

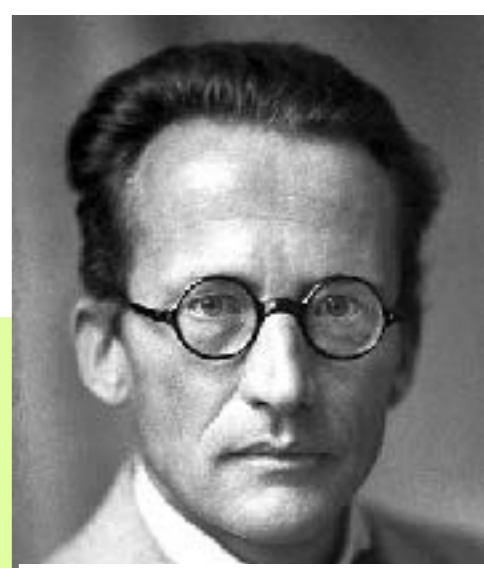
# Física, biología, matemática

Un poco de historia en el cruce entre estas disciplinas que motiva la elección de algunas de las herramientas que vamos a estudiar en la materia.

# Erwin Schrödinger, What is Life?, 1944

Homo liber nulla de re minus quam de morte cogitat; et ejus sapientia non mortis sed vitae meditatio est. Ética, Spinoza.

*En nada piensa menos el hombre libre que en la muerte: su sabiduría consiste en reflexionar, no sobre la muerte, sino sobre la vida.*



Erwin Schrödinger,  
1887-1961

Físico austríaco

This little book arose from a course of public lectures, delivered by a theoretical physicist to an audience of about four hundred which did not substantially dwindle, [...] even though the physicist's most dreaded weapon, mathematical deduction, would hardly be utilized. *The reason for this was not that the subject was simple enough to be explained without mathematics, but rather that it was much too involved to be fully accessible to mathematics.*

I propose to develop first what you might call 'a naive physicist's ideas about organisms', that is, the ideas which might arise in the mind of a physicist who, after having learnt [...] the **statistical foundation** of his science, begins to think about organisms and about the way they behave and function and who comes to ask himself [...] whether he, [...], from the point of view of *his comparatively simple and clear and humble science*, can make any relevant contributions [...]

we know all atoms to perform all the time a completely **disorderly** heat motion, which [...] opposes itself to their **orderly** behaviour [...]. Only in the co-operation of an enormously large number of atoms do statistical laws begin to operate and control the behaviour of these assemblies with an accuracy increasing as the number of atoms involved increases. [...]

## THE HEREDITARY **CODE**-SCRIPT (CHROMOSOMES)

Let me use the word '**pattern**' of an organism in the sense in which the biologist calls it 'the four-dimensional pattern', meaning not only the structure and functioning of that organism in the adult, or in any other particular stage, but the whole of its ontogenetic development from the fertilized egg cell to the stage of maturity, when the organism begins to reproduce itself ...

## Erwin Schrödinger, What is Life?, 1944

DESORDEN

RUIDO

ESTADÍSTICA

PATTERNS

ORDEN

CÓDIGO

INFORMACIÓN

¿Con qué herramientas?

we know all atoms to perform all the time a completely disorderly heat motion, which [...] opposes itself to their orderly behaviour [...]. Only in the co-operation of an enormously large number of atoms do statistical laws begin to operate and control the behaviour of these assemblies with an accuracy increasing as the number of atoms involved increases. [...] ***All the physical and chemical laws that are known to play an important part in the life of organisms are of this statistical kind*** [...].

Mecánica Estadística, 2a ley de la termodinámica: aumento de la entropía (desorden)

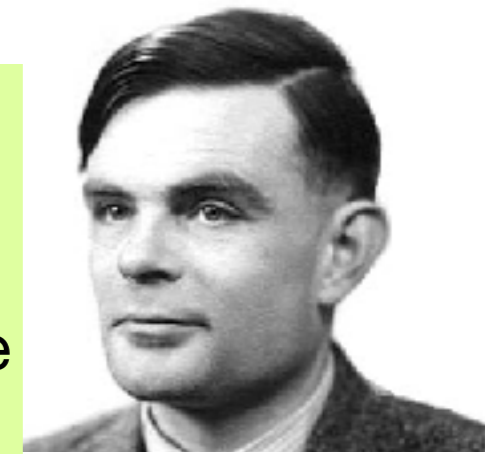
¿Y el orden?

Aumento de la entropía: sistemas aislados. Organismos vivos intercambian energía y materia con el entorno (OK).

Alguien que pensó en cómo dos procesos fundamentales que ocurren en las células (la difusión de sustancias y las reacciones químicas en las que pueden participar) podían generar orden (estructura) fue:

## Alan Turing, The chemical basis of morphogenesis, 1952

It is suggested that a system of chemical substances, called *morphogens*, reacting together and *diffusing* through a tissue, is adequate to account for the main phenomena of morphogenesis. Such a system, although it may originally be quite homogeneous, may later develop a pattern or structure due to an instability of the homogeneous equilibrium, which is triggered off by random disturbances. Such **reaction-diffusion systems** are considered in some detail in the case of an isolated ring of cells, a mathematically convenient, though biologically unusual system. The investigation is chiefly concerned with the onset of instability.



Alan Turing,  
1912-1954  
matemático inglés

The purpose of this paper is to discuss a possible mechanism by which the genes of a zygote may determine the anatomical structure of the resulting organism. The theory does not make any new hypotheses; **it merely suggests that certain well-known physical laws are sufficient to account for many of the facts.**

La comunidad científica tardó ~15-20 años en valorar el aporte de este artículo. El trabajo de Prigogine y su grupo en Bruselas en los años 70 fue fundamental para que se lo apreciara.

Fig. de Szalai et al, 2012

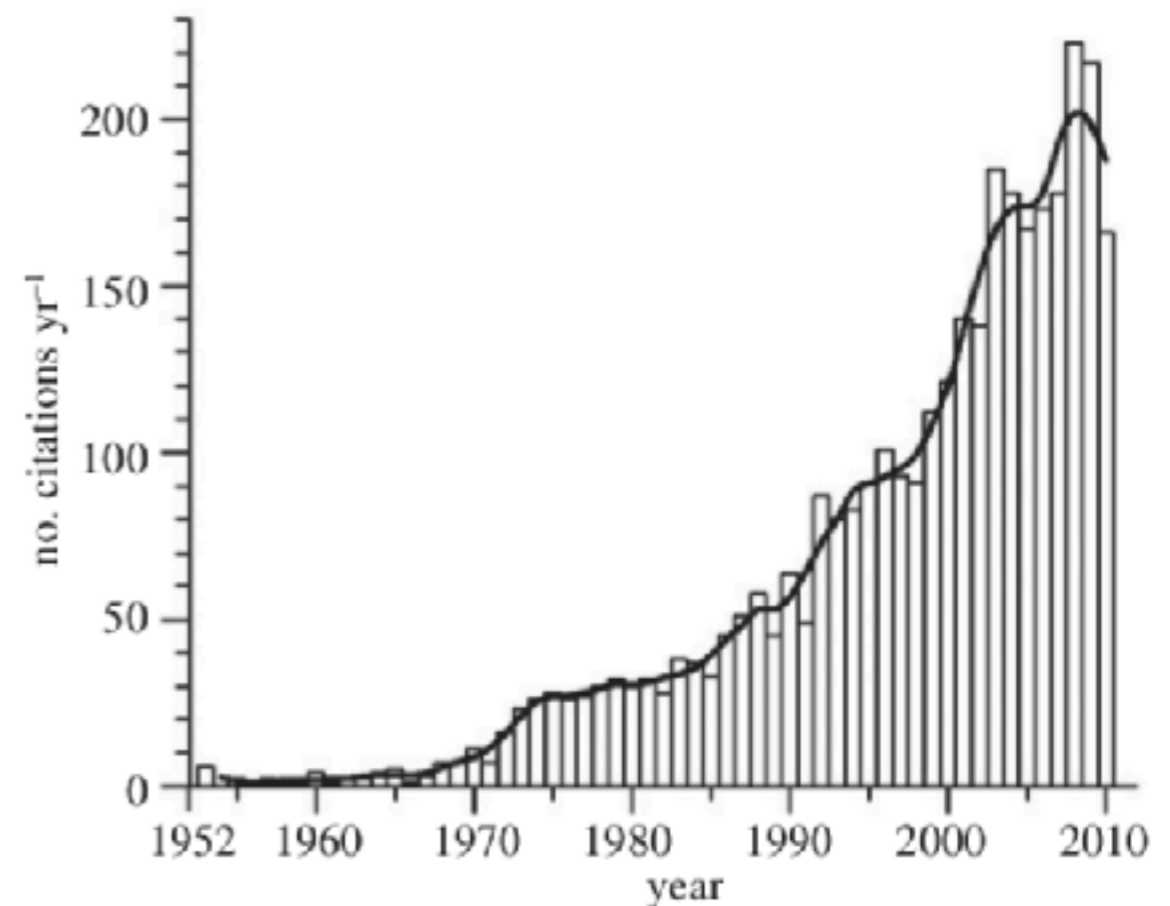


Figure 1. Citation of Turing's article on 'The Chemical Basis of Morphogenesis'. Compiled from data taken from SCI Web of Science.



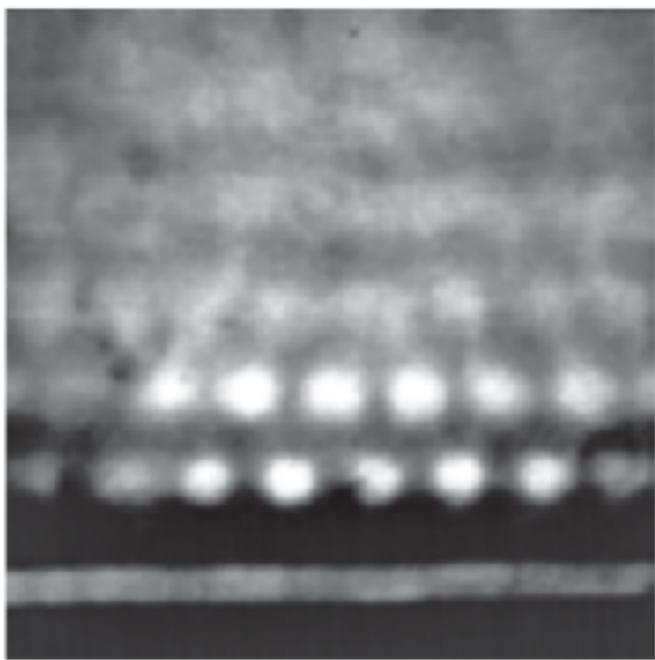
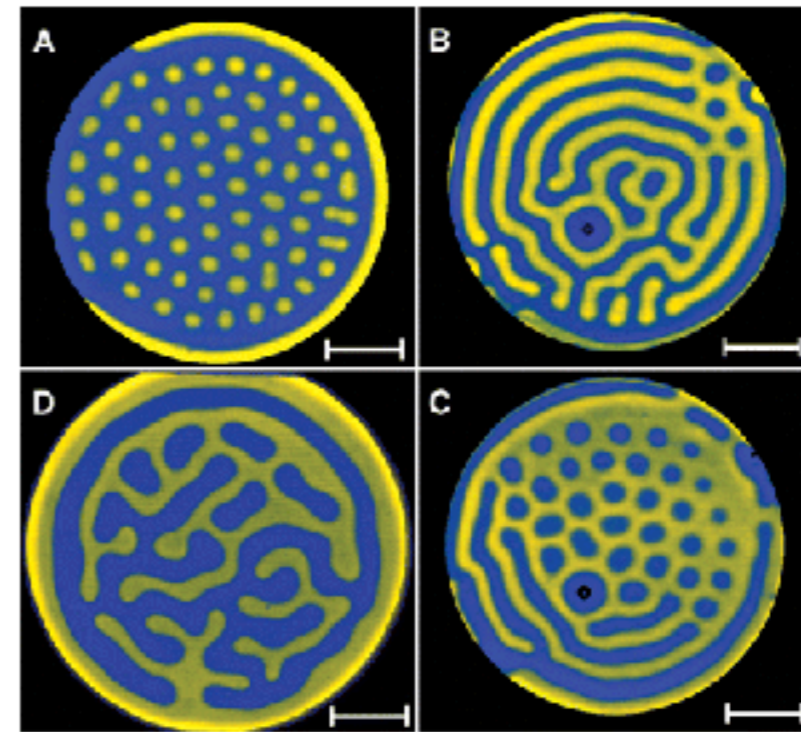


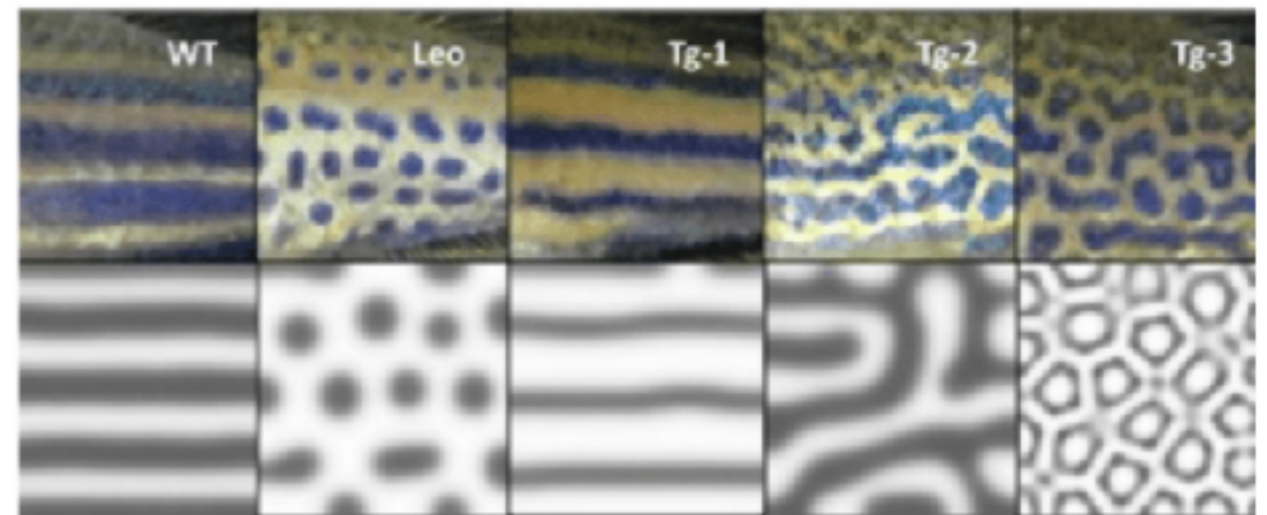
Figure 2. Historical observation of Turing patterns in the CIMA reaction. Picture extracted from the original December 1989 experiments. Fig. de Szalai et al, 2012



Los patterns de Turing fueron bservados experimentalmente por los grupos de P. De Kepper en Bordeaux y de H. Swinney en Texas en ~1990. La figura de la derecha (Stationary patterns observed in the disc OSFR) corresponde a un paper del grupo de P. de Kepper aparecido en Science en 2009.

Dibujos en la piel de los animales, ejemplo, zebra fish:

Sacado de la página del Turing pattern project, del Reino Unido: <https://turing-pattern-project.group.shef.ac.uk/> con actividades para estudiantes de escuela primaria.

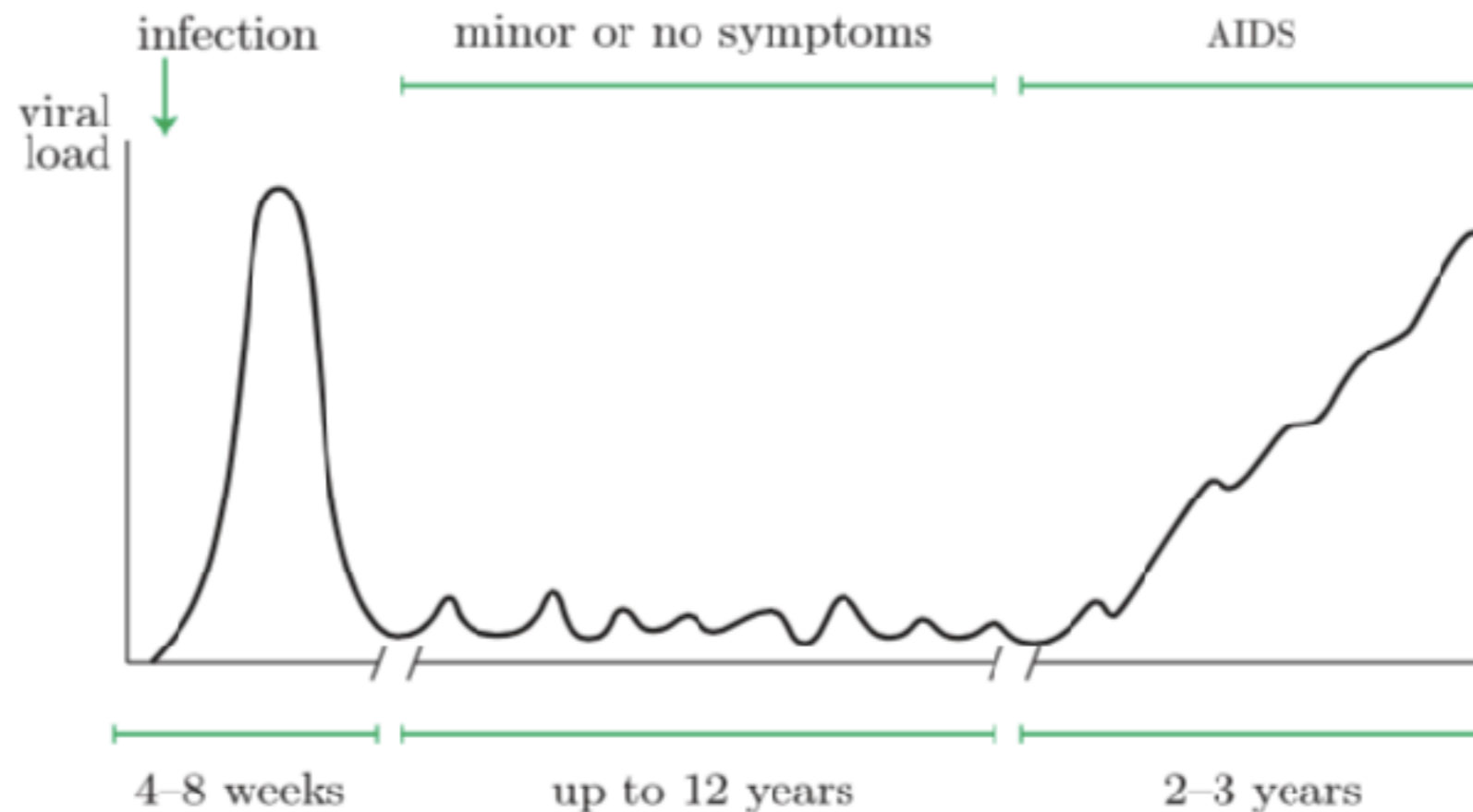


At the top are photographs that show the different patterns that appear on the fish with different amounts of chemicals. Below shows the Turing Pattern created from the maths. Its amazing that they are almost the same!

Vamos a estudiar cómo modelar difusión y reacciones. La descripción de Turing es determinista. Veamos otro caso “histórico” más cercano que nos muestra la necesidad de tener en cuenta la estocasticidad en muchas ocasiones.

# Infección por HIV.

Lo que se sabía a principios de los 90 y cómo un grupo interdisciplinario con base en el Laboratorio de Los Alamos liderado por Alan Perelson contribuyó desde el modelado matemático al diseño eventual de los cócteles de drogas para tratar la infección (descripción tomada del prólogo de *Physical Modeling of Living Systems* de P. Nelson)



**Figure 0.1** [Sketch graph.] **The time course of HIV infection**, representing the progression of the disease as it was understood in the early 1990s. After a brief, sharp peak, the concentration of virus particles in the blood (“viral load”) settled down to a low, nearly steady level for up to ten years. During this period, the patient showed no symptoms. Ultimately, however, the viral load increased and the symptoms of full AIDS appeared. [After Weiss, 1993.]

A principios de la década de 1990, los investigadores interpretaban estas observaciones suponiendo que el VIH era un virus lento, que permanecía inactivo durante años antes de aumentar considerablemente en número dentro del cuerpo de la persona infectada.

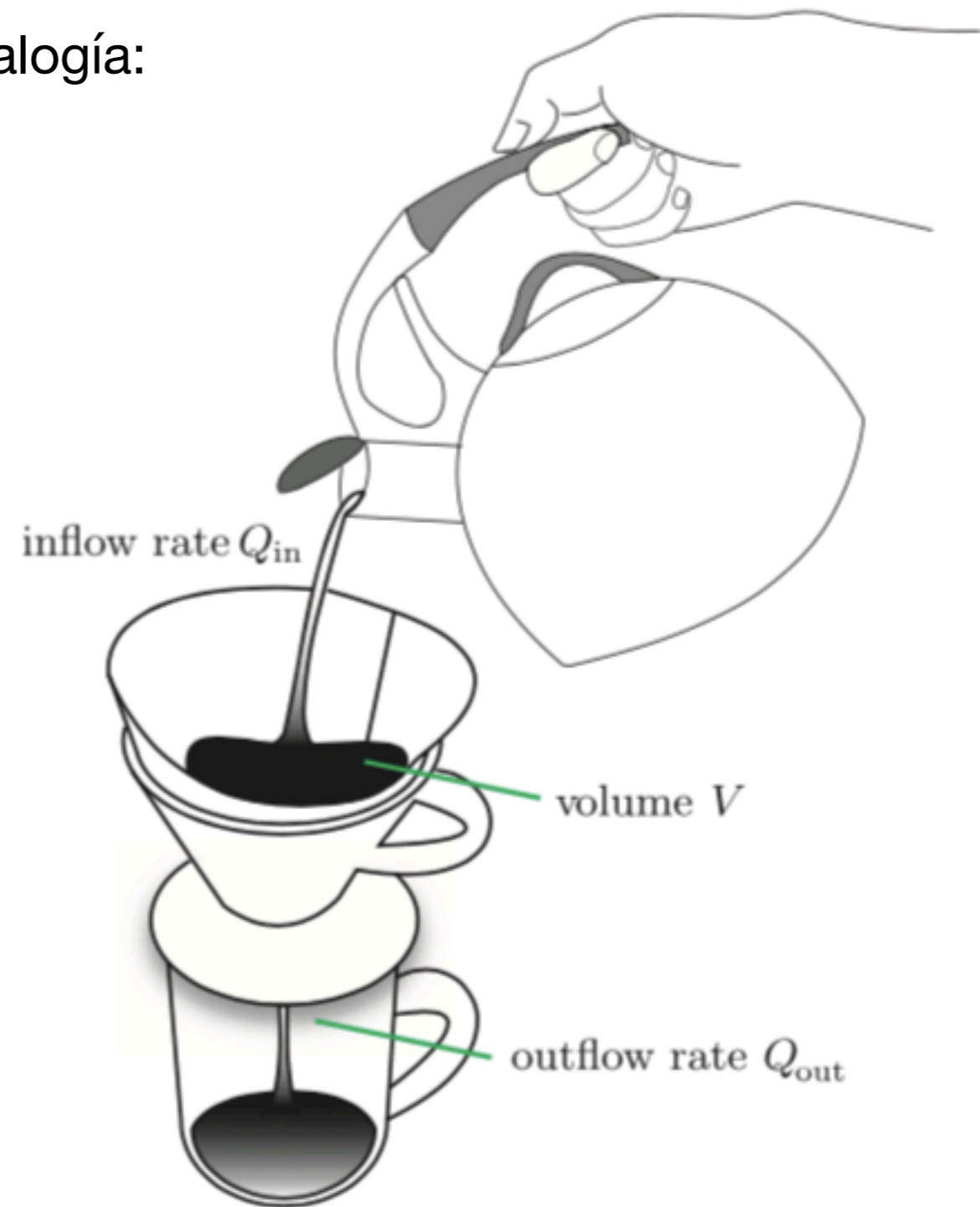
Alan Perelson (físico de LANL), empezó a pensar en que tal vez el bajo número no era debido a que el virus casi no se reproducía, sino a que el sistema inmune lograba neutralizarlo (manteniendo una concentración constante), hasta que en un momento ya no podía hacerlo.

Simultáneamente, David Ho estaba haciendo ensayos clínicos en Nueva York con las drogas más recientes.

En particular, los experimentos con una sustancia que inhibía la replicación del virus (ritonavir) mostraban que el tratamiento producía una caída muy repentina en la carga viral del paciente. Sin embargo esto ocurría solo temporalmente y después de unos meses los medicamentos perdían su eficacia.

Se necesitaba un punto de vista radicalmente nuevo.

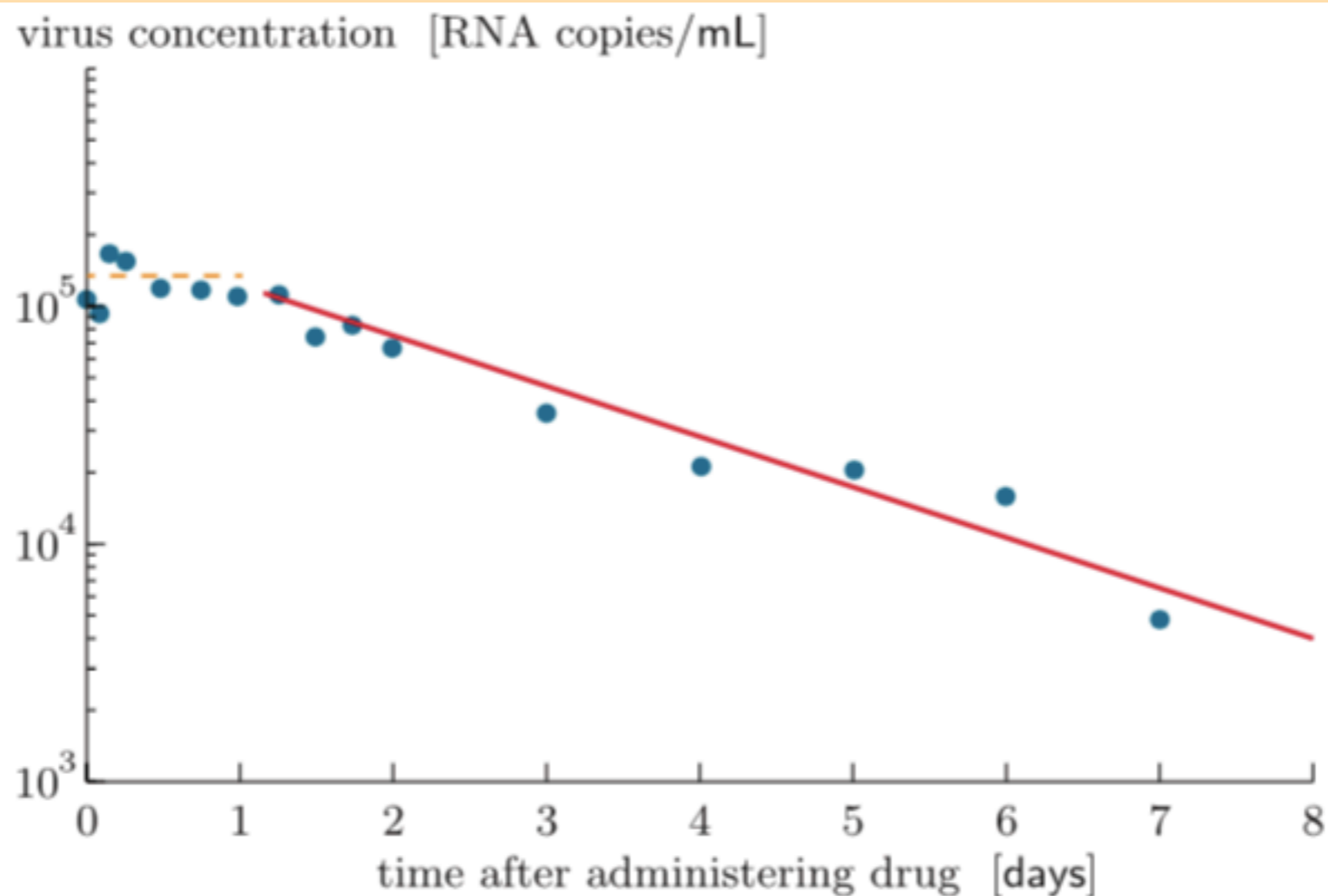
Analogía:





## Ho & Perelson comenzaron a colaborar

Acordaron que era necesario medir la carga viral no solo antes y después del tratamiento sino diariamente.



Disminución rápida de la concentración de virus en la sangre de un paciente ("carga viral") después del tratamiento con un inhibidor de la proteasa. La línea continua muestra el curso temporal correspondiente a la eliminación de la mitad de la población viral total cada 1,4 días. La línea discontinua destaca una desviación de este comportamiento en los primeros tiempos (la "meseta inicial"). [Datos de Perelson, 2002]

Los experimentos implicaban que el cuerpo estaba removiendo al virus a una tasa altísima y que el virus, a su vez, se replicaba a esa tasa altísima también ( $Q_{in}$  y  $Q_{out}$  eran muy alto).

El virus no estaba dormido y en esas múltiples réplicas mutaba.



El virus mutaba con la frecuencia suficiente como para generar todas las posibles mutaciones de una base de su RNA en pocas horas.

Con tantas pruebas, siempre había una versión mutada que le ganaba a la droga.

¿Qué pasaba si se usaba más de una?

No se podían generar tantas mutaciones como para ganarles a todas. Esto se determinó con un modelado matemático estocástico.

Además del grupo de Ho & Perelson, otro grupo interdisciplinario llegó a una conclusión similar simultáneamente. Los dos grupos publicaron los resultados a la vez.

Corolario del prólogo:

Los dos grupos de investigación mencionados anteriormente lograron avances significativos contra una terrible enfermedad. Hicieron esto siguiendo algunos pasos generales:

1. Reunieron un equipo interdisciplinario para abordar el problema con diferentes conjuntos de herramientas;
2. Aplicaron metáforas físicas simples (el recipiente con fugas de agua) y las disciplinas correspondientes (teoría de sistemas dinámicos, entre otras) para formular una hipótesis; y
3. Realizaron experimentos diseñados específicamente para brindar nuevos datos cuantitativos que respaldaran o refutaran hipótesis.