal, el desarrollo de máquinas más potentes y de mayor velocidad fue una consecuencia directa de la versatilidad y del relativo uso fácil de este tipo de ordenador. Hoy contamos con computadoras personales mucho más poderosas, por ejemplo, de 4.4 gigahertz de velocidad, memoria RAM de 1 gigabyte, discos duros de hasta 250 gigabytes y adaptadores gráficos de hasta 32 millones de colores con un manejo de resolución de 1024 x 750 píxeles o más.

Estas computadoras personales potentes y rápidas han permitido efectuar cálculos cada vez más complejos en menor tiempo, lo cual a su vez ha permitido que, por primera vez, se puedan simular procesos biológicos complejos sin las simplificaciones de antaño, que convertían los modelos matemáticos de dichos procesos en una simple “caricatura” de la realidad.

Paralelo al desarrollo de la computadora y el *software* asociado a ella, entre 1950 y 1970 se

¹ Alan Turing, “The chemical basis of morphogenesis”, *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences*, núm. 641, vol. 237, The Royal Society, Londres, 1952, pp. 37-72.



desarrolló una nueva rama de la ciencia, que hoy se conoce como cibernética. Esta ciencia se basó en los trabajos de dos pioneros: Arturo Rosenblueth, fisiólogo mexicano formado bajo la tutela de Walter Canon y en esa época profesor de fisiología en la Universidad de Harvard, y Norbert Wiener, matemático norteamericano, profesor del Massachusetts Institute of Technology (MIT). Esta nueva ciencia basó su cuerpo teórico en los conceptos de retroalimentación positiva y retroalimentación negativa, de tal forma que el fino balance de las funciones del organismo humano depende en la acción de estas asas de retroalimentación.

Con estas ideas en mente, Ludwig Von Bertalanffy, biólogo austriaco, desarrolló su teoría matemática de los sistemas lineales y publicó en 1969 el libro *La teoría general de sistemas*, donde concibió una teoría general capaz de elaborar principios y modelos que fueran aplicables a todos los sistemas, cualquiera que sea la naturaleza de sus partes y el nivel de organización. El concepto organicista de la vida elaborado por Bertalanffy dentro de su teoría se refirió al organismo como un sistema organizado y definido por leyes fundamentales de sistemas biológicos. La teoría de Bertalanffy es ampliamente utilizada para modelar la dinámica de sistemas biológicos cercanos a su estado estacionario, en el cual su comportamiento es casi lineal. Esta teoría reconoce que el organismo es más que la simple suma de las partes que lo componen, como un todo integrado donde las partes o componentes están finamente jerarquizados.

El límite impuesto por el hecho de considerar sólo el comportamiento en el estado estacionario, el cual constituye el componente lineal de los procesos dependientes del tiempo y el espacio, hizo que este enfoque, aunque ampliamente utilizado, no fuera el adecuado para tratar de entender la dinámica de los seres vivos, la cual está generalmente alejada del estado estacionario lineal.

En una serie de trabajos clásicos publicados entre 1950 y 1971, el físico y químico belga Ilya Prigogine, extendió la teoría termodinámica de los sistemas en equilibrio a sistemas alejados del equilibrio. Este avance, junto con el desarrollo de la computadora y la teoría general de sistemas lineales, abrió el camino para desarrollar la biología teórica y computacional actual, en donde los fenómenos biológicos ya son tratados en toda su complejidad sin las “sobresimplificaciones de la realidad” de las que siempre se han quejado los biólogos experimentales y de campo. Además el avance de la biología molecular y la acumulación de datos a este nivel para entender diversos procesos celulares, hizo patente la necesidad de desarrollar y usar herramientas formales y computacionales que permitieran integrar y entender la acción concertada de muchos componentes de manera dinámica.

Vacas no esféricas

En la fisiología celular hay cadenas de reacciones químicas fuertemente relacionadas con la transmisión de señales hacia el núcleo celular. Una de ellas es la vía de las *Mitosis Activating Protein Ki-*

nases o cinasas de proteínas activadoras de mitosis (MAPK), las cuales, en el caso de los animales, están asociadas a receptores específicos en la membrana de la célula. Esta vía de señalización está constituida por una serie de reacciones químicas secuenciales en que una proteína es activada por un receptor específico de cierta hormona o factor de crecimiento. Y esta proteína activa, a su vez, a otra proteína, y así sucesivamente, estableciéndose una cascada de señalización.

La información procedente del exterior celular es entonces transformada en una señal de tipo químico que se transmite con alta fidelidad hacia el núcleo, activando o desactivando un conjunto de genes en particular. Estos genes ajustan el comportamiento celular a las demandas del medio que rodea a la célula.

Sin embargo, por alguna razón que todavía no comprendemos, el número de formas en que una célula responde a su medio externo no es tan grande como se esperaba. Una célula hepática o hepatocito, por ejemplo, responde sólo a una serie de señales mediante una respuesta que se denomina “hepática”. De forma similar, una célula nerviosa sólo es competente para responder a cierta clase de señales de tipo químico eléctrico (generadas por transmisores sinápticos) que la caracterizan como célula “nerviosa”.

Se ha demostrado experimentalmente que todas las células del mismo organismo tienen exactamente el mismo conjunto de genes, y sin embargo son funcional y morfológicamente distintas. Así, una célula especializada de un organismo está ca-

pacitada para responder sólo a cierta gama de señales a las que puede “entender”, y en consecuencia, sólo cierto número de genes de la totalidad de su genotipo están en permanente actividad. Esto parece un misterio para el cual se habían propuesto explicaciones desde hace más de cuarenta años, pero sólo recientemente se han hecho disponibles los datos experimentales necesarios para poner a prueba estas explicaciones en casos concretos.

Los primeros intentos por entender este comportamiento dinámico de la célula llevaron a la formulación de los primeros modelos matemáticos de la cascada MAPK asociada a diferentes receptores de membrana. El desarrollo de estos modelos matemáticos llevó, en sus inicios a finales de los años noventa, al desarrollo paralelo de paquetes computacionales necesarios para la solución numérica de estos modelos, los cuales constaban de un gran número de ecuaciones diferenciales no lineales acopladas y de parámetros numéricos que había que resolver en forma conjunta.

De esta forma se hizo posible comenzar a penetrar en los secretos de los procesos moleculares que subyacen al comportamiento dinámico celular en respuesta a diversos estímulos externos. Así se pasó de complicados diagramas de reacciones químicas, como los mostrados en los libros clásicos de bioquímica y biología celular, a modelos afines a la física no lineal que permiten estudiar el comportamiento dinámico de los procesos celulares. De esta forma, términos como ciclo límite, histéresis, bifurcación de Hopf, entre otros, han comenzado a invadir la biología, no como una manera chocante



de decir las cosas, sino como un reflejo de esta capacidad de estudiar formalmente el comportamiento celular.

Ya desde épocas tempranas del siglo XX, los trabajos sobre ritmos bioquímicos, circadianos y de división celular de Sel'kov, Segel, Berridge, Goldbeter y Dyson (1970-1998) habían llamado la atención de un grupo reducido de biólogos y físicos que comenzaron el desarrollo de modelos cada vez más complejos y realistas de estos procesos. Estos trabajos abarcaban tanto reacciones *in vitro* como procesos químicos en organismos vivos como *Dyctiostelium*, el sapo *Xenopus*, la mosca *Drosophila* e incluso el hombre.

El descubrimiento y análisis, a finales del siglo XX, de las propiedades de nuevas moléculas reguladoras de estos ciclos a escala celular forzó a que los modelos fueran más complejos, involucrando varias decenas de ecuaciones diferenciales no lineales acopladas. Al ir modelando esta complejidad, se descubrió que la función celular es modular y robusta ante cambios ambientales. Este último hecho se ve reflejado en que las variaciones de los valores de los parámetros numéricos de las ecuaciones diferenciales producen efectos pequeños y a veces imperceptibles en el comportamiento global del sistema bajo estudio.

Es interesante que a un nivel de organización superior ya se hubiera encontrado un comportamiento robusto. Este es el caso de los sistemas fisiológicos estudiados por Rosenbleuth y Wiener en el siglo XX. Estos investigadores demostraron que la acción conjunta de asas de retroalimentación

positiva y negativa proporciona una estabilidad extraordinaria a sistemas fisiológicos como, por ejemplo, los sistemas de homeostasis de la temperatura corporal y de la glucemia, entre otros. Por ello, en cierto modo, era de esperarse el observar este mismo tipo de estabilidad en los procesos moleculares que subyacen al comportamiento celular.

Un ejemplo reciente de comportamiento robusto en procesos moleculares lo muestra el trabajo realizado entre 1999 y 2005 en la Facultad de Ciencias de la UAEM Morelos, en colaboración con el entonces Centro de Ciencias Físicas de la UNAM, donde los doctores Nina Pastor, Gustavo Martínez Mekler y José Díaz desarrollaron un modelo del proceso de generación de las ondas de calcio durante el desarrollo del sapo *Xenopus*, en el estadio de media blástula. Este estadio del desarrollo se presenta entre cinco y siete horas después de la fertilización, cuando hay alrededor de 4096 células “empaquetadas” en una esfera de un milímetro de diámetro aproximadamente.

Experimentos anteriores habían demostrado que en esta fase se iniciaba la generación de una serie de ondas de calcio en una región espacialmente restringida de esta esfera, en lo que se llama polo animal del embrión, desde el cual viajan estas ondas hacia el resto de la esfera a través de las células embrionarias superficiales. Mediante un modelo matemático se demostró que la generación de estas ondas de calcio se debe a la acción localizada del Factor de Crecimiento del Fibroblasto (FGF en inglés), el cual en la zona de generación de dichas ondas es un potente inductor de las pro-

propiedades ventrales del embrión, debido a que las oscilaciones en los niveles de calcio intracelular generadas por la actividad del FGF modifican la señal transmitida por la vía de las MAPK cinasas hacia el núcleo celular, donde activa una serie de genes específicos.

Utilizando un modelo que originalmente agrupaba once ecuaciones diferenciales, el grupo de investigación de la Facultad de Ciencias y del Centro de Ciencias Físicas logró reproducir estas ondas o disparos transitorios de calcio, junto con sus propiedades físicas precisas: amplitud, periodo, velocidad y extensión espacial.² El modelo se pudo reducir posteriormente a sólo cuatro ecuaciones diferenciales acopladas con un término difusivo al identificar cuáles eran las posibles asas de retroalimentación que intervenían en la generación y mantenimiento de esta dinámica espacio-temporal del calcio. La solución y análisis de este modelo requirieron tanto de un trabajo matemático arduo como del desarrollo de *software* específico que permitiera la reproducción de la dinámica espacio-temporal del calcio observada experimentalmente.

La trama de miles de reacciones químicas que suceden en la célula está organizada en redes de interacciones en donde las asas de retroalimentación mantienen la estabilidad de la misma. Estas

redes poseen propiedades matemáticas que caracterizan su estructura y han sido ampliamente analizadas por el grupo de Barabasi, en el Centro de Investigación sobre Redes Complejas de la Universidad de Notre Dame. Los trabajos de este grupo han dejado en claro que hay moléculas que poseen ciertas características especiales que las hacen tomar un papel central en la coordinación de las actividades celulares. Podemos citar a las proteínas Ras y p53, entre otras, como ejemplos de moléculas proteicas que funcionan como nodos claves o interruptores, cuyos cambios conformacionales determinan el tipo de respuesta que la célula tiene. A estas moléculas altamente conectadas con diferentes vías de señalización se les denomina en inglés *hubs*, de tal forma que la red dinámica celular está conformada por estos nodos altamente conectados que unen diferentes subsistemas o subredes parcialmente autónomos denominados módulos. Finalmente, estos módulos conformados por un gran número de asas de retroalimentación, tanto positiva como negativa, son los responsables de que el comportamiento celular sea robusto o estable frente a perturbaciones internas o externas aleatorias, aunque dicho comportamiento no es tan estable bajo perturbaciones dirigidas a estos nodos hiperconectados.

² José Díaz y Gustavo Martínez-Mekler, "Role of the Spatial Distribution of IP₃ Receptors in the Ca²⁺ Dynamics of the Xenopus Embryo at the Mid-Blastula Transition Stage", *Developmental Dynamics*, vol. 232, Wiley-Interscience, New York, 2005, pp. 37-72.