



## Caos en sistemas biológicos II (\*)

Néstor V. Torres

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Universidad de La Laguna

e-mail: [ntorres@ull.es](mailto:ntorres@ull.es)

página web: <http://webpages.ull.es/users/sympbst>

Pinche sobre una fórmula para ampliarla. Vuelva a pinchar sobre ella para reducirla, o pinche manteniendo pulsada la tecla [shift] para reducir todas las que permanezcan ampliadas.

### 5. Fenomenología caótica en sistemas biológicos

Desde su aparición en el panorama científico, los investigadores en los campos de la biología y la medicina se sintieron atraídos por las implicaciones que la TC pudiera tener en estos ámbitos y por el cambio de mentalidad que sugería a la hora de enfocar el análisis de los problemas dinámicos clásicos de sus disciplinas.

De entre las muchas áreas y sistemas en los que se han producido desarrollos significativos como resultado de la aplicación de los principios de la TC en sistemas biológicos y biomédicos destacan los estudios sobre el comportamiento de los sistemas metabólicos (glucólisis), el análisis de las enfermedades cardiacas o la actividad cerebral, así como en epidemiología. En el ámbito de la fisiología y la salud, sin duda el corazón y el cerebro son los sistemas que más atención han recibido debido a la frecuencia con la que su comportamiento manifiesta aparente desorden y caos. No obstante, otros procesos tales como la movilidad en el tracto gastrointestinal muestran dinámicas complejas.

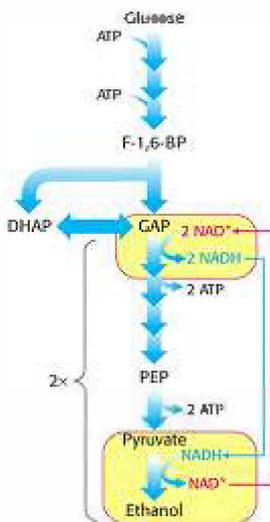


Figura 4. Representación esquemática de la glicólisis.

A continuación se desarrollará una serie de casos (que no pretende ser exhaustiva ni comprensiva) relevantes en los que sistemas biológicos de distinta naturaleza manifiestan dinámica caótica.

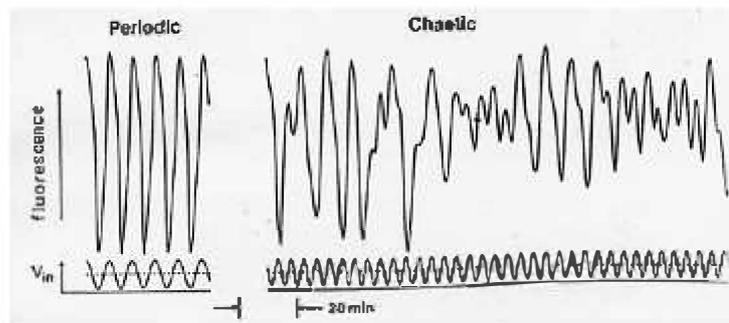
#### Caos en sistemas metabólicos

En varios sistemas bioquímicos se ha encontrado dinámica caótica. Estos van desde los estrictamente monoenzimáticos (el caso de la reacción catalizada por la peroxidasa) hasta los compuestos por muchas enzimas, como es el caso de la ruta metabólica conocida como *glucólisis*. Dedicaremos esta sección a esta última.

La glucólisis o glicólisis (del griego: *glykys*, dulce; *lysis*, romper) es la secuencia de reacciones que convierte la glucosa en piruvato con la producción concomitante de ATP, la unidad de intercambio energético en el ámbito metabólico (Figura 4). Es una ruta central, casi universal, del metabolismo de los seres vivos. En muchos tejidos y células de mamíferos (eritrocitos, médula renal, cerebro y espermatozoides) la glucosa es la única fuente de energía metabólica (ATP) a través de la glucólisis, y lo mismo ocurre con algunos tejidos vegetales (tubérculos de papas).

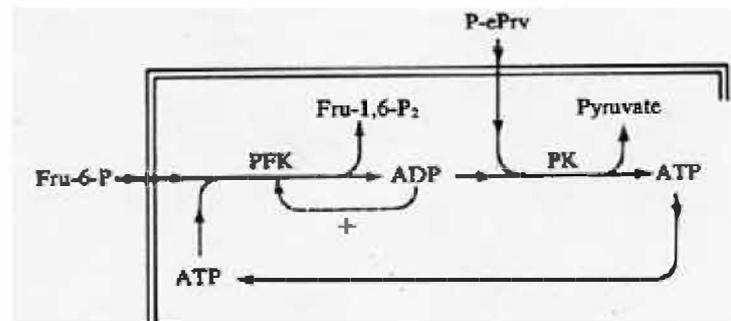
Desde hace tiempo se había observado que la glicólisis (Figura 4) presenta en determinadas condiciones un comportamiento oscilatorio. Posteriormente se encontró que en extractos libres de células la ruta glicolítica de levaduras mostraba dinámica caótica cuando eran expuestos a un suministro periódico de glucosa.

En la **Figura 5** se muestra la oscilación aperiódica obtenida en el registro por fluorescencia de los niveles de NADH en el medio de reacción (curva superior), al variar sinusoidalmente la velocidad de entrada de sustrato (curva inferior). Según sea la frecuencia de la función sinusoidal de entrada de glucosa, el flujo a través de la ruta puede pasar de periódico a caótico. Los mismos autores que hicieron estas observaciones experimentales propusieron poco después un modelo matemático cuyas predicciones se ajustaban muy bien a los resultados experimentales. Dicho modelo utiliza un esquema simplificado de reacciones como el que se muestra en la **Figura 6**.



**Figura 5.** Registro experimental de dinámica caótica en glicólisis.

El modelo reduce la ruta de diez enzimas a sólo dos, aquellas que presumiblemente están involucradas en la generación de oscilaciones, a saber: la fosfofructokinasa (PFK) y la piruvato kinasa (PK). El sistema se mantiene abierto mediante la inyección exterior y periódica de fructosa-6-fosfato (F6P) y fosfoenolpiruvato (P-ePrv). El modelo matemático que describe la cinética de este proceso es:



**Figura 6.** Modelo matemático simplificado de la glicólisis.

$$\begin{aligned} \frac{d[F6P]}{dt} &= V_0 + A \operatorname{sen}(\omega_c t) - V_{PFK} \\ \frac{d[PEP]}{dt} &= V_0 + A \operatorname{sen}(\omega_c t) - V_{PK} \\ \frac{d[ADP]}{dt} &= V_{PFK} - V_{PK} \\ \frac{d[ATP]}{dt} &= V_{PK} - V_{PFK} \end{aligned}$$

En estas ecuaciones, las reacciones cinéticas se expresan en términos de las velocidades de reacción de las dos enzimas  $V_{PFK}$  y  $V_{PK}$ . La perturbación periódica introducida tiene forma sinusoidal (velocidades de inyección de F6P y PEP). De acuerdo con este modelo se obtienen, según sean los valores de la frecuencia ( $\omega_c$ ) y la amplitud ( $A$ ) de la perturbación, distintos comportamientos dinámicos (**Figura 7**).

Flujo entrada	TIPO DE RESPUESTA Y DIMENSIÓN DE LIAPUNOV		
Constante	Constante, $D_L = 0$	Periódico, $D_L = 1$	
Sinusoidal	Periódico, $D_L = 1$	Quasi-periódico, $D_L = 2$	Caótico, $2 < D_L \leq 2.3$
	Periódico, $D_L = 1$	Quasi-periódico, $D_L = 2$	Altamente Caótico, $2 < D_L < 3$

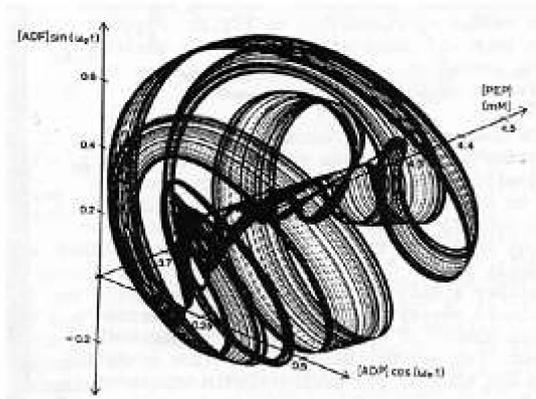
Cuando la entrada de sustrato es constante la respuesta es un estado estacionario (flujo constante) o bien oscilaciones sostenidas, mientras que cuando es sinusoidal se observa una gran variedad de respuestas dinámicas: oscilaciones sostenidas, oscilaciones complejas y dinámica caótica en varios grados. En la **Figura 8** se muestra el atractor extraño correspondiente para uno de los casos considerados.

**Figura 7.** Tipos de respuesta en función de los flujos de entrada en un sistema glicolítico.

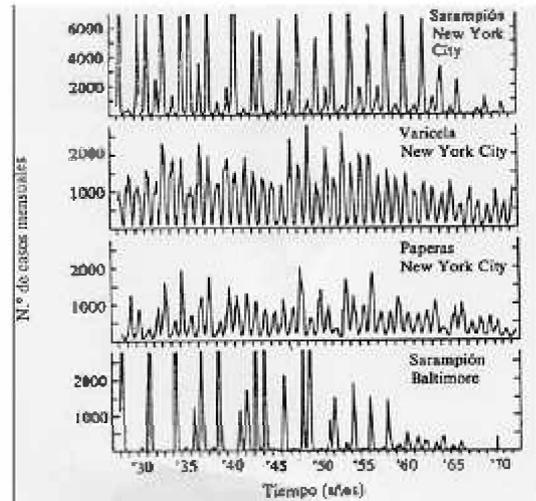
### Caos en epidemiología

La epidemiología es otra disciplina en la que también la TC ha tenido aplicaciones. Posiblemente uno de los resultados más sorprendentes y sugestivos fueron los obtenidos por un grupo de investigadores de la

Universidad de Arizona (EEUU). Estos autores publicaron varios trabajos en los que describían la incidencia anual de enfermedades víricas infantiles tales como la rubéola, la varicela y el sarampión en diferentes ciudades de los EEUU. En la **Figura 9** se muestran los registros de incidencia de estas enfermedades en algunas poblaciones americanas.



**Figura 8.** Atractor extraño glicólico.



**Figura 9.** Registro de casos de varias enfermedades en ciudades americanas.

El análisis de estas series temporales ha permitido poner de manifiesto que mientras que la rubéola presenta un comportamiento marcadamente periódico, y por tanto predecible en gran medida, la varicela presenta fluctuaciones al azar en torno a un supuesto estado estacionario estable. Pero lo llamativo fue que el sarampión muestra una dinámica caótica, independiente de la ciudad en la que realizaron los registros.

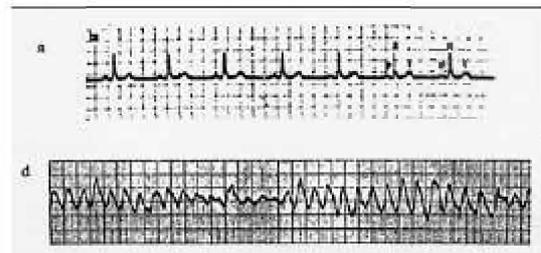
Lo interesante aquí es que mientras los registros indicarían, desde un punto de vista epidemiológico clásico, que las variaciones en la incidencia del sarampión son aleatorias, la dinámica caótica permite detectar un comportamiento determinista, confinado a una región del espacio de las variables, que podría ser predecible a corto plazo (la dinámica observada está afectada por cierto ruido). Las consecuencias de este estudio ya se han hecho notar en los programas de vacunación en masa y en otras medidas para combatir la enfermedad.

### Caos en la actividad cardiaca

El caso de la actividad cardiaca es un ejemplo en el que la asociación de ésta con el caos sugiere, y tiene de hecho, connotaciones patológicas, aunque como veremos en la sección siguiente (actividad cerebral) en otros casos es justo lo contrario.

En cardiología se describe desde hace mucho tiempo un tipo particular de electrocardiograma (ECG) como *ECG caótico*.

Estudios posteriores mostraron que la calificación de caótica (puramente descriptiva y no basada en un análisis de su dinámica) era acertada dentro de los postulados de la TC. El estudio de arritmias cardiacas usando modelos experimentales se lleva a cabo a través de la excitación periódica del músculo cardiaco en animales de experimentación mediante pulsos de corriente, y el estudio subsiguiente del ritmo obtenido. Se han desarrollado modelos matemáticos del ritmo cardiaco cuyas predicciones se ajustan razonablemente bien a las observaciones experimentales.



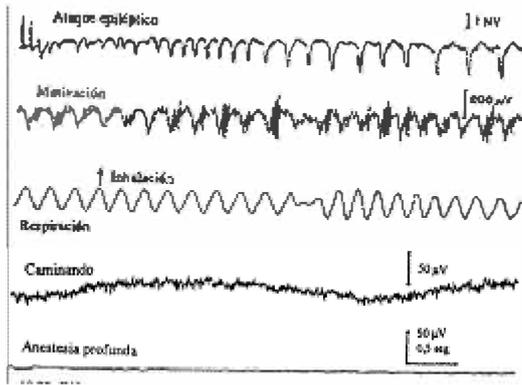
**Figura 10.** a) Ritmo periódico normal; d) arritmia característica de un proceso de fibrilación ventricular.

Por otra parte, otros estudios han puesto de manifiesto un fenómeno opuesto al anterior: la aparición de episodios de periodicidad “excesiva” en los ECG justo antes de un paro cardiaco. El análisis de los ECG de personas sanas pone de manifiesto la existencia de una cierta aperiodicidad cuyo origen no es la actividad aperiódica del sistema nervioso que controla la actividad cardiaca. También se ha observado que con la edad los ECG se hacen más regulares. Pero donde el caos es sinónimo de salud y la periodicidad de patología es en el caso de la actividad cerebral.

### Caos en la actividad neuronal

La dinámica caótica ha sido observada en las manifestaciones de la actividad neuronal de animales superiores. Estos estudios muestran un acentuado comportamiento caótico en los registros de actividad eléctrica de muy

distintas regiones del sistema nervioso. En la **Figura 11** se muestran los registros obtenidos de electroencefalogramas (EEG) en el bulbo olfativo de conejos en distintos estados.



**Figura 11.** EEG correspondientes a distintos estados inducidos en conejos.

Se puede observar que la actividad sólo es periódica en el caso de un ataque epiléptico (a) o cuando se induce la periodicidad mediante estímulos externos (b, motivación; c, inhalación). En condiciones normales (d, caminando) es aperiódica y no existe en anestesia profunda (e). Estudios realizados en humanos arrojan resultados similares. En todos los casos la dinámica es caótica, pero con distintos grados de caoticidad, según el estado de sueño o vigilia. Sólo en caso de epilepsia se observa periodicidad.

Algunos investigadores han sugerido que la dinámica caótica del cerebro es una vía que éste tiene para procesar globalmente la información que recoge de su entorno. La extrema sensibilidad de esta dinámica le conferiría la capacidad de discriminación de la información sensorial.

En línea con lo anterior, se han observado oscilaciones no periódicas en otros sistemas excitables. Es el caso de lo que ocurre con el potencial de membranas neuronales cuando éstas son perturbadas periódicamente mediante impulsos de corriente por medio de electrodos. Los resultados experimentales obtenidos en el axón gigante del calamar se corresponden muy bien con el estudio de las ecuaciones de un modelo (Hodgkin-Huxley) forzado periódicamente. También se ha observado caos en el caso de las células del páncreas. Estas células presentan actividad eléctrica cuando son expuestas a agentes secretores de insulina (glucosa).

## Sobre el autor



**Néstor V. Torres Darias** es Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de La Laguna. Especialista en modelización matemática y optimización de procesos metabólicos (campo de la ingeniería metabólica), es director de numerosos proyectos de investigación financiados por agencias autonómicas, nacionales y europeas y autor de más de cincuenta trabajos de investigación y monografías publicadas en revistas internacionales sobre temas de biotecnología y bioquímica, así como de la monografía *Pathway Analysis and Optimization in Metabolic Engineering* (Cambridge University Press, 2003). Profesor visitante de las universidades de Michigan (USA), Quilmes (Argentina), Técnica de Viena (Austria), Edimburgo (Escocia, UK) y Complutense de Madrid, es miembro de la Sociedad Española de Biofísica, Society of Mathematical Biology, New York Academy of Sciences y Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. Ha sido evaluador de artículos científicos para las revistas *Journal of Theoretical Biology*, *Biotechnology and Bioengineering*, *Journal of Biotechnology* y *Mathematical Biosciences*, entre otras, así como de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (España), Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Austria), National Science Foundation (USA), Wellcome Trust (UK) y Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (República Argentina). Ha dirigido y participado en varios ciclos de conferencias y escrito diversos artículos de divulgación científica. En la actualidad es Director de la Agencia Canaria de Evaluación para la Calidad y Acreditación Universitaria.



matemática

revista digital de divulgación matemática

(\*) Este artículo está motivado por la conferencia del mismo título impartida por su autor en el Curso Universitario Interdisciplinar *Sociedad, Ciencia, Tecnología y Matemáticas 2004* de la Universidad de La Laguna (Tenerife, España). Se publica, fraccionado en tres partes, en los números de octubre y diciembre de 2005 y febrero de 2006 de *Matemática*.