REVISTA CUBANA DE FÍSICA Vol. VII, No. 2. 1987

La modelación de sistemas biológicos como premisa en el desarrollo de la biofísica

Juana María Rassi y Elena Martínez. Sociedad Cubana de Física

RESUMEN

Se presentan aspectos de la aplicación de la modelación estocástica a los sistemas biológicos. Se mencionan varios enfoques y diversos modelos. Se muestra que la modelación estocástica nos permite llegar al desarrollo de la biofísica que es una ciencia en pleno desarrollo y en la cual deben participar gran cantidad de físicos.

INTRODUCCIÓN

En la segunda mitad de este siglo comenzó un proceso de desarrollo y asimilación de diversas teorías y técnicas de experimentación en la biología que ha hecho variar el curso de esta ciencia, augurando una verdadera revolución en un futuro inmediato. El avance a que nos referimos es el resultado de la relación interdisciplinaria de múltiples especialidades y en particular de la física en forma sobresaliente.

DESARROLLO

El trabajo de modelación ha sido ampliamente utilizado en la biología y constituye un eslabón de gran importancia para el desarrollo de la biofísica como veremos a continuación. Para modelar un proceso biológico se pueden emplear variados enfoques:

1. Aplicación de un modelo físico, partiendo de interpretaciones y semejanzas con el objeto. Ejemplos: el modelo eléctrico del corazón [1], modelo de la actividad estocástica de las neuronas [2].

2. Conociendo las propiedades del objeto se aplica un modelo matemático a partir del cual se interpretan física y biológicamente los resultados. Ejemplo: el modelo inmunológico [3].

3. La búsqueda de un modelo puede dar lugar a nuevas teorías. Ejemplo: la teoría de transiciones de fases no equilibradas para explicar los mecanismos biológicos complejos.

Los aspectos más frecuentes en la literatura son la aplicación de teorías físicas y modelos matemáticos conocidos para modelar los sistemas biológicos teniendo en cuenta las características estocásticas de los mismos.

En el desarrollo actual de la modelación de los procesos biológicos se perfilan tres direcciones, que en ocasiones se solapan, llamándoseles:

Bioingeniería: es el estudio de órganos sistemas mecanismos e interacción de poblaciones mediante métodos ingenieriles.

Biofísica: es el estudio de las características internas de los sistemas complejos, mecanismos y fenómenos a nivel celular o molecular mediante teorías físico-matemáticas.

Física Médica: es el estudio que además de tener en cuenta cualquiera de los dos enfoques anteriores incorpora la metodología y dosificación para el restablecimiento del equilibrio en el objeto, que en lenguaje de galeno se diría: su curación.

En los últimos cinco años se ha incrementado la modelación de objetos biológicos mediante modelos estocásticos. En algunos procesos químico-biológicos sólo es necesario tener en cuenta un pequeño número de moléculas y se consideran como variables dinámicas las probabilidades de ocurrencia de los estados de las mismas.

Los modelos estocásticos lineales son muy usados por su sencillez y la posibilidad de representar subsistemas con interacción débil. Para su aplicación frecuentemente se usa el enfoque discreto porque no requiere la definición de las funciones de distribución de densidad que caracterizan al sistema objeto, lo cual es imprescindible en el caso continuo, y también porque en ocasiones el carácter estocástico de los fenómenos se hace más visible por tratarse de un número finito de elementos. Entre los modelos estocásticos lineales que caracterizan más frecuentemente a los procesos biológicos están:

Modelo estocástico normal; es aquel en que su distribución para $x(t_1), x(t_2), \ldots, x(t_n)$ es normal $\forall k$ y $t \in T$. Se caracteriza por la media $M = Ex(t_i)$ y la covarianza $R_{ij} = Cov(x(t_i), x(t_j))$ y la distribución de frecuencias $f(\xi)$. Donde $x(t_i)$ es un estado de la variable en el tiempo i. E es la esperanza matemática y $f(\xi)$ es la distribución Gaussiana. Este modelo se presenta frecuentemente en su forma discreta o continua. Ejemplos de su aplicación son: los procesos de propagación de enfermedades contagiosas [5] y el modelo de la insulina en la sangre [6].

Modelo estocástico de Markov; en él se define la probabilidad condicional $P=(x(ti))$ para $x(ti)$ y se cumple que la distribución inicial $F(\xi_1,t_1)=P(x(t_i)) \leq \xi_1$ es válida en cualquier tiempo, hallándose mediante la fórmula de Bayes, dada por:

$$F(\xi_1,\xi_2,\ldots,\xi_n,t_1,t_2,\ldots,t_n) = F(\xi_n,t_n/\ \xi_{n-1},t_{n-1})\ldots F(\xi_2,t_2/\xi_1\ldots t_1)F(\xi_1,t_1)$$

El segundo término presenta la probabilidad de transición, la cual incorpora la característica de adaptabilidad de los sistemas biológicos a los cambios paulatinos. La mayor asimilación de los cambios ambientales para la formación de una especie puede ser modelada [7] [8]. Una particularidad importante de estos modelos es la necesidad de probar su convergencia pues el modelo discreto no es independiente, es decir, la distribución no resulta infinitamente divisible por lo cual se designa el intervalo adecuado para cada objeto.

Modelo estocástico de proceso de Wiener; se caracteriza porque se presentan perturbaciones que afectan al sistema debido a fenómenos externos, definiéndose las condiciones $x(0) = 0$, $x(t)$ = normal, $E(x(t)) = 0$ para $t=0$ y también se caracteriza mediante la media y la covarianza. Pueden presentarse incrementos estacionarios independientes. Nos permite caracterizar procesos biológicos en los que se presenten gran cantidad de ruidos, por ejemplo; el modelo para el sistema nervioso [9].

Los modelos estocásticos no lineales se han aplicado también para la modelación de aspectos físicos en los sistemas biológicos; estos son más poderosos porque permiten la descripción de múltiples fenómenos de un mismo sistema que parte de condiciones iniciales distintas.

Para la solución de los sistemas estocásticos no lineales pueden aplicarse los métodos tradicionales de solución de sistemas de ecuaciones no lineales [4] o los modelos de Lotka-Volterra.

La ecuación general de Lotka-Volterra se representa por la siguiente expresión:

$$Fx_i = \sum_{j}^{n} G_{ij}\, x_j + \sum_{s}^{m} H_{is}\, Y_s$$

donde x_i es la variable de estado, F, G y H son funciones del tiempo y de las variables de estado, las cuales conforman el desarrollo y el esqueleto del sistema y por lo tanto describen su evolución y Y_s es la variable de entrada.

Estos modelos son aplicados en la dinámica de poblaciones y en las reacciones químicas autocatalíticas, representan sistemas (conservativos o no) en los cuales interaccionan n elementos y es posible describir el sistema lejos o en el equilibrio [10].

Sobresalen especialmente los problemas que además de ser descritos por ecuaciones de Lotka-Volterra son equivalentes a la representación de Riccati para los sistemas no lineales en los cuales se presentan los fenómenos de cadena, ciclos e interconexiones [11].

Efectivamente, mediante estos modelos estocásticos se representa una parparte importante de las propiedades que tienen los sistemas biológicos, pero se excluye un aspecto que es decisivo y fundamental en su organización y para su conservación: el control.

Para modelar totalmente a un sistema biológico es necesario incluir una función de control, porque eso equivale a su organización y subsistencia. Una vez escogido el modelo estocástico adecuado es necesario:

A. Definir el criterio de optimización.
B. Definir las variables de control.
C. Estudiar la convergencia y estabilidad de las soluciones.

El criterio de minimización más usado en modelos estocásticos discretos [12] es el de mínima varianza, para el cual en la actualidad se encuentran desarrollados algoritmos muy eficientes. Se expresa:

$$\varphi = \text{Min } E\left(\sum_{i}^{n} (y_i(t) - y_0)^2 \right)$$

Por otra parte, la introducción del control estocástico en la representación de fenómenos moleculares o celulares con el objeto de su modelación nos llevará a objetivos más amplios. La formulación del control conjuntamente con el Hamiltoniano del sistema, tiene en su versión tiempo-simétrica una interpretación adecuada para los fenómenos biológicos reversibles, en este caso la energía pasa a ser un parámetro de control y las variables físicas del sistema pasan a ser variables de control, quedan como función o en función de algunas de las variables de estado [13].

Por último, queremos señalar que los ruidos, presentes en todos los sistemas biológicos con interacción, conducen a que los sistemas presenten cambios de fase en sus estados con lo cual se representa el paso de un estado a otro [14].

Si en la ecuación de Wiener, típica de los fenómenos estocásticos, aplicamos el criterio de control se obtiene la ecuación de difusión:

$dx = a(x)dt + s(x)dw$, con la cual se representan cambios de concentración en los reactivos, la dinámica de una población o el paso a través de membranas, los cuales son problemas típicos de la biofísica.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha dado una panorámica de la aplicación de los modelos estocásticos en los sistemas biológicos indicando cómo su desarrollo nos lleva hacia la biofísica. Para lograr un desarrollo acelerado de esta disciplina se requiere que se dediquen a la misma una gran cantidad de físicos.

En los modelos estocásticos se manifiesta una fuerte necesidad de los aspectos del control por ser más que un recurso de cálculo o modelación, la forma de plasmar un principio de la naturaleza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karlevaro, A.J.
   Modelo eléctrico del corazón. Primera conferencia científica IMACC 1979.
2. Models of the stochastic activity of neurons. Lecture notes in biomathematics. V-12, Springer-Verlag, 1977.
3. Dubin, N.
   A stochastic model for inmunological feedback in carcinogenesis: Analysis and approximations. Lectures in Biomathematics V-9 Springer Verlag, 1976.
4. Klein, P. and J. Dolezal
   A mathematical model of antibody response dynamics. Akademia, Kiado Budapest, 1979.
5. Baley, N.
   Spatial models in the epidemiology of infections diseases. Proceedings of conference on models of biological growth and spread. FGR-1979.
6. Cobelli, C. and col.
   An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. Mathematical biosci. 58, 1982.
7. Difusion approximations in population genetics. How good are they. Academic Press, 1977.
8. Slatkin, M.
   The dynamics of a population in a markovian environment. Ecology 59 No. 2, 1978.
9. Holden, A.
   Stochastic process in neurophysiology transformations of point on continuous processes. Proc. Conf. Trento. 1980.

10. Kesten, H. and Y. Ogura
Recurrence properties of Lotka-Volterra models with random fluctuations. Journal mathematical Society of Japan. 1979.

11. Peschel, M. and W. Mende
A unified modelling concept for non-lineal systems with Lotka-Volterra equations. System analysis. Modelling. Simulation. Vol. 1. 1984.

12. Adaptive control of blood pressure. IEEE Transaction on biomedical eng. Vol. 30, No. 3, 1983.

13. Kunio, Y.
Quantum mechanics and stochastic control theory. Journal Math Phys, 1981.

14. Koch, G.
Stochastic modell in biology. Systems analysis. Modelling. Simulation Vol. 1, No. 1, No. 2, 1984.