

CAOS Y COMPLEJIDAD EN CIENCIAS DE LA VIDA

Miguel Ángel Fernández Sanjuán

*Grupo de Dinámica No Lineal, Teoría del Caos y Sistemas Complejos
Departamento de Física. Universidad Rey Juan Carlos*

RESUMEN

En los últimos años, y siguiendo una larga tradición en que las Matemáticas y la Física han contribuido notablemente al desarrollo de las ciencias de la vida, ha habido un resurgir de esta contribución. En el presente artículo se presenta una visión panorámica acerca de algunas aplicaciones de la Dinámica No Lineal, la Teoría del Caos y la Física de los Sistemas Complejos en las Ciencias de la Vida, en particular las neurociencias y las redes de regulación genéticas. Todo ello muestra que estamos ante un impulso de naturaleza interdisciplinaria, del que pueden esperarse resultados esperanzadores.

El enorme desarrollo de la actividad científica en los últimos años ha provocado el que muchas disciplinas hayan encontrado ámbitos de aplicación en otras ciencias. Esto es lo que, entre otros muchos casos, ha ocurrido con la aplicación de disciplinas como la Física, las Matemáticas y la Ingeniería en el desarrollo de algunos aspectos de las ciencias de la vida, en las que podríamos incluir no solamente a la Biología, sino también a las Ciencias Biomédicas y a la Biotecnología. Pudiera pensarse que se trata de una simple moda y de algo que por alguna razón venga ocurriendo desde hace tan solo unos pocos años. Sin embargo es importante señalar que la influencia de estas ciencias y sus contribuciones a las ciencias de la vida son muy antiguas, aunque frecuentemente muchas de estas contribuciones no se hayan transmitido adecuadamente a los nuevos estudiantes universitarios, llevando a la percepción falsa de que este interés sea sólo reciente.

Por otro lado, la Complejidad, como ciencia de los sistemas complejos, supone un reto a la integración de muchas disciplinas, entre las que hay que señalar a la Dinámica No Lineal y Teoría del Caos, la Física Estadística, la Teoría de Procesos Estocásticos, la Teoría de la Información, la Teoría de Redes, la Biología y las Ciencias de la Computación. La influencia de la Física en las ciencias de la vida ha sido enorme: baste mencionar algunos ejemplos como que la estática ha contribuido a la ortopedia, la dinámica al movimiento del corazón, los rayos X a la radiología, la radiactividad a la tomografía de emisión de positrones, la física atómica y la espectroscopía a los láseres y su extenso uso en medicina, etc.

Resulta asimismo de particular interés analizar el papel que han jugado prominentes físicos y científicos que han merecido el más alto galardón científico, el Premio Nobel, en este contexto del que estamos hablando. Uno de los casos más conocidos es el del físico austriaco Erwin Schrödinger, Premio Nobel de Física de 1933; conocido sobre todo por sus contribuciones a la Mecánica Cuántica, cuya ecuación fundamental lleva su nombre, la ecuación de Schrödinger. No obstante, sus intereses científicos y sus inquietudes personales fueron muy numerosas. En 1943, pronunció una serie de conferencias en el Trinity College de Dublin, donde vivía en esos momentos, sobre el tema *¿Qué es la vida?*.

Posteriormente, en el año 1944, Cambridge University Press editó estas conferencias en forma de libro bajo el título: *¿Qué es la vida?* [1]. Como se ha comentado en numerosas ocasiones, la influencia de Schrödinger en el desarrollo de la incipiente biología molecular fue notable. Tanto es así que el joven James Watson se decidió en su aventura por la Biología Molecular tras la lectura del libro de Schrödinger. Estas preguntas de carácter fundamental, tan familiares en la tradición de la física, siguen teniendo una gran influencia en la pregunta clave sobre los fundamentos y las claves de la vida.

El físico Max Delbrück (1906-1981), fue pionero en estudios en Biología Molecular y merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1969. Philip W Anderson, Premio Nobel de Física de 1977, muy conocido por sus trabajos en física de la materia condensada ha jugado un papel relevante en el desarrollo de algunas ideas relacionadas con la complejidad, sobre todo con la emergencia. Pero también hay que citar a Murray Gell-Man, Premio Nobel de Física de 1969; y sus trabajos en los últimos años en el Instituto de Santa Fe de Sistemas Complejos. Otros científicos que hay que reseñar son sin duda Ilya Prigogine, Premio Nobel de Química de 1977 y sus notables contribuciones a la termodinámica de los procesos irreversibles y de los procesos biológicos y, el también físico y Premio Nobel de Física de 1973, Leo N. Cooper, quien se dedica a estudios del cerebro desde hace varias décadas.

También el Premio Nobel de Física de 1922, el danés Niels Bohr (1885-1962), se ocupó de temas relacionados con la biología y las ciencias de la vida. El Premio Nobel de Física de 1991 Pierre Gilles de Gennes, se interesó en los últimos años de su vida con problemas del cerebro. De hecho la Beller Lecture del March Meeting de la American Physical Society de 2006 fue impartida por él, bajo el título *The Nature of Memory Objects in the Brain*. Por último citar también a Georges Charpak, Premio Nobel de Física de 1992 y las contribuciones de sus trabajos a las imágenes médicas y en general a la ingeniería biomédica.



Figura 1. Erwin Schrödinger y su libro *¿Qué es la Vida?*

Otro personaje fundamental en esta relación que estamos haciendo es el matemático Norbert Wiener, profesor en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), quien fue uno de los fundadores de la Cibernética, y supo crear un entorno alrededor de él altamente interdisciplinario con numerosas aplicaciones a ciencias de la vida. Podríamos seguir citando a numerosos físicos, tales como Nicholas Metropolis, George Gamow, Leo Szilard, Jack Cowan y Geoffrey West. Todos ellos hicieron interesantes contribuciones a las ciencias de la vida hace más de cincuenta años, y los que siguen vivos, siguen aún haciéndolas

Hace unos años, el Premio Nobel de Física Murray Gell-Mann escribió un artículo en la revista Time con motivo de la selección del físico Geoffrey West entre los 100 personajes más influyentes del mundo, donde indicaba que no había muchos físicos teóricos que hubieran contribuido a resolver un antiguo problema de la biología. Se refería al problema de resolver el rompecabezas de por qué la relación entre el crecimiento metabólico posee una relación de escala como la potencia $3/4$ con la masa corporal, conjunto de ideas a las que se les denomina escalado biológico. La respuesta llegó hace unos pocos años, en el año 1997, y básicamente consiste en que los organismos viven en cuatro dimensiones espaciales. Han explotado la geometría fractal de modo que las dimensiones críticas lineales y sus

correspondientes áreas superficiales escalan como las potencias $1/4$ y $3/4$ respectivamente de la masa corporal, en vez de las potencias $1/3$ y $2/3$ como podría esperarse de la geometría euclídea.

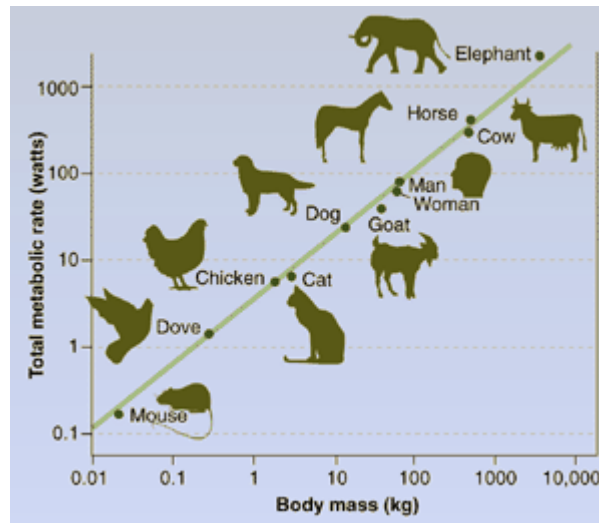


Figura 2. Ley de escalado biológico que muestra la relación de escala como la potencia $3/4$ entre el crecimiento metabólico y la masa corporal

Y la solución ha sido resultado del trabajo interdisciplinar de dos biólogos y un físico. Los biólogos son James Brown y Brian Enquist, y el físico Geoffrey West, actualmente presidente del Instituto Santa Fe. El trabajo fue publicado en Science: GB West, JH Brown, and BJ Enquist. 1997, A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. Science 276:122-126 [2].

La Dinámica No Lineal estudia los sistemas dinámicos no lineales. Y un sistema dinámico no es otra cosa que un sistema formado por una o más variables que evolucionan con el tiempo. Lógicamente existen tanto sistemas dinámicos como variables que tienen una evolución temporal. Resulta fascinante pensar que la célula pueda entenderse como un sistema dinámico, ya que la capacidad de una célula de cambiar en el espacio y en el tiempo es crucial para la supervivencia y para la reproducción. De hecho las características dinámicas de una célula están implícitas en la topología de las redes de la proteína que son la base de la fisiología de la célula.

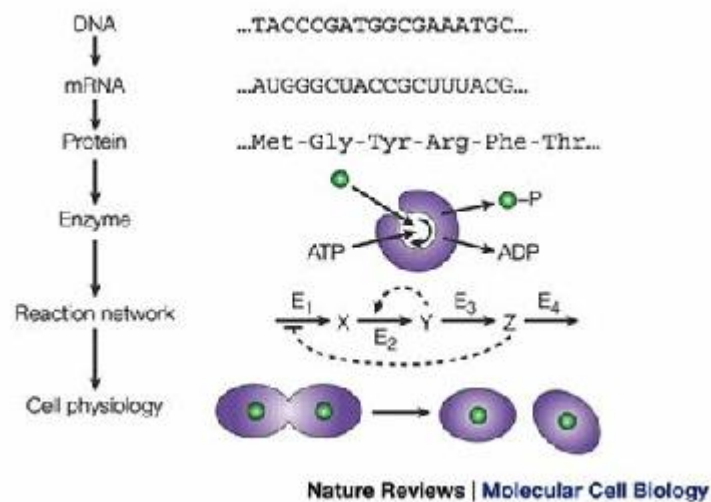


Figura 3. La célula como sistema dinámico

Estas redes de proteínas interactivas son intrínsecamente dinámicas: describen cómo una célula cambia en el espacio y en el tiempo para responder a los estímulos, para crecer y para reproducirse. La

teoría de sistemas dinámicos, y en particular la teoría de bifurcaciones es la herramienta perfecta para este problema, ya que nos dice cómo las características genéricas de un sistema dinámico dependen de la variación de un parámetro.

En los últimos años se ha multiplicado por un factor de escala enorme la cantidad de datos biológicos, de tal modo que de hecho algunos de los acontecimientos de los últimos años como la genómica, la proteómica o la metabolómica, son algunos de los mejores ejemplos en los que se manifiesta la cantidad de información acerca de la complejidad a diferentes niveles de la biología. Uno de los principales retos lo constituye por tanto identificar donde se esconde la sencillez de la complejidad observada. Es ahí donde la física teórica puede aportar conceptos, métodos y herramientas para entender los procesos biológicos a través de sus numerosas escalas. El principal reto consiste en identificar la simplicidad en la complejidad. La Física tiene conceptos, métodos y herramientas que permiten entender los procesos biológicos. Lo que supone un programa para las mutuas relaciones e interacciones entre biólogos y físicos en este siglo XXI.

Como apuntábamos antes, las ciencias y la ingeniería están influyendo notablemente las ciencias biomédicas y la biotecnología. Un implante en el cerebro permite a dos tetrapléjicos manejar un ordenador. Impresionante. El experimento que apareció publicado en el número del 6 de julio de 2006 de la revista Nature [3], describe como un equipo multidisciplinar de investigadores científicos han sido capaces de captar las señales eléctricas del cerebro de un tetrapléjico y transformarlas en órdenes capaces de manejar un ordenador.



Figura 4. Interfaces cerebro-maquina y avances tecnológicos en biomedicina

Desde luego que los experimentos tienen sus limitaciones, así como una componente alta de agresividad, dado que hay que introducir unos electrodos en el cortex cerebral, pero abre las puertas sin duda a un futuro donde podremos ver cosas fantásticas.

Otro campo de notable interés en los últimos años y que mereció una portada en el número correspondiente al 24 de Noviembre de 2005 de la prestigiosa revista Nature es la llamada Biología Sintética, donde se incluían una serie de artículos de revisión en los que se da a conocer esta nueva línea de investigación a la propia comunidad científica de la mano de prestigiosos expertos.



Figura 5. Biología Sintética, como disciplina autónoma, donde la Dinámica No Lineal y la Física de Sistemas Complejos tienen mucho que aportar

En la llamada Biología Sintética, se integran varias disciplinas científicas tales como la Dinámica No Lineal, la Física de Sistemas Complejos, la Ingeniería y la Biología Molecular. Se trata de un nuevo campo emergente de naturaleza intrínsecamente interdisciplinar en las ciencias de la complejidad, y del que se presumen grandes avances en los próximos años y que dará mucho que hablar.

El auge que ha tenido y está teniendo el estudio de las redes complejas en campos como la física, las matemáticas y muchas otras disciplinas, incluidas las ciencias sociales es grande. Aunque como siempre hay una gran historia detrás, el campo ha comenzado a florecer en los últimos años.

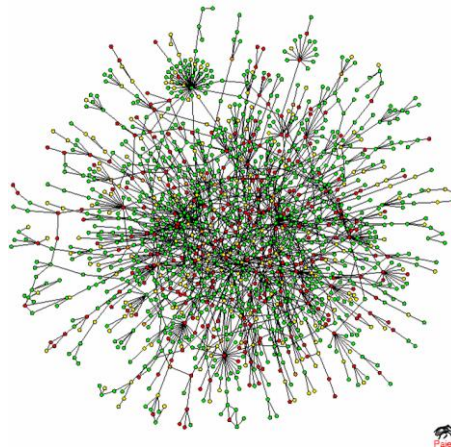


Figura 6. Las redes complejas biológicas, en particular redes metabólicas

Para los interesados en el campo y para aquellos que se quieran hacer una idea, les recomiendo el artículo de revisión *Explorando redes complejas* [4] que escribió en Nature en 2001, Steven Strogatz del Departamento de Mecánica Teórica y Aplicada de la Universidad Cornell.

La figura que aparece más abajo muestra una lista de temas que se suponen entre las fronteras de la Física, y entre las que se encuentran numerosos problemas relacionados con las ciencias de la vida, situándose tal y como muestra la figura en una escala de tamaños intermedia entre lo más grande y lo más pequeño. La figura es bastante elocuente.

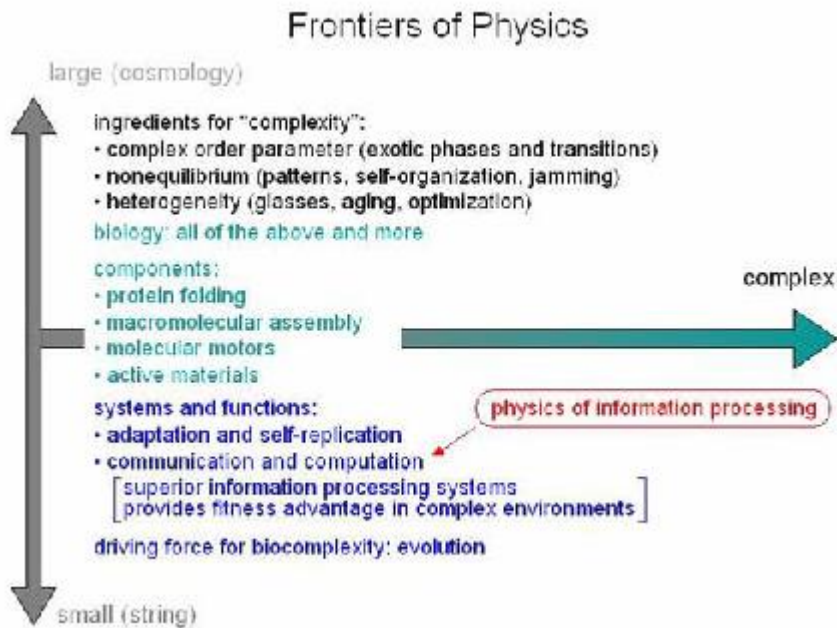


Figura 7. Las fronteras de la Física y su aplicación a los sistemas biológicos

Otro ejemplo de problema en que se ha venido trabajando en estos últimos años en el contexto de la dinámica no lineal y los sistemas complejos es el movimiento de enjambres o movimientos colectivos de grupos. Unos de los mejores ejemplos de movimientos colectivos de grupos que se pueden observar en la naturaleza son los de los grupos de estorninos, o los formados por peces.



Figura 8. Movimientos colectivos de grupos seres vivos

Algunos de ellos son realmente espectaculares. También se han observado movimientos colectivos de gran espectacularidad en grupos de langostas. Todos ellos constituyen diferentes ejemplos de un mismo fenómeno que está siendo estudiado usando los métodos de la ciencia de la complejidad y que tiene mucho que ver con la emergencia y los sistemas emergentes, así como otros sistemas inteligentes.

De entre los modelos matemáticos más utilizados en neurociencia computacional, que pretenden analizar el cerebro como un sistema complejo, se encuentra el modelo de Hodgkin-Huxley. En el año 1952 Alan L. Hodgkin y Andrew. F. Huxley escribieron una serie de cinco artículos [5] en los que describieron los experimentos que realizaron para determinar las leyes del movimiento de los iones en las células nerviosas durante un potencial de acción. Formularon un modelo matemático para explicar el comportamiento de las células nerviosas de un calamar gigante. Es notable que este modelo fuera formulado mucho antes de la existencia de los microscopios electrónicos y de las simulaciones por ordenador, y permitió a los científicos el conocimiento básico del funcionamiento de las células nerviosas sin necesidad de conocer como se comportaban las membranas. Recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1963, junto con Sir John C. Eccles por sus descubrimientos referentes a

los mecanismos iónicos implicados en la excitación y la inhibición en las porciones periféricas y centrales de la membrana de la célula nerviosa.

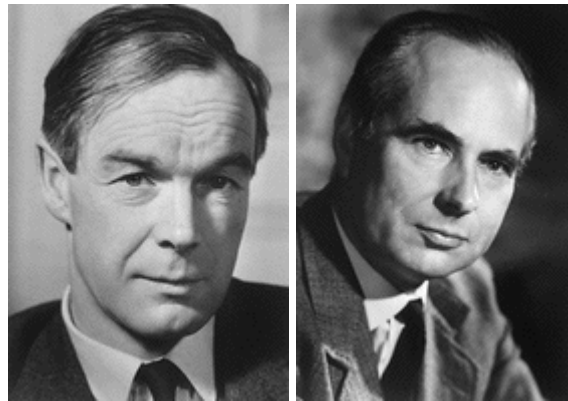


Figura 9. Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1963

Un campo de muchas aplicaciones en ciencias de la vida es el Análisis de Series Temporales No Lineales. En particular se pueden usar para encontrar métodos de análisis de series de MEG's que nos permitan discernir mediante algún cuantificador los pacientes sanos de los enfermos.

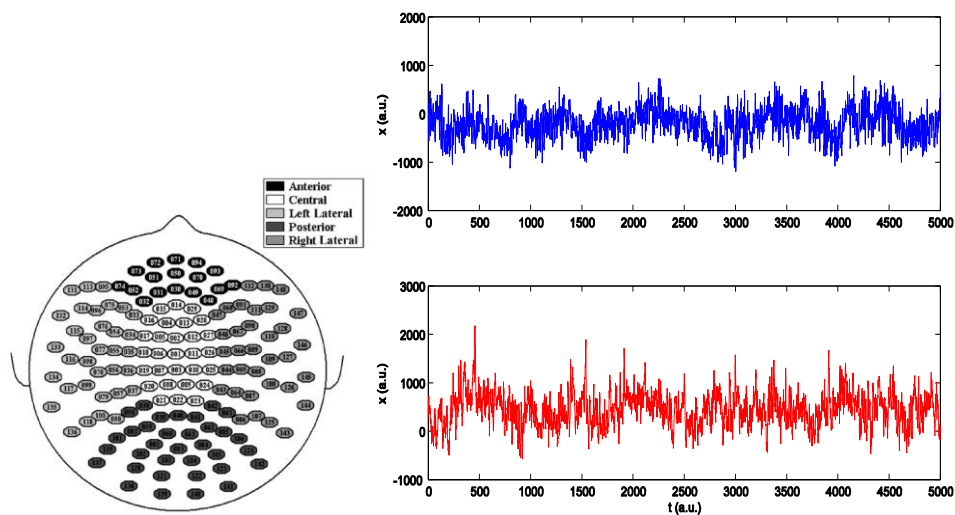


Figura 10. Análisis de MEG's mediante técnicas provenientes de la Dinámica No Lineal y Teoría del Caos

Dos piezas fundamentales de la biología sintética son el interruptor genético y el represilador, que es una red genética sintética compuesta por tres genes que se reprimen mutuamente en cadena. El resultado es una red genética donde los niveles de proteínas oscilan de manera periódica.

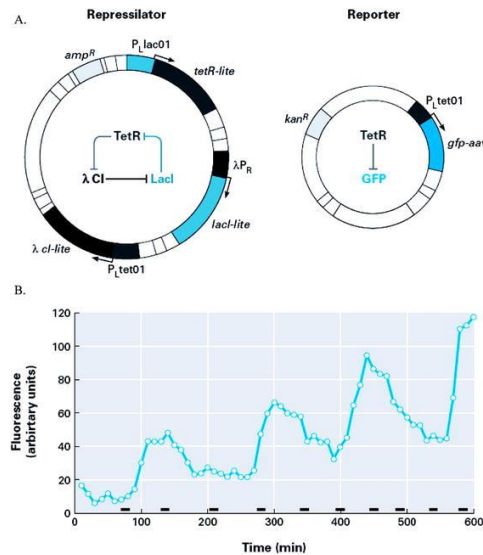


Figura 11. El Represilador: Red de regulación genética oscilatoria

Se trata de un oscilador genético sintético construido en la bacteria *Escherichia coli* por los investigadores Michael Elowitz, profesor de Biología y de Física en el Caltech y Stanislav Leibler, director del Analysis of Biological Networks de Rockefeller University. Básicamente consiste en una red de retroalimentación negativa de tres represores, que cuando se combinan con un gen fluorescente verde hace que las células de la *E. coli* produzcan destellos de modo periódico demostrando que las oscilaciones se pueden programar genéticamente. Técnicas de Dinámica No Lineal permiten modelizar matemáticamente la dinámica del oscilador genético.

La fabricación de relojes biológicos, o incluso la obtención de unidades de memoria genéticas son algunas de las muchas posibilidades que ofrecen las redes genéticas sintéticas, obtenidas mediante la manipulación del código genético de células procariontas preexistentes. Además, recientes estudios han demostrado la posibilidad de utilizar circuitos electrónicos para diseñar este tipo de redes genéticas sintéticas, que podrían ser de gran utilidad para la implementación de nuevas funciones celulares, así como para la comprensión de la complejidad que envuelve a las interacciones genéticas de los organismos vivos.

Son muchas las posibles aplicaciones de este tipo de redes genéticas que se obtienen mediante la modificación genética de células procariontas. Uno de los objetivos de las redes genéticas sintéticas es el de reproducir, mediante organismos vivos, la dinámica de sistemas artificiales para, en un futuro, lograr módulos genéticos que cumplan una determinada función y que puedan ser implementados en organismos vivos.

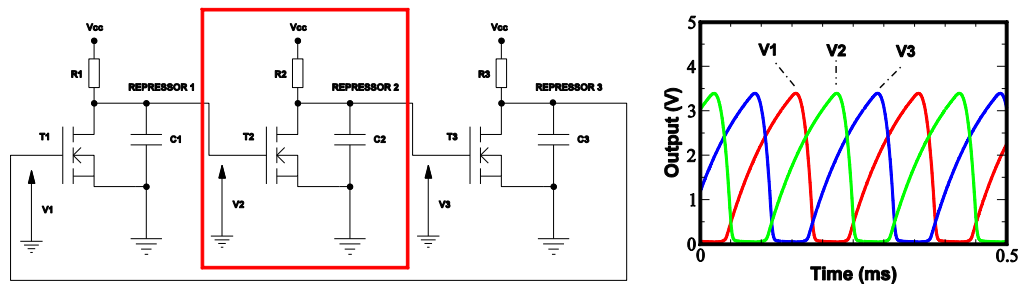


Figura 12. Modelización electrónica de un represilador

Otra técnica que ha sido utilizada en este contexto es la construcción de circuitos electrónicos [6] como herramienta para el diseño y la comprensión de redes genéticas sintéticas. La construcción de

este tipo de circuitos, permite analizar la respuesta de una o varias redes genéticas frente a perturbaciones externas, ya sean de tipo periódico o mediante señales ruidosas.

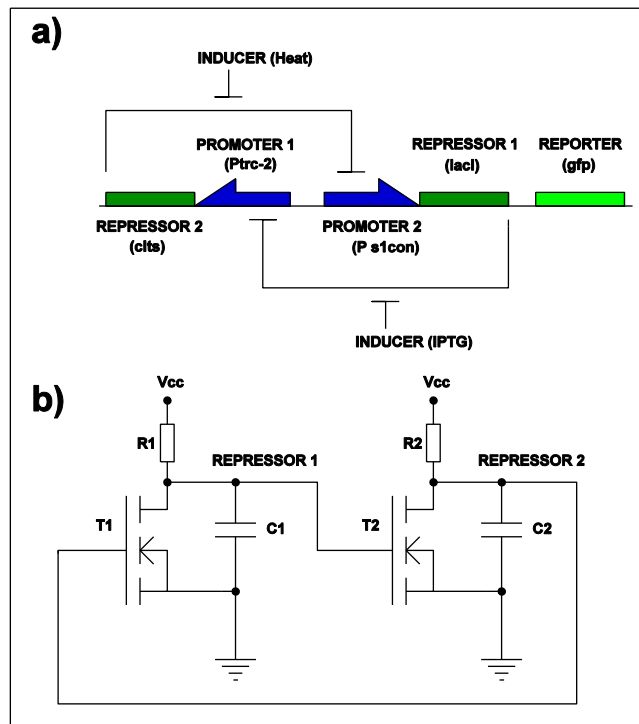


Figura 13. Modelización electrónica de un interruptor genético

Los resultados muestran cómo es posible sincronizar el comportamiento dinámico de varias redes genéticas, consiguiendo oscilaciones globales en toda la población. Estos resultados podrían ser aplicados para la obtención de una población celular cuya función fuera la de actuar como reloj de control en diferentes procesos biológicos, gracias a la periodicidad de sus oscilaciones.

REFERENCIAS

1. Erwin Schrödinger: ¿ Qué es la Vida ?. Tusquets. (2006)
2. http://www.fisica.escet.urjc.es/msanjuan/complejidad/west_bioscaling97.pdf
3. <http://www.nature.com/nature/focus/brain/index.html>
4. http://www.fisica.escet.urjc.es/msanjuan/complejidad/SS_exploring_complex_networks.pdf
5. Más información sobre el modelo de Hodking-Huxley y conexiones a sus artículos puede encontrarse en: http://en.wikipedia.org/wiki/Hodgkin%E2%80%93Huxley_model
6. Diversas publicaciones sobre temas relacionados con caos y complejidad en neurociencias y redes genéticas pueden encontrarse en: <http://www.fisica.escet.urjc.es/investigacion/publications/pub.html>