

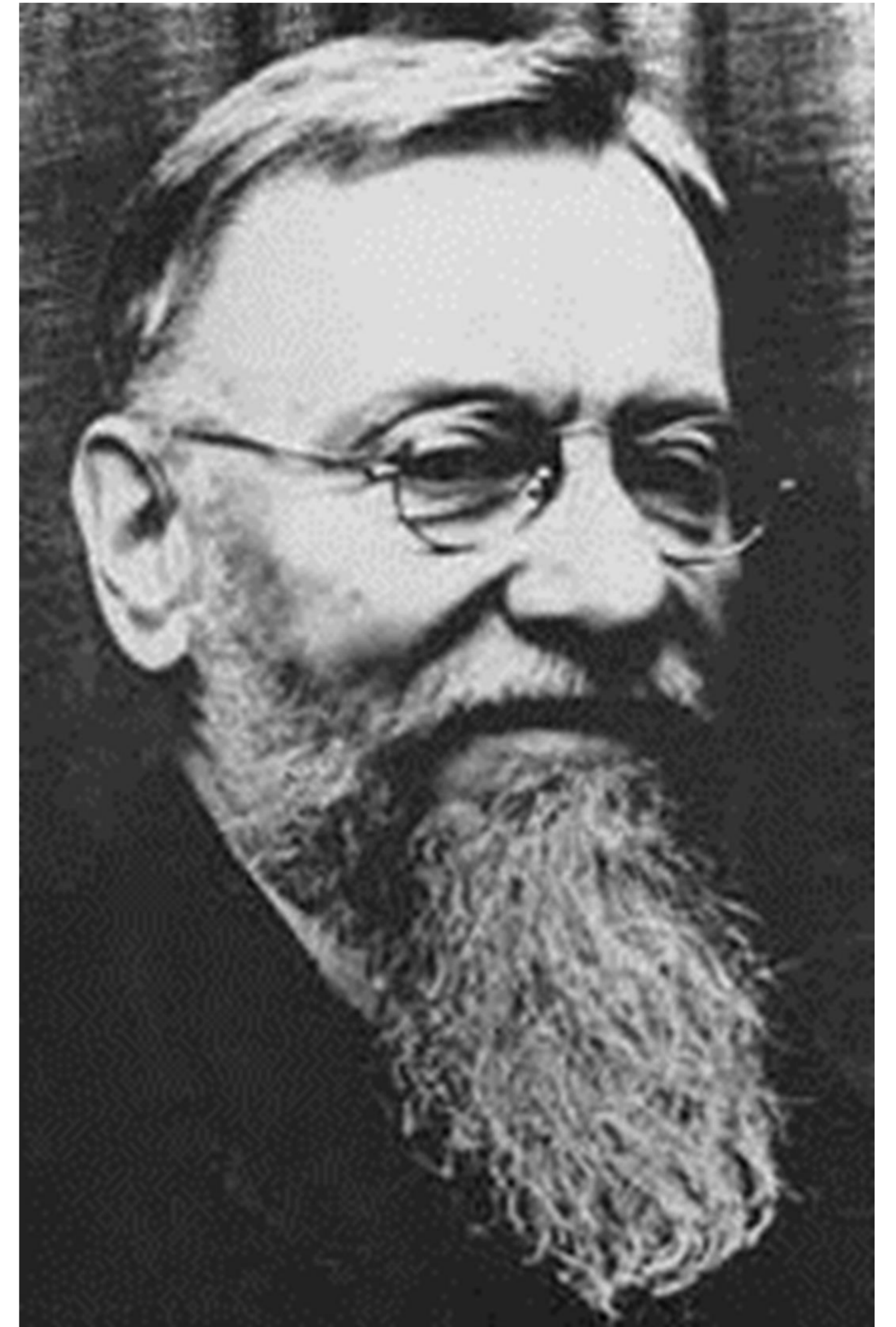
LA BIOLOGÍA MATEMÁTICA, UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Introducción

En 1924 desembarcaba en EEUU el físico teórico de origen ucraniano **Nicolas Rashevsky (1899-1972)**, considerado hoy en día el fundador de la Biología Matemática o Biomatemática. Contratado por los Laboratorios de Investigación Westinghouse, estudió el proceso de división celular desde el punto de vista de la Física y la Matemática, lo que por aquel entonces resultó ser novedoso. En 1934 Rashevsky se trasladó al Departamento de Fisiología la Universidad de Chicago, publicando en 1938 el primer texto científico sobre biomatemática, *Matemática Biofísica: Fundamentos Físico-Matemáticos de la Biología*. Un año después de su mano nace la primera revista científica en biología matemática, *The Bulletin of Mathematical Biology*. Sin embargo, todavía quedaría un largo camino, aún en tránsito, hasta que la Biología Matemática adquiriese por derecho propio el rango de disciplina del que hoy disfruta.

Con el tiempo las investigaciones de Rashevsky adquirieron un enfoque más teórico, aplicando la teoría de conjuntos y la lógica proposicional al estudio de los sistemas biológicos. Por ejemplo, formalizó la idea de que los seres vivos se organizan en una cierta jerarquía o niveles de organización, esto es en moléculas → células → tejidos → órganos → sistemas → individuo → población. A él también se debe la teoría de la biología relacional que estudia las relaciones biológicas o 'conjuntos organizmicos'.

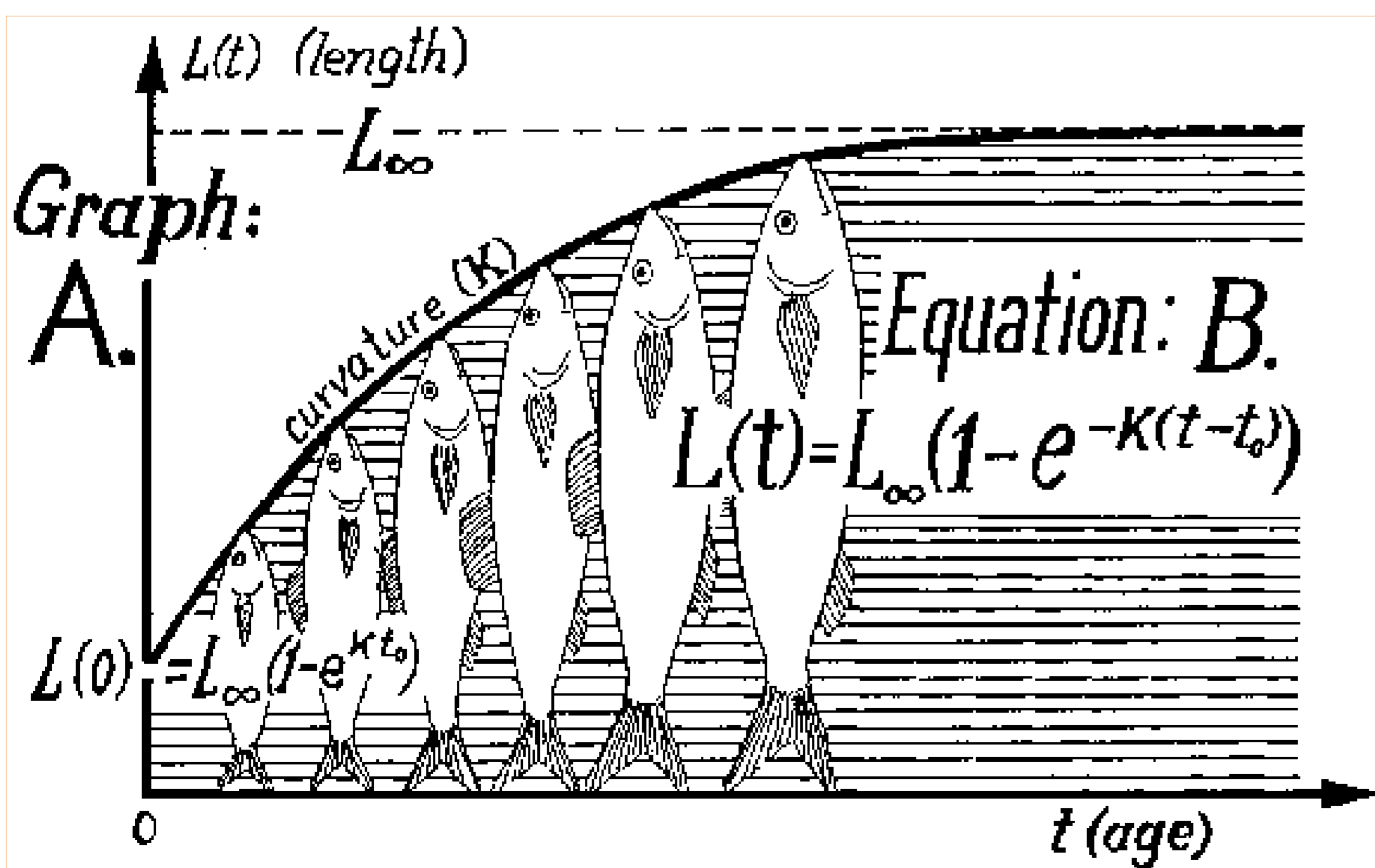
Desafortunadamente estas ideas fueron ignoradas por los biólogos de la época, más interesados en el trabajo de campo y de laboratorio. Muchos años después las ideas de Rashevsky fueron rescatadas del olvido gracias al nacimiento de la llamada **Biología de los Sistemas Complejos**. Sin embargo, el impacto de esta disciplina no será posible hasta la popularización del ordenador.



Nicolas Rachevsky

Etapa fundacional

Durante esta primera época de la Biología Matemática o *etapa fundacional* es la Física la disciplina que influye en la Biología, lo que es consecuencia de que en 1921 Rashevsky fuera profesor en Praga de la teoría de la relatividad de Albert Einstein. En la década de los 60 Rashevsky desarrolló una "**teoría unificada de la Biología**" expresando con *axiomas* algunos de los principios biológicos que gobiernan uno de los fenómenos más apasionante y complejos que existen: la Vida. Como hiciera uno de los físicos más célebres, **Erwin Schrödinger (1887-1961)**, Rashevsky también se preguntó *¿Qué es la vida?* Sin embargo, un ataque al corazón puso fin a su vida en 1972.

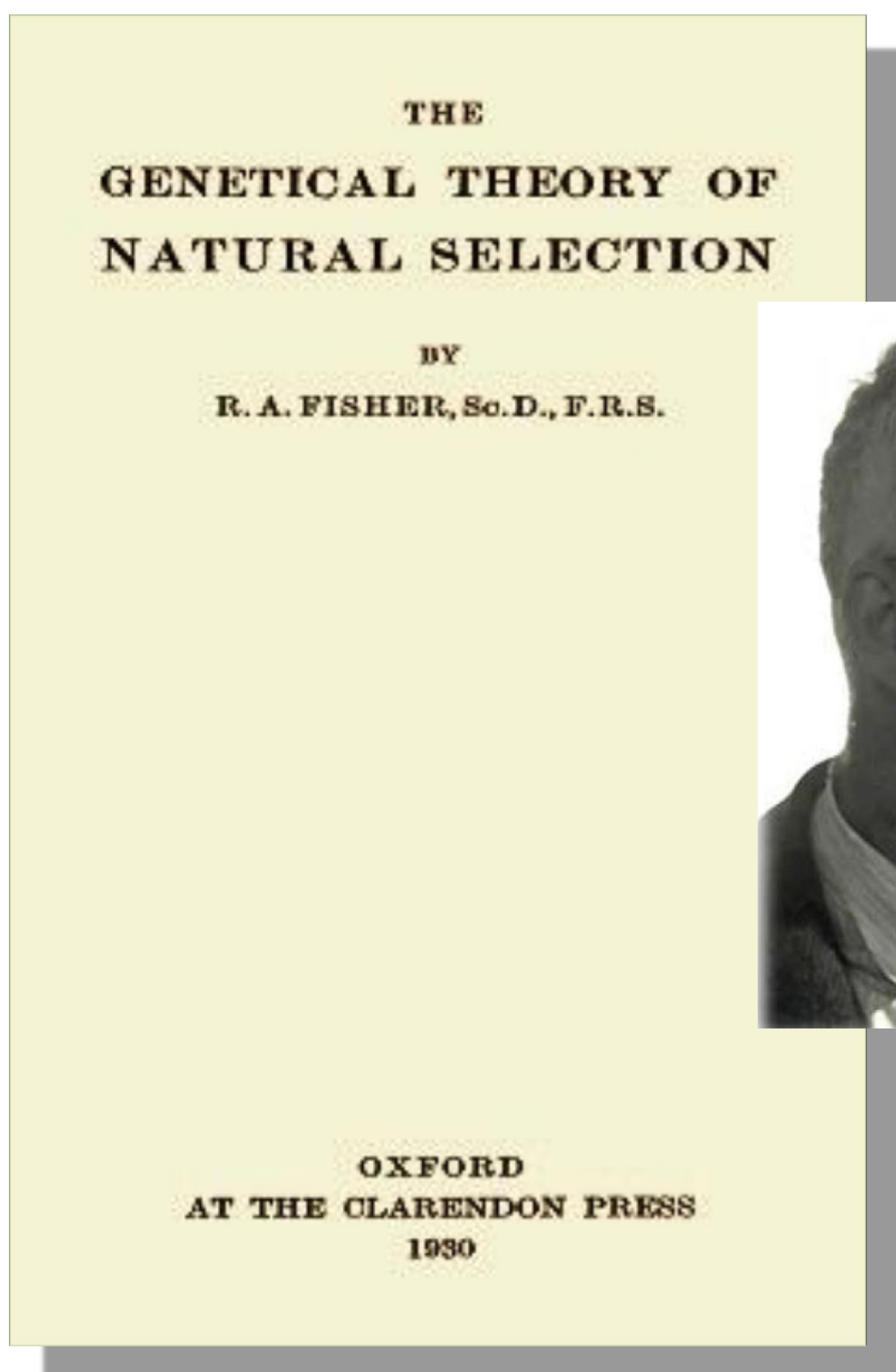


Crecimiento de los peces según el modelo de von Bertalanffy

Pese al tiempo transcurrido, los científicos continúan buscando actualmente una respuesta que sea satisfactoria a esta pregunta. Otros científicos exploraron otras posibilidades, tal vez un *enfoque aplicado* de las matemáticas a la Biología, como fue el caso del austriaco **Karl Ludwig von Bertalanffy (1901-1972)**. Emigrado también a EEUU, desarrolló su trabajo en la Universidad Estatal de Nueva York, y falleció también en 1972 por causas parecidas a Rashevsky. Aunque su principal contribución fue la **Teoría General de Sistemas**, en 1938 von Bertalanffy introdujo la ecuación que actualmente se aplica en las *piscifactorías*, y que relaciona el tamaño $L(t)$ de un pez con su edad t :

$$L(t) = L_K - (L_K - L_0) e^{-k t}$$

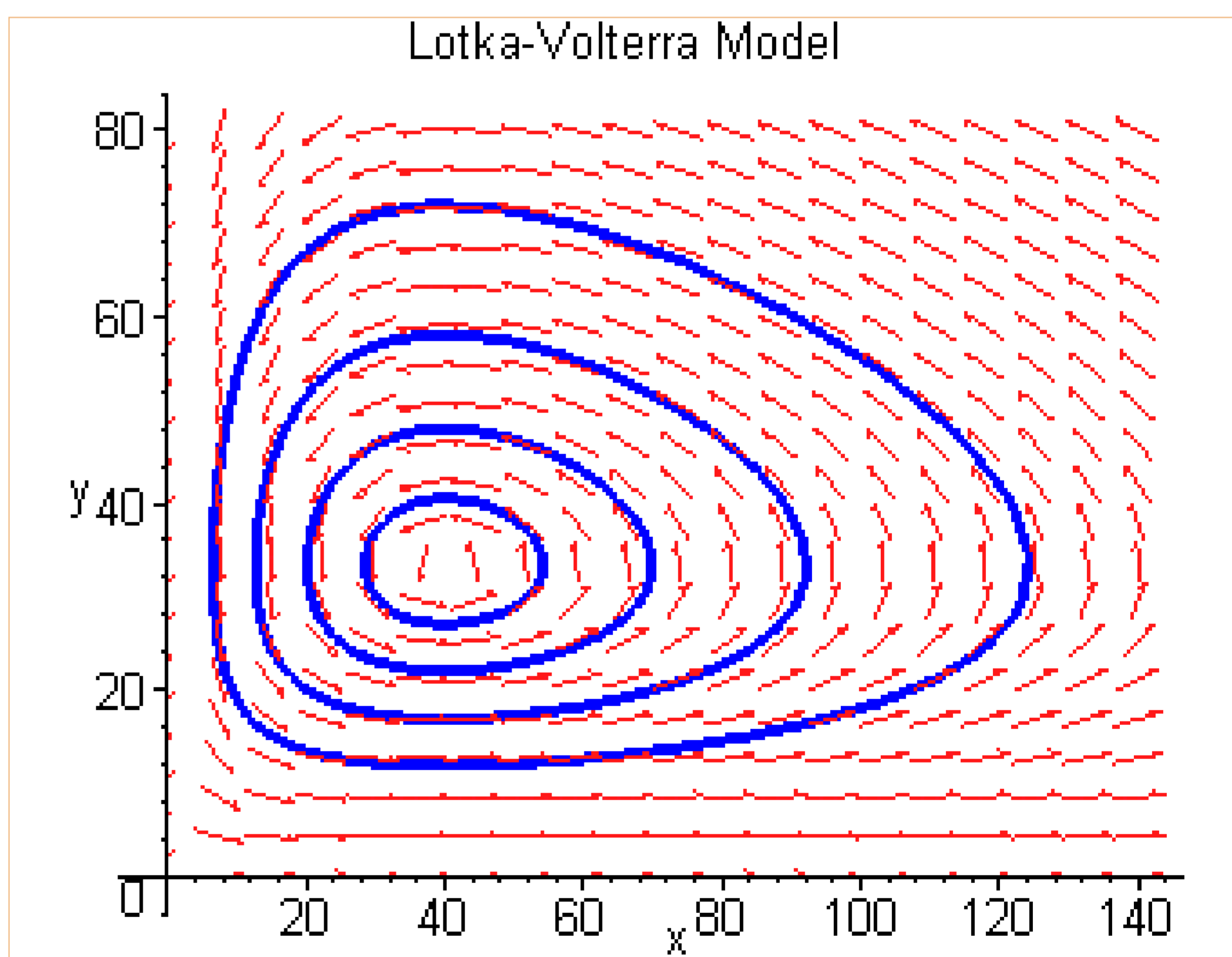
Durante la década de los 30 uno de los tópicos a los que presta una especial atención la Biología Matemática es la *evolución*. De todos los mecanismos propuestos el de mayor éxito es el formulado por **Darwin** en 1859, en plena Época Victoriana, en su obra *El Origen de las Especies*. Según Darwin cuanto mejor sea la “solución” que representa un ser vivo mejor estará adaptado a su ambiente, siendo mayor su adaptabilidad o *fitness* (en lengua inglesa), y por tanto mayores opciones de alcanzar la edad reproductora.



En plena época de la obra Darwin, en Reino Unido, surge lo que se conocerá como *Escuela biométrica inglesa* con personajes de la talla de **Francis Galton (1822–1911)** y **Karl Pearson (1857–1936)**. En 1930 **Ronald A. Fisher (1890–1962)**, una de las figuras centrales de la Biomatemática y *Bioestadística*, publica el **teorema fundamental de la selección natural**. Este teorema explica en lenguaje matemático la teoría de la evolución por selección natural de Darwin, y que en lenguaje coloquial dice: en un tiempo t la velocidad a la que aumenta la adaptabilidad promedio de una especie es igual a la variabilidad de los “valores” de los genes. Sea el aumento de adaptabilidad promedio, la adaptabilidad promedio y la variabilidad o varianza genética, escribiremos el teorema:

$$\Delta \bar{W} = \frac{\sigma_w^2}{\bar{W}}$$

El teorema enunciado por Fisher es un buen ejemplo de la importancia que la Matemática tendrá en el desarrollo y avance posterior de la Biología. A partir de la década de los años 30 los fenómenos biológicos comienzan a ser expresados en lenguaje matemático. La Biología se hace cuantitativa, tendencia que será imparable. Así por ejemplo, en 1925 **Alfred J. Lotka (1880–1949)** y en 1926 **Vito Volterra (1860–1940)** proponen uno de los modelos más célebres, el **modelo predador-presa de Volterra-Lotka**.



Modelo predador-presa de Volterra-Lotka

En 1927 se publica el primer *modelo epidemiológico* con ecuaciones diferenciales, el conocido **modelo de Kermack–McKendrick**:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I \end{aligned}$$

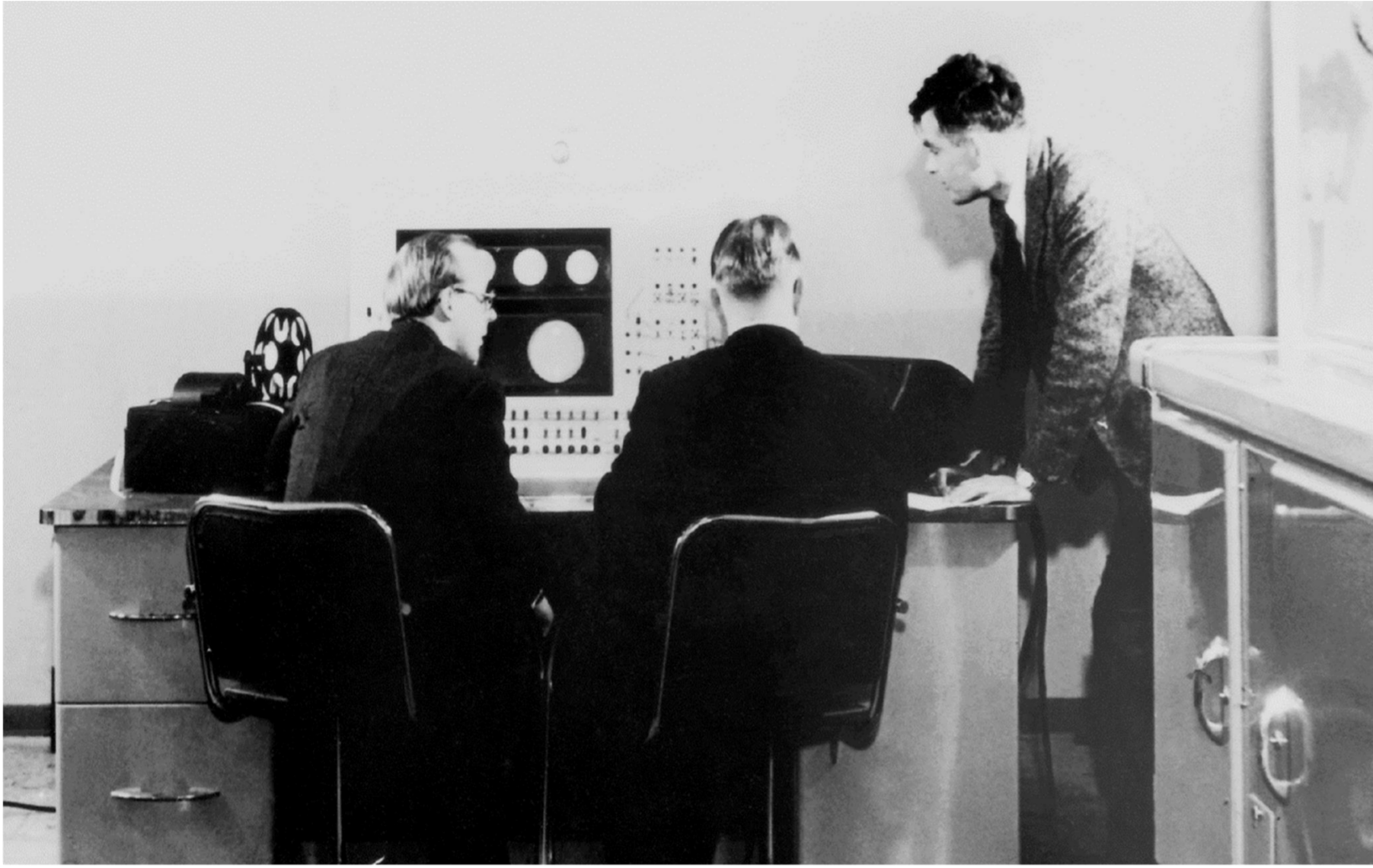
Siendo S , I y R los sujetos susceptibles (o sanos), enfermos (o con gripe) y recuperados.

En 1945, **Patrick H. Leslie (1815–1881)**, ecólogo, publica un modelo sobre la estructura poblacional muy utilizado en ecología de poblaciones y demografía. El modelo permite determinar el crecimiento de una población teniendo en cuenta su estructura de edades. Leslie combinó dos funciones, una relacionada con la fertilidad, la otra con la mortalidad, diseñando una matriz poblacional a la que se conoce como **matriz de Leslie**

$$\begin{pmatrix} N_{t+1}^0 \\ N_{t+1}^1 \\ N_{t+1}^2 \\ N_{t+1}^3 \\ N_{t+1}^4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_0 & f_1 & f_2 & f_3 & f_4 \\ s_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & s_3 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N_t^0 \\ N_t^1 \\ N_t^2 \\ N_t^3 \\ N_t^4 \end{pmatrix}$$

Etapa computacional: 1950-1955

Concluida la II Guerra Mundial comienza una nueva etapa en la historia de la Biología Matemática, la etapa computacional. En 1951 la Universidad de Manchester contaba con uno de los ordenadores más avanzados de la época, el **Ferranti Mark I**, ordenador con el que trabajó una de las mentes más creativas de la ciencia, **Alan Turing (1912–1954)**. Desde 1952 hasta 1954, fecha de su muerte, Turing fue quien inauguró el uso del ordenador en el tratamiento matemático y simulación de un problema biológico, al abordar el estudio matemático de la **morfogénesis**. El objetivo era explicar cómo los seres vivos adquieren su forma, por ejemplo la forma “arborescente” de las plantas, el diseño “en piezas” de los artrópodos o el cuerpo en “anillos” de los anélidos. Otro de los problemas era la formación de patrones, por ejemplo las bandas de las cebras o las machas redondeadas de los dálmatas.



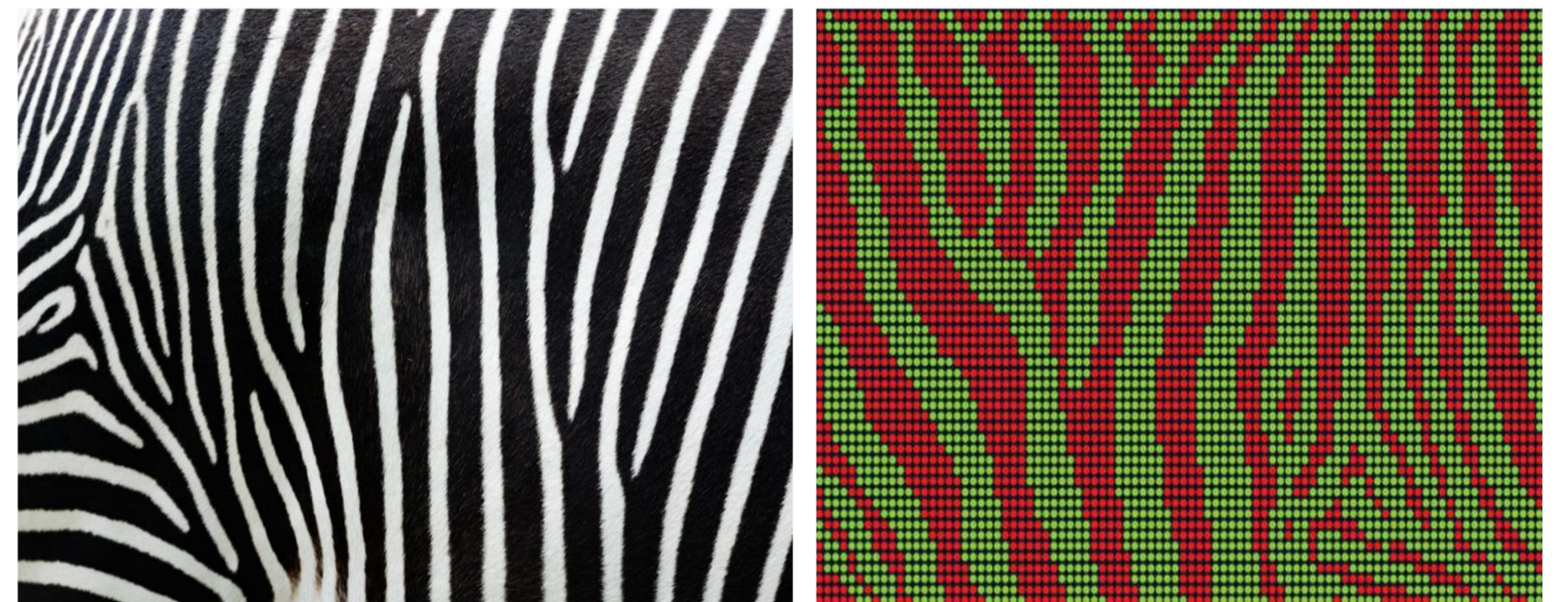
Alan Turing trabajando con un ordenador Ferranti Mark I.

Turing inició una nueva forma de acercarse al estudio de los problemas biológicos con la ayuda del ordenador, siendo uno de los pioneros del enfoque computacional de la Biomatemática. En uno de sus trabajos aplicó la sucesión de Fibonacci 0, 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, etc. ($a_n = a_{n-1} + a_{n-2}$, $a_1=0$ y $a_2=1$) a las estructuras de las plantas, la llamada **filotaxis de Fibonacci** ¿Cuál es el número de pétalos más frecuente en una planta? (Solución: 5, ya que curiosamente el número de pétalos y sépalos en las flores o la disposición en espiral de las escamas de las piñas o de las hojas de una planta se ajustan a esta sucesión).

Pero si hay una contribución de Turing que sea célebre es su **modelo matemático de reacción-difusión**. Publicado en 1952 con el título **La base química de la morfogénesis**, explicó cómo de las células de la piel en estado embrionario de los vertebrados podía emerger un patrón de rayas o manchas. Utilizando un ordenador Ferranti Mark I Turing realizó experimentos de simulación, demostrando que el patrón resultante dependía de los valores asignados a los parámetros del modelo matemático:

$$\frac{\partial M_A}{\partial t} = f(M_A, M_I) + D_A \nabla^2 M_A$$

$$\frac{\partial M_I}{\partial t} = g(M_A, M_I) + D_I \nabla^2 M_I$$



Patrones de bandas en la piel de las cebras y su simulación con ordenador.

Estas expresiones explican, y de ahí su interés, cómo varían la cantidad o concentración a lo largo del tiempo de dos sustancias conjeturadas por Turing, el morfogen activador (M_A) y el morfogen inhibidor (M_I). En 1954 un supuesto suicidio acaba con la vida de Alan Turing, desapareciendo uno de los científicos más brillantes del siglo XX a la temprana edad de 41 años. Prueba de su genialidad es que los morfogenes fueron descubiertos experimentalmente a principios de los años 90, y algunos de los patrones estudiados por Turing fueron encontrados en el **pez ángel azul o *Pocamanthus semicirculatus***.

En la actualidad la morfogénesis es uno de los temas que se ocupa la Biología Matemática, con investigadores como **Murray, Meinhardt**, etc. y otros continuadores de la tarea de Turing. Un año antes de la desaparición de Turing, en 1953, **James Watson (1928-)** y **Francis Crick (1916–2004)** proponen la **estructura en hélice del ADN**. Con anterioridad científicos como **John von Neumann (1903–1957)** y Alan Turing sostenían, anticipándose, que la “vida es información”, siendo una idea revolucionaria en su época. Coincidencia o no lo cierto es que de forma similar a como el material de que están hechos los genes puede representarse simbólicamente por cuatro letras {**A, T, G, C**} la información que manipula un ordenador es representada con dos dígitos, **0** y **1**. Por consiguiente, el ordenador es una máquina con la que es posible de manera natural estudiar la Vida, describir sus partes y explorar sus mecanismos más íntimos. Desde entonces el ordenador será una ayuda inestimable en el desarrollo de la Biología Matemática.



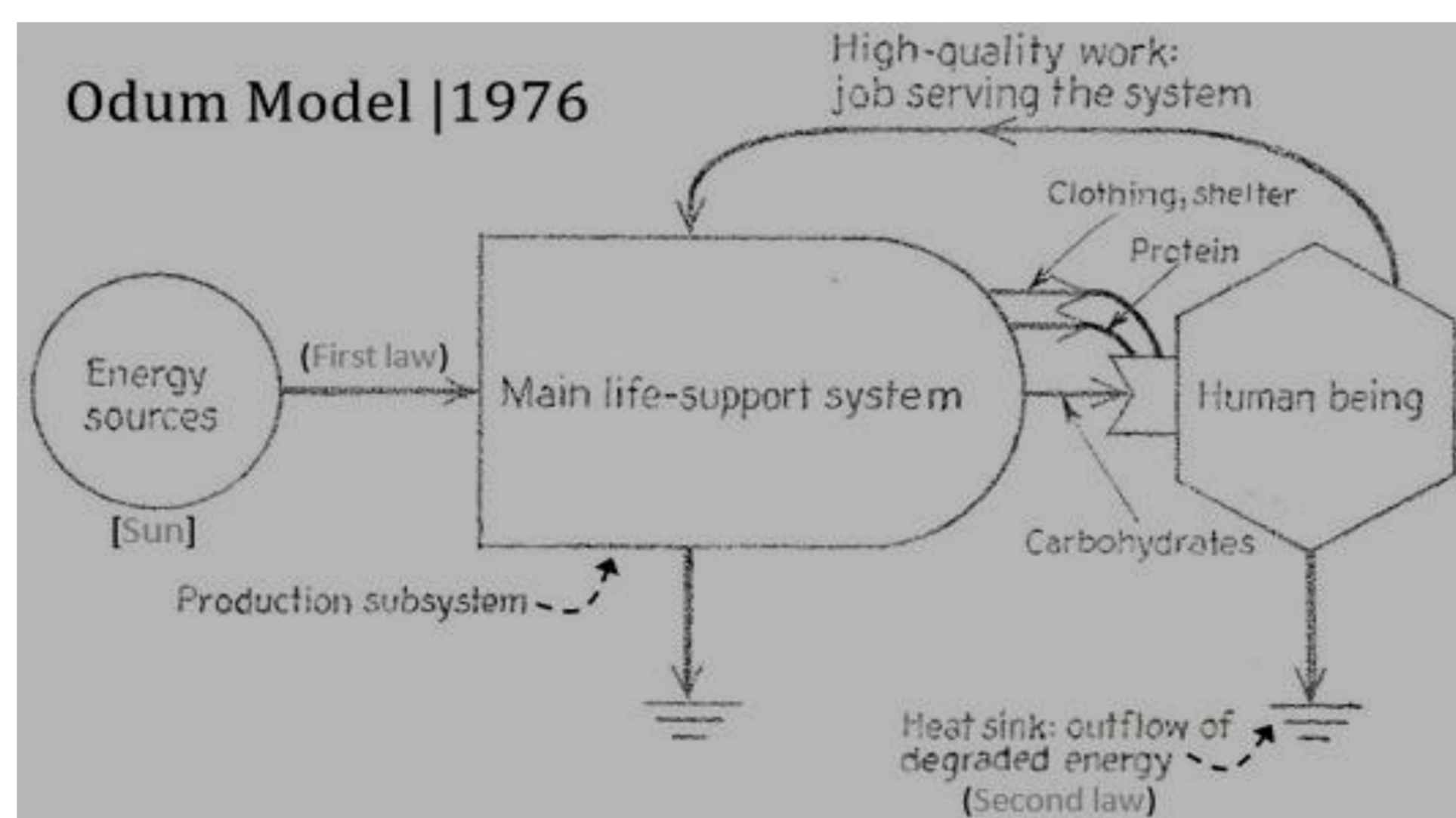
Representación en caracteres ASCII del ADN

Etapa de consolidación (1955-1979)

A mediados de los años 50 y las décadas de los 60-70 se desarrolla una etapa de consolidación de la Biología Matemática. Por aquel entonces los modelos matemáticos de los seres vivos con ordenador asumen que los organismos están en un “estado estacionario”, es decir en una situación de estabilidad. Esto facilitaba considerablemente la aplicación de las matemáticas a la Biología, pese a que en la realidad un ser vivo tuviera que gastar mucha energía para mantenerse estable gracias a toda una serie de mecanismos de auto-regulación u homeostasis. Además, y por comodidad, también se asumirá que los fenómenos vitales tienen “comportamiento lineal”. Los **sistemas lineales** son los más sencillos de estudiar, ya que su comportamiento global es matemáticamente la suma de los comportamientos de sus partes. Por ejemplo, supóngase un hipotético ser vivo z tan simple que estuviera formado únicamente por dos órganos x e y . Si los estados fisiológicos de x e y fueran $f(x)$ y $f(y)$ entonces el “estado vital” $f(z)$ del organismo sería la suma de los estados de sus órganos, es decir $f(x) + f(y)$. Si el organismo z estuviera en estado de equilibrio entonces la derivada de la función matemática que describe la velocidad de cambio de su “estado vital” sería cero, esto es $f'(z)=0$.

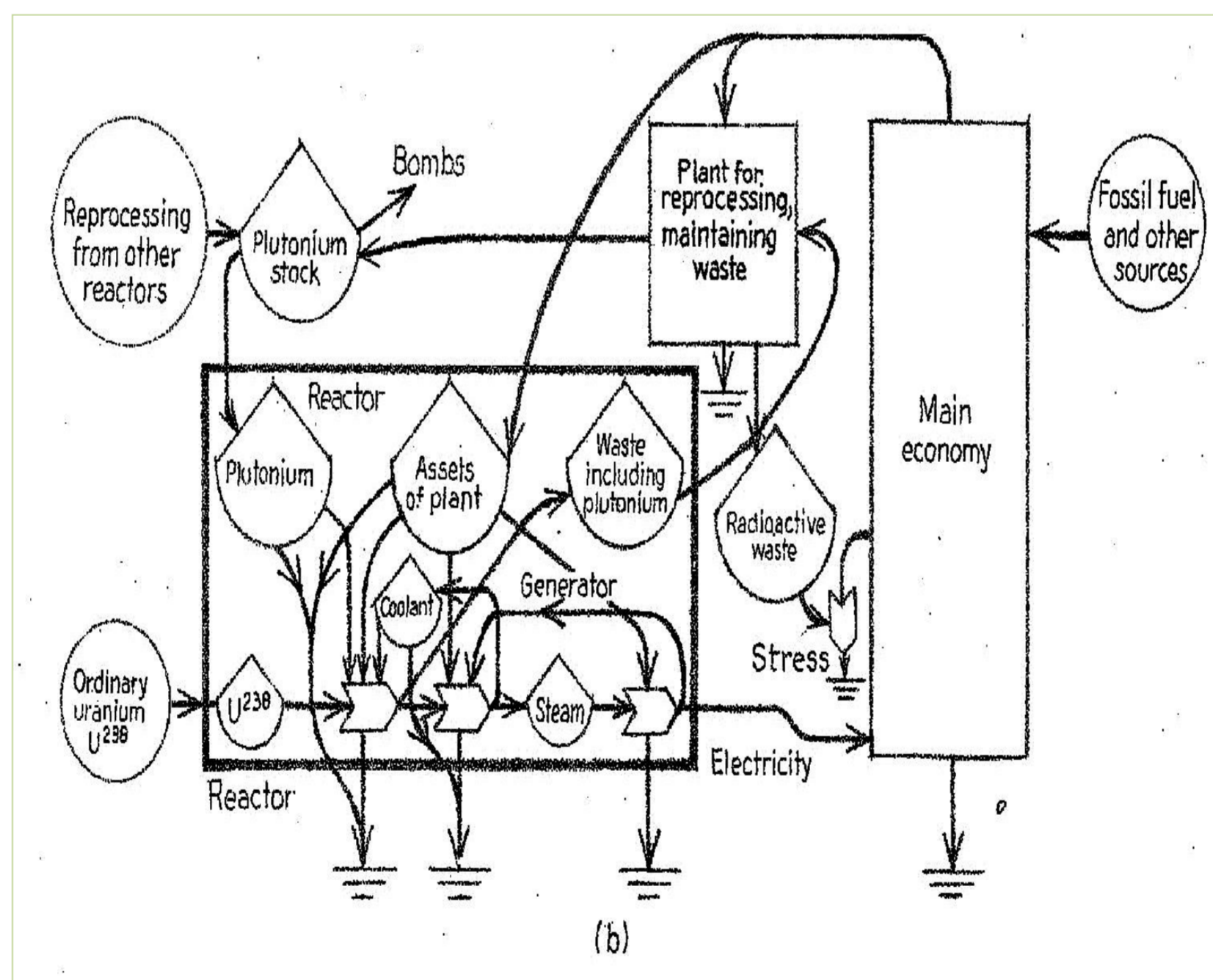
La interpretación de la Vida como sistema lineal está relacionada con la **visión holística u organicista de la Vida de von Bertalanffy**. Este enfoque no sólo afectará a la Biología sino también a otras disciplinas a través de la obra publicada en 1968 bajo el título original **General System Theory: Foundations, Development, Applications**. De hecho, su teoría tendrá un profundo efecto en la forma en que los científicos abordarán la utilización del ordenador para simular a través de un modelo matemático fenómenos tan dispares como el clima, el metabolismo y la célula o los mercados financieros. Conceptos como el de auto-regulación o feedback, y la noción de balance u homeostasis, se ponen de moda en Biología bajo este enfoque.

Esta visión global de la Naturaleza influirá enormemente a lo largo del siglo XX en nuestra manera de observar el mundo, y en el modo en el que las matemáticas serán aplicadas al mundo real. **En Ecología el enfoque holístico** es introducido por **Howard T. Odum (1924–2002)**, cambiando el modo en que se estudiará el medio-ambiente. Como resultado de esta época nace en la década de los 60 la llamada Biología Sistémica, estudiándose los fenómenos biológicos desde un punto de vista holístico por medio de modelos matemáticos.



Modelos en ecología de Howard. T. Odum

Por ejemplo, bajo este enfoque la revista **Nature** publica en 1960 el primer modelo con ordenador del corazón. Su autor, **Denis Noble (1936-)** tuvo un importante papel en el proyecto internacional **Physiome**, iniciado en los años 90, y cuyo objetivo era la interpretación del genoma. Una peculiaridad importante de la biología sistémica es la de formar equipos multidisciplinares, esto es biólogos, matemáticos, informáticos, físicos y un largo etcétera. A finales del siglo XX la acumulación de datos experimentales procedentes del estudio de los genes, las proteínas y el metabolismo conducirá a tres disciplinas que rápidamente se pondrán de moda en todo el mundo: la Genómica, Proteómica y Metabolómica.

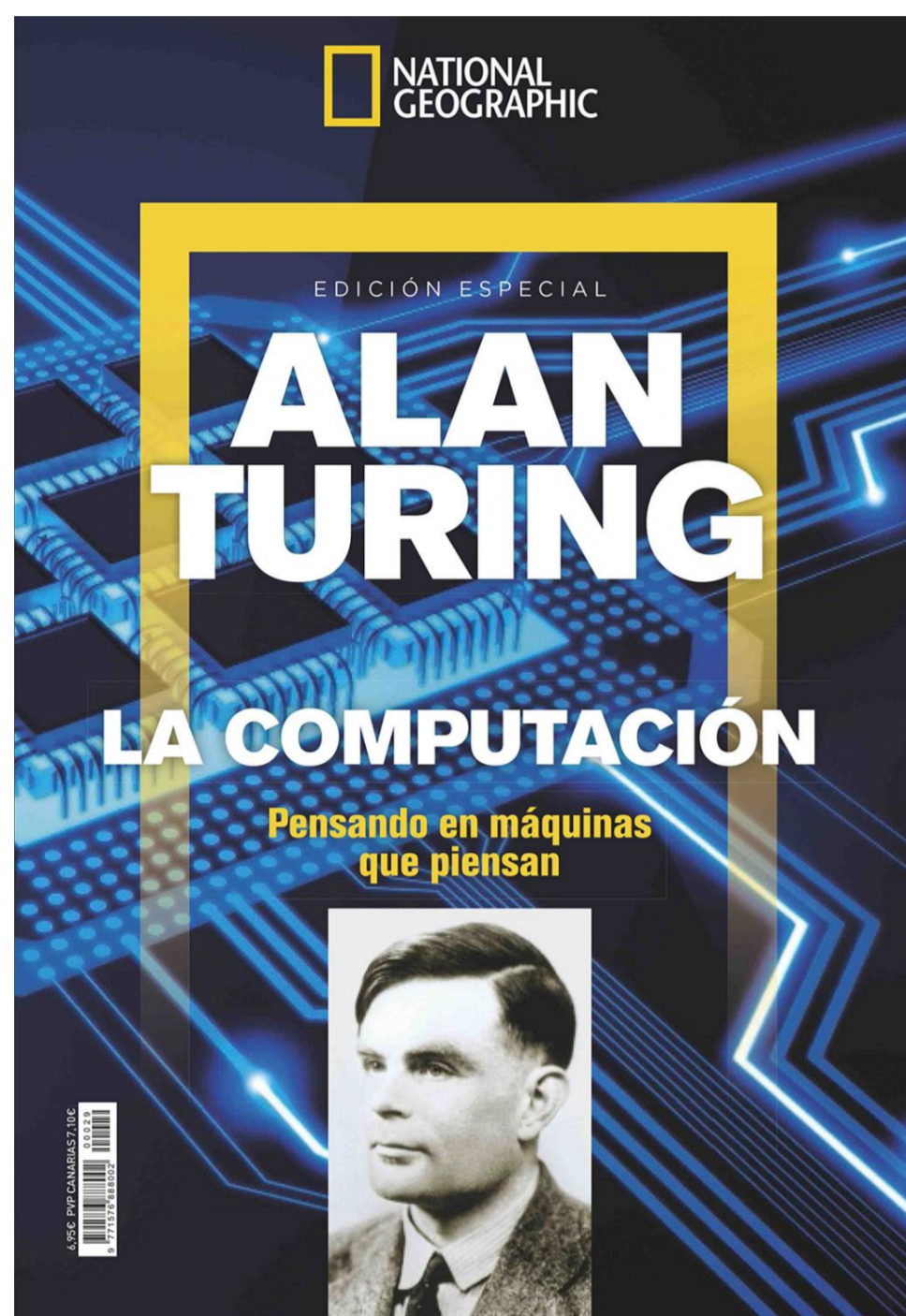


Modelo del metabolismo (redes metabólicas)

Las ciencias -ómicas rescatarán del olvido a la **Biología Sistémica**, y con ello al estudio cuantitativo de la Vida. Sin embargo, la llegada de los años 70 supondrá un cambio radical en la interpretación de los fenómenos biológicos, afectando al modo de “hacer matemáticas con la Vida”. Las ideas de **Ilya Prigogine (1917–2003)**, premio Nobel de Química en 1977, influirán decisivamente en esta época. Su **teoría de sistemas disipativos** explica cómo algunos sistemas se mantienen “en funcionamiento” gracias a que se encuentran no en equilibrio, sino todo lo contrario, lejos del equilibrio. Por ejemplo, algunas reacciones químicas, los huracanes y otros fenómenos en los que también se forman patrones muy llamativos con apariencia caótica. De nuevo los científicos volverán a replantearse problemas clásicos de la Biología Matemática, por ejemplos el modelo de Turing sobre los patrones de manchas en las cebras o las célebres ecuaciones depredador-presa de Volterra-Lotka.

Etapa moderna o actual (1980-)

El estudio durante la década de los 70 de los sistemas alejados del equilibrio y el desarrollo de técnicas con ordenador para su simulación, pondrá de moda en la década de los 80 y 90 el estudio de los **sistemas no lineales**. Se llega así a la etapa moderna o actual de la Biología Matemática. En un sistema no lineal el comportamiento del sistema no puede explicarse como la suma de los comportamientos de sus partes, ya que hay interacciones entre sus partes. Bajo este nuevo enfoque el estado vital de ser vivo z del ejemplo anterior es el resultado del producto o multiplicación, y no la simple suma, de los estados de sus órganos $f(x).f(y)$. Un ejemplo de la vida diaria es la toma de dos o más medicamentos y sus posibles interacciones. En ocasiones, y en contra de un efecto terapéutico, se logra un efecto perjudicial para el organismo. Una peculiaridad de los sistemas no lineales es la posibilidad de comportamientos caóticos. Los **sistemas caóticos** son sistemas que tienen un comportamiento complejo y difícil de prever. Por el clima, la epilepsia o el crecimiento de las poblaciones según la ecuación de Verhulst. El estudio del caos pone de moda en Biología los llamados fractales, encontrándose en la Naturaleza ejemplos tan característicos como el sistema de ramificación de las plantas.

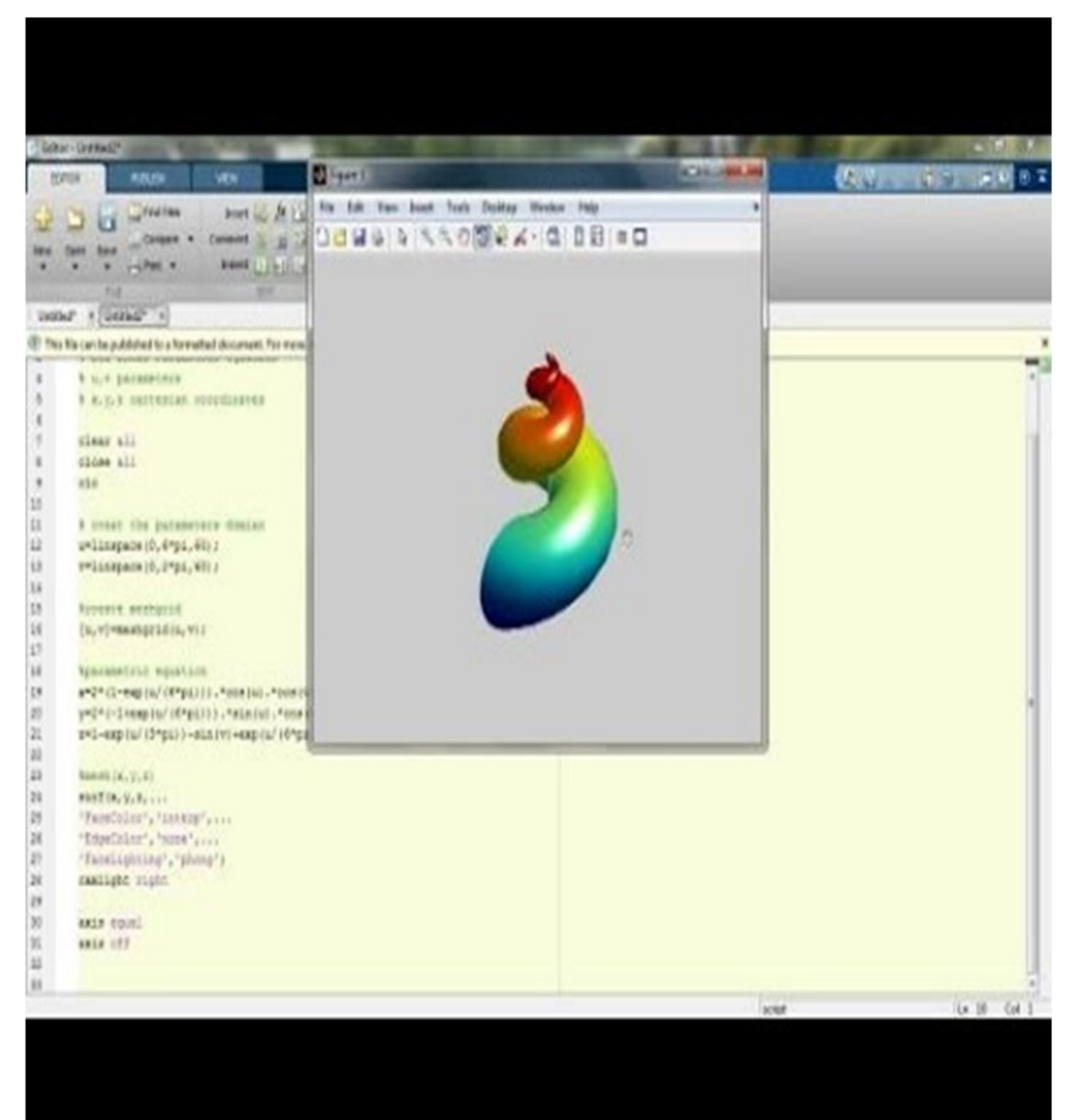
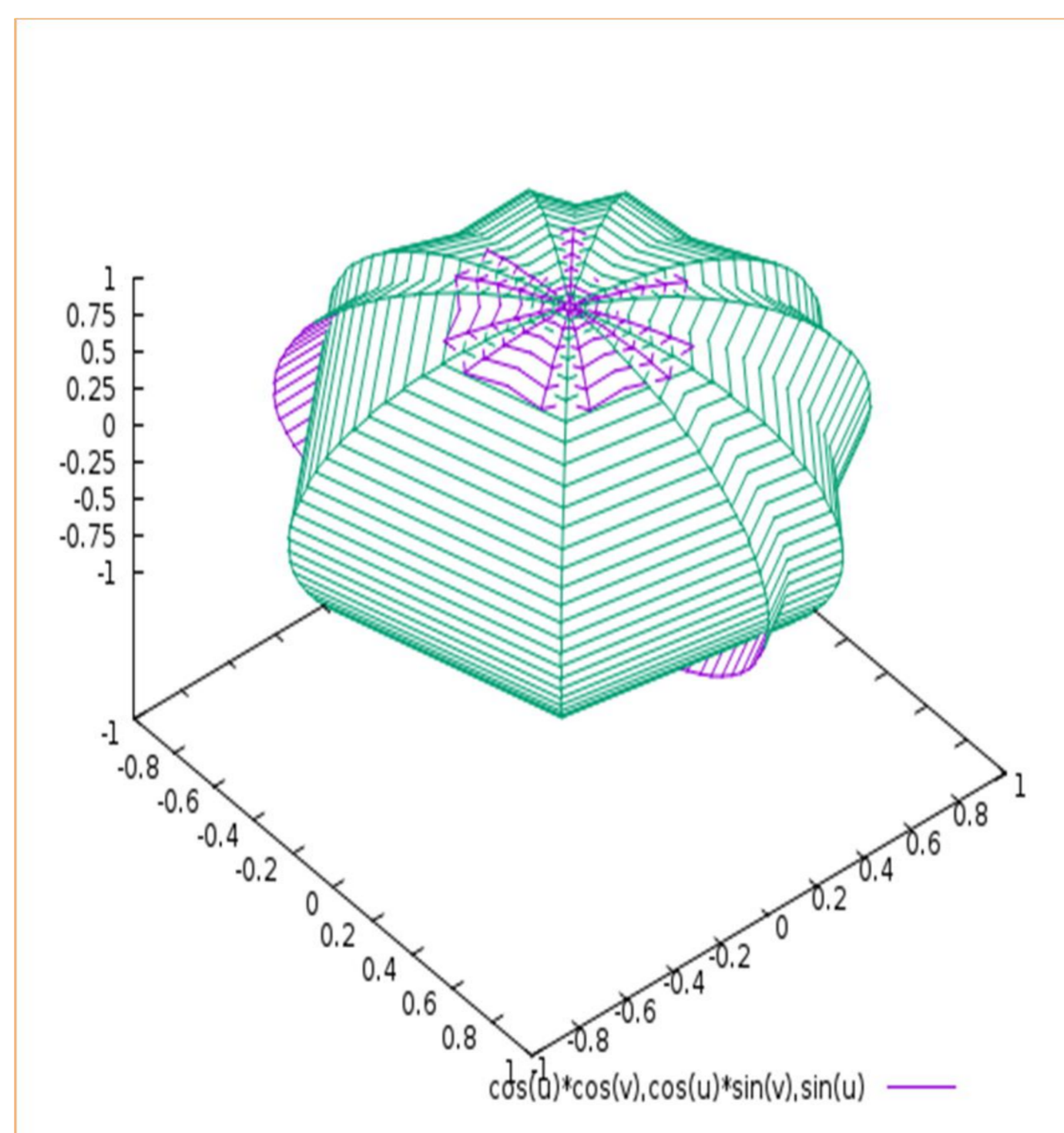


Biografía de Alan Turing (National Geographic. R. Lahoz-Beltrá, 2016)

A mediados de los años 80 el estudio de los sistemas no lineales, caóticos y disipativos se reúne bajo el término común de **sistemas complejos**. Por ejemplo, las colonias de hormigas, el cerebro, el sistema inmune, la célula, la morfogénesis o los ecosistemas son sistemas complejos en Biología. De forma paralela a los métodos de la Biología Matemática nacen métodos alternativos con los que obtener soluciones aproximadas con el ordenador, los llamados métodos heurísticos. En la actualidad, por ejemplo, la técnica de los autómatas celulares representa una seria alternativa al modelado con ecuaciones diferenciales construyéndose modelos de autómatas para los modelos clásicos de la Biología Matemática. Además de modelos de colonias de hormigas, hay modelos de autómatas simulándose las manchas de la piel de los vertebrados estudiados por Turing, o el modelo Wa-Tor, un autómata celular del modelo predador-presa de Volterra-Lotka.

La popularización del software científico en Matemáticas, especialmente de **computación simbólica**, permitirá a los biólogos y otros “científicos de la Vida” el manejo de sofisticados métodos matemáticos, facilitando considerablemente la resolución de problemas en Biología Matemática. Un programa de computación simbólica permite la manipulación de expresiones matemáticas en forma simbólica.

Los primeros programas de esta clase aparecen en la década de los años 60, siendo uno de los primeros productos comerciales de la Inteligencia Artificial. Los físicos son los primeros usuarios aunque con el tiempo su uso se extenderá a otros especialistas. En los albores de la computación simbólica nacen algunos programas como **Schoonschip** y **MATLAB**, pero no fue hasta **muMATH**, **Reduce**, **Macsyma** y **Derive** cuando el software de computación simbólica adquiere cierta popularidad en los entornos académicos. En la actualidad, además de su uso en universidades y centros escolares, es una herramienta habitual en proyectos científicos y de ingeniería.



Dibujando conchas de mar con programas de computación simbólica

Los programas comerciales más populares son Maple y *Mathematica*, y gratuitos (software libre) *Maxima*, *SciLab* y *Octave*. Su aplicación en el estudio de los sistemas biológicos, reacciones bioquímicas, regulación genética, biología celular y molecular, modelado de células y moléculas, estudio de poblaciones de organismos, epidemiología, la construcción de árboles filogenéticos, etc. ha conducido a una nueva especialidad en Biología Matemática, la **Biología Algebraica**.

Conclusión

En resumen, no sólo los orígenes, sino también el desarrollo posterior, y la actual consolidación de la Biología Matemática, está profundamente influenciado por la *interpretación* que en cada etapa histórica hace la Física sobre la Vida y los organismos. La Biología Matemática es una disciplina “todavía joven” que ha fomentado el análisis minucioso de los fenómenos biológicos y de los datos experimentales. En la actualidad el diseño de modelos matemáticos en Biología, representa una etapa más del quehacer del biólogo simultaneándose con el trabajo de campo o laboratorio.