



Tema 1

MODELOS MATEMÁTICOS

1.1. Introducción

Una de las herramientas más interesantes que actualmente disponemos para analizar y predecir el comportamiento de un sistema biológico es la construcción y posterior simulación de un modelo matemático. Son muchas las razones que justifican la edad de oro que hoy en día vive la modelización matemática, pero debemos de destacar, en primer lugar, el mejor conocimiento de los procesos biológicos, y en segundo lugar, el espectacular avance de los ordenadores y el software matemático.

Puesto que este material es una introducción al estudio de los Modelos Matemáticos en Biología, es conveniente comenzar esta primera sección precisando lo que entendemos por un modelo matemático.

Con frecuencia la palabra modelo tiene distintas interpretaciones, nosotros la aplicaremos en el sentido dado por el profesor *Sixto Ríos*, ([59]): “*un modelo es un objeto, concepto o conjunto de relaciones, que se utiliza para representar y estudiar de forma simple y comprensible una porción de la realidad empírica*”.

Por tanto, un modelo es la representación de un proceso. Si en un fenómeno biológico se conocen los procesos internos y las relaciones entre ellos, entonces es posible conocer las ecuaciones (que dependerán de si el modelo es discreto o continuo) que lo describan y a las que llamaremos un modelo matemático del fenómeno biológico.

Como es natural, de un mismo fenómeno biológico se puede construir muchos modelos matemáticos diferentes entre sí, cuyo grado de eficacia dependerá del conocimiento de los procesos que se investigan y de las posibilidades de experimentación.

Generalmente los métodos que se utilizan para estudiar un fenómeno biológico son la construcción de un modelo matemático o bien el uso del método científico, el cual

está basado en:

1. La observación y en la descripción.
2. El desarrollo de hipótesis o explicaciones.
3. La comprobación por experimentación de dichas hipótesis.
4. La aplicación de estos conocimientos en la resolución de problemas similares.

Supongamos un problema concreto, como por ejemplo, determinar la cantidad de conejos que existirán dentro de un año conocida la población actual, en un entorno que presenta cierta estabilidad. Ante esta situación, podemos recurrir a observaciones anteriores e intentar dar una estimación del dato pedido. Es decir, podemos hacer uso de una herramienta estadística y proponer un resultado más o menos acertado según la complejidad de la técnica empleada. Pero si el problema que abordamos es tal, que apenas disponemos de datos actuales o pasados, debemos de elaborar un modelo que sea capaz de dar solución al problema planteado y además nos aporte información, de tal manera que nuestra actuación en el futuro sea la más acertada. Esta última situación es la que se presenta con más frecuencia cuando se estudia un fenómeno biológico.

Es evidente, que una de las ventajas del uso de los modelos matemáticos es su bajo costo, si lo comparamos con los modelos físicos. Por ejemplo, es mucho más barato y rápido elaborar un modelo matemático que describa la evolución de la población de conejos que empezar con un determinado número de conejos y esperar cierto tiempo para poder experimentar con ellos.

1.2. Elaboración de modelos matemáticos

Los modelos y la realidad están relacionados a través de dos procesos: la **abstracción** y la **interpretación**. El primero de ellos nos obliga a encontrar cuales son los elementos más importantes del problema y cuales son los accesorios. Para saber si un elemento es o no importante tendremos que ver su efecto relativo en la evolución del sistema. En cuanto a la interpretación, debemos de entenderla como la manera en que las componentes del modelo (parámetros, variables) y su comportamiento pueden estar relacionadas con las componentes, características y comportamiento del sistema real que queremos modelar.

Por tanto, la primera de las fases necesaria para construir un modelo matemático es la abstracción, para ello tenemos que establecer ciertas hipótesis, definir las variables y desarrollar las matemáticas adecuadas para poder resolver el problema. La fase siguiente es tratar de simplificar las herramientas matemáticas utilizadas. Los resultados que se deducen del modelo matemático nos deberían llevar a poder efectuar algunas predicciones sobre el mundo real. El paso siguiente sería recoger datos de la situación de la que se ha extraído el modelo y compararlos con las predicciones.

Si no coinciden, los datos que ya poseemos nos pueden servir para modificar las hipótesis. Si las predicciones coinciden con la realidad, entonces las hipótesis son correctas y también lo son las variables definidas. En caso contrario, si se observan discrepancias será necesario construir otro modelo más aproximado y fiable. Como podemos ver, la creación de un modelo matemático es un proceso progresivo.

A continuación expondremos más detenidamente los pasos que debemos seguir para construir un modelo matemático.

1. Se debe empezar formulando las siguientes preguntas:
 - ¿Cuál es la información que realmente necesitamos?
 - ¿A qué se reduce ahora el problema?
2. Descripción cualitativa del modelo.
 - Se debe iniciar por el más simple que describa el comportamiento biológico del sistema.
 - Ver si los resultados que nos aporta el modelo dan respuesta a las preguntas planteadas.
3. Descripción cuantitativa del modelo.
 - Tenemos que definir las variables y ver la manera en que están relacionadas.
 - Debemos definir los parámetros del modelo, y asegurarnos de que cualquier otro parámetro es redundante.
4. Introducción de las ecuaciones del modelo.
 - Se escriben las ecuaciones, con la ayuda de un diagrama o de una tabla.
5. Análisis de las ecuaciones.
 - Debemos comprobar que su análisis da respuesta a las cuestiones planteadas.
 - Se encuentra la solución general.
6. Volver a examinar las hipótesis.
 - Se intenta simplificar el modelo.
 - Si nuestro modelo no responde a las preguntas iniciales, debemos volver a los pasos (3), (4) y (5).
7. Relacionar los resultados encontrados con hechos conocidos.
 - ¿Se ha contestado al aspecto biológico?
 - ¿Están los resultados de acuerdo con la intuición?

- ¿Confirman los datos o los experimentos dichos resultados?

A continuación utilizaremos un ejemplo elemental, en concreto la evolución de un cultivo de cierto tipo de células, para construir un modelo matemático.

- **Descripción del fenómeno real y objetivos del modelo.** Para conocer como evoluciona el cultivo realizamos diversos experimentos y observamos un rápido crecimiento de la población. El tipo de preguntas que podemos hacer son las siguientes: ¿cómo varía el número de células con el tiempo?, ¿qué tipo de variables influyen en su desarrollo?.
- **Elección de variables.** En la fase de experimentación se ha podido observar que la célula crece, se divide en dos y cada una de ellas inicia de nuevo el proceso de crecimiento. Se detecta además que el tiempo necesario para que crezca una célula y se duplique es aproximadamente 20 minutos. Por tanto, el tiempo de vida de una célula, podemos considerarlo como una variable que interviene en el problema. Es evidente que existen muchas otras variables, las cuales pueden ser clasificadas en variables de entrada, que son las que pueden influir en los resultados, y variables de salida, que corresponden a los resultados. En nuestro problema, seleccionamos como variable de salida el número de células existente en el cultivo en el tiempo t . El tiempo t transcurrido desde el instante inicial será la variable independiente.
- **Relaciones cualitativas entre las variables.** De los experimentos realizados se desprende que bajo las mismas condiciones de partida, el número de células del cultivo crece con el tiempo.
- **Recopilación de datos.** En la Tabla 1.1 aparecen los datos recogidos en la fase de experimentación. Observemos que los datos recopilados permiten ser ajustados por los valores, 100 , 2×100 , $2^2 \times 100$, $2^3 \times 100$, $2^4 \times 100$, \dots , que corresponden a un crecimiento exponencial. Este último paso es el verdaderamente importante en el proceso de modelado.

Instante	Tiempo	Núm. células
0	0	100
1	20	209
2	2×20	415
3	3×20	790
4	4×20	1610
\dots	\dots	\dots

Tabla 1.1

- **Modelo empírico de crecimiento.** Como consecuencia de la etapa anterior, se observa que el proceso de multiplicación de las células se puede describir

como “una duplicación de la población cada 20 minutos”. Tanto en esta fase como en las anteriores, juegan un papel fundamental los métodos de recopilación y análisis de datos.

- **Construcción del modelo matemático.** Empezamos generalizando la situación anterior, en el sentido siguiente: sea N el número de células en el cultivo en el instante inicial, y supongamos que la población se multiplica por α en T minutos. Bajo estas hipótesis tendremos en los instantes $0, 1 \times T, 2 \times T, 3 \times T, \dots$, las poblaciones $N, \alpha N, \alpha^2 N, \alpha^3 N, \dots$. En consecuencia, si $y(t)$ representa al número de células en el cultivo en el instante t , sabemos que:

$$y(0) = N, \quad y(t) = \alpha y(t - 1).$$

- **Consecuencias del modelo.** Del modelo construido podemos deducir algunos resultados:
 - Es inmediato comprobar que de las hipótesis anteriores se obtiene

$$y(t) = N\alpha^t.$$

- También es fácil encontrar el número de períodos T necesarios para pasar de N células a \tilde{N} .

$$t \approx \frac{\ln \tilde{N} - \ln N}{\ln \alpha}.$$

- **Aplicación práctica.** Encontrar el número de períodos de tiempo necesarios para pasar de 400 células a 3210

$$\frac{\ln 3210 - \ln 400}{\ln 2} \approx 3.$$

- **Validación del modelo.** Es el proceso de contrastar las predicciones propuestas por el modelo con los datos experimentales. Es evidente que si existen grandes diferencias entre estos valores debemos de rechazar el modelo propuesto. Una buena herramienta de trabajo en esta fase son los tests de hipótesis.
- **Predicción.** Una vez que por la etapa anterior nos hemos asegurado de la validez del modelo, pasamos a la etapa de predicción. Por ejemplo, en la situación que estamos analizando, si queremos obtener 3.200 células a partir de 400 células, necesitamos que pasen 3 períodos que equivalen a 60 minutos.
- **Nuevo proceso de modelización.** Si llegamos a la conclusión de que nuestro modelo no es válido, entonces debemos retomar los datos experimentales y proponer uno nuevo que sea más adecuado.

A pesar de la gran importancia que hoy en día tienen los modelos matemáticos, tenemos que tener en cuenta la siguiente observación. Por lo general, en los modelos teóricos, se consideran sólo las relaciones cuantitativas entre las variables dependientes e independientes del mismo, y entonces el protagonismo es de las matemáticas. Ahora bien, estos modelos describirán relaciones entre los organismos, pero nunca pueden darnos el sentido biológico del proceso. Por tanto, será imprescindible la experimentación biológica.

Por último, un modelo matemático tiene que tener las siguientes cualidades:

- Debe ser **coherente**, es decir, tiene que dar cuenta de todas las observaciones anteriores y permitir prever el comportamiento futuro del fenómeno biológico.
- Tiene que permitir su **generalización**, dentro de ciertos límites que conviene determinar previamente.
- Debe ser **robusto**, en el sentido de tener capacidad de responder a los cambios de los valores de los parámetros.
- Y por último, debe ser **flexible**, en el sentido de que pueda ser cambiado y adaptado a nuevas situaciones.

1.2.1. Un termómetro biológico

Para ilustrar los comentarios realizados en torno a la construcción de modelos, vamos a exponer un curioso ejemplo de un modelo matemático muy simple aplicado a la Biología.

Desde hace muchos años, la tradición popular sabe que existe una relación entre la temperatura y el ritmo con el que los grillos chirrían. A más calor mayor es su frecuencia; de hecho si la temperatura se mide en grados Fahrenheit¹ se cuenta el número de chirridos en un minuto se divide por 4 y se suma 40. En 1898, *A.E. Dolbear* comprobó que los grillos chirrían en el campo de forma sincrónica y publicó un trabajo en el que proponía una fórmula que relacionaba linealmente la temperatura en función del número de chirridos de los grillos. La fórmula es:

$$T = 50 + \frac{N - 40}{4}.$$

En los años siguientes otros autores publicaron trabajos similares al de *Dolbear*. Los hermanos *C.A. Bessey* y *E.A. Bessey* estudiaron ocho tipos diferentes de grillos en Lincoln, Nebraska, durante los meses de agosto y septiembre del 1897, cuyos datos se encuentran representados en la Figura 1.1. Si se realiza un ajuste de estos datos aplicando el método de los mínimos cuadrados, se obtiene $T = 0.21N + 40.4$, que como puede observarse es muy parecida a la propuesta por *Dolbear*.

¹Para convertir a grados centígrados aplicamos la relación $(F - 32)/9 = C/5$, siendo F los grados Fahrenheit y C los grados centígrados.

La recta $T = 0.21N + 40.4$ que ajusta a los datos es un modelo matemático que representa a la temperatura como una función de la frecuencia de los chirridos de los grillos.

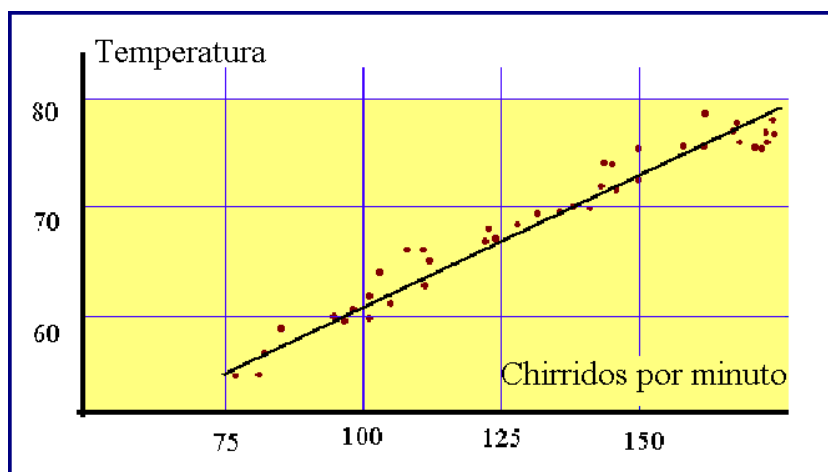


Figura 1.1. Número de chirridos por minutos y temperatura.

Antes de estudiar las propiedades matemáticas del modelo, es conveniente plantearse las siguientes preguntas:

- ¿Cómo de buena es la recta encontrada en relación a la propuesta por *Dolbear*?
- ¿Cuándo puede aplicarse el modelo encontrado?
- ¿Cuál es el rango de temperatura válido del modelo?
- ¿Cómo de exacto es el modelo y cómo puede ser mejorado?

Las respuestas a este tipo de preguntas nos ayudarían a conocer las complejas relaciones entre el problema biológico y el modelo matemático. Las dos primeras preguntas son de naturaleza biológica y las matemáticas juegan un papel muy limitado. Si comparamos el modelo de *Dolbear* con la ecuación encontrada observamos ligeras diferencias entre los coeficientes, pero esto podría deberse al tipo de grillos que estamos analizando. Sin embargo, si comprobamos que las observaciones de dos clases de grillos diferentes son muy parecidas, entonces el modelo puede ser un buen termómetro biológico. A la hora de su aplicación su uso está limitado, ya que los grillos sólo chirrían durante unos pocos meses al año y además cuando la temperatura sea superior a 10 grados centígrados.

1.3. Clasificación de los modelos matemáticos biológicos

Según la filosofía con la que abordemos el mundo que nos rodea, así será el tipo de modelo matemático que podemos construir. En concreto podemos clasificarlos en:

- **Modelos deterministas:** Son aquellos que a cada valor de la variable independiente corresponde otro valor de la variable dependiente. Son especialmente útiles en los sistemas que evolucionan con el tiempo, como son los **sistemas dinámicos**. En ellos podemos conocer el estado del sistema transcurrido cierto tiempo una vez que hemos dado valores a los distintos parámetros que aparecen en el modelo.

Los **modelos continuos** son útiles cuando tratamos de estudiar procesos en los que se observa continuidad en el tiempo y en este caso lo adecuado es hacer uso de las **ecuaciones diferenciales**. Sin embargo, al estudiar algunos modelos biológicos, como son la dinámica de las poblaciones, puede apreciarse que estamos ante un **proceso discreto**. Ahora, las **ecuaciones en diferencias** nos ofrecen muchas posibilidades para deducir como cambian las propiedades del sistema biológico al variar los parámetros del modelo.

En concreto, las matemáticas utilizadas para la evaluación de los modelos deterministas son:

- Ecuaciones en diferencias.
 - Teoría de bifurcaciones.
 - Ecuaciones diferenciales (ordinarias y parciales).
 - Análisis numérico.
- **Modelos probabilísticos:** Si en un modelo determinista, como por ejemplo el logístico $y'(t) = ry(t)(1 - y(t)/k)$, el parámetro r varía aleatoriamente, lo que hacemos es sustituir valores constantes por otros que cambian con cierta probabilidad. En este caso estamos ante un modelo probabilístico. Por ejemplo:
 - Procesos estocásticos.
 - **Modelos mixtos:**
 - Ecuaciones diferenciales estocásticas.
 - **Modelos discretos matriciales:** Son los más frecuentes cuando el sistema que estamos modelando está dividido en una serie de clases. En un momento dado, el estado del sistema puede representarse por un vector. El paso de una etapa a otra se realiza a través de una matriz conocida con el nombre de matriz de transición.
 - Cadenas de Markov.
 - Modelos de Leslie.
 - Modelos de Lefkovich.

De una manera muy general, y desde el punto de vista de la Biología, podemos clasificar los modelos matemáticos en los siguientes grupos:

- Modelos en bioquímica.
- Modelos de la evolución de una población.
- Modelos en fisiología (de animales, de plantas).
- Modelos en la genética.
- Modelos en la creación de patrones.
- Modelos en la epidemiología.
- Modelos en las migraciones.

1.4. El papel de los ordenadores

Como tendremos ocasión de comprobar, gran parte del presente curso está dedicado al estudio de los modelos matemáticos desde el punto de vista de los sistemas dinámicos. Su estudio se inicia en el siglo XVII cuando *Leibnitz* y *Newton* descubren el cálculo diferencial.

En muchas ocasiones estaremos más interesados en conocer el comportamiento a largo plazo de un modelo que su solución exacta, y para ello es muy conveniente hacer uso del ordenador. Hasta hace unos pocos años, cuando se populariza su uso, lo habitual era simplificar convenientemente el problema para por lo menos disponer de una solución aproximada. Actualmente existe un interés creciente en el estudio de los sistemas dinámicos debido fundamentalmente al aumento en la rapidez de cálculo de los ordenadores que nos permiten realizar múltiples simulaciones de cualquier modelo matemático. Paralelamente a la evolución de los ordenadores se ha producido un incremento notable en la cantidad y calidad de los programas que se utilizan. La existencia de programas de cálculo (Derive, Maple, Mathematica, MatLab) o de simulación (Vensim, Stella) aplicables a todos los campos de las matemáticas actuales, está cambiando nuestra manera de enfrentarnos a nuestra investigación así como a nuestra actividad docente.

1.5. Breve introducción histórica

Para poder encontrar un primer ejemplo de un modelo matemático aplicado a la Biología tenemos que retroceder 250 años. Entre los precursores se encuentra *Rene Descartes*, matemático y filósofo, quien mantenía la hipótesis de que, utilizando las Matemáticas como herramienta, se podía construir una teoría unificada de todas las ciencias. Trabajó en campos muy diversos y en concreto en la Fisiología, presentando una explicación matemática para las funciones fisiológicas. Los modelos que proponía eran muy poco rigurosos y desprovistos de fundamentación experimental y,

por tanto, con un gran número de errores. A este respecto, una frase que frecuentemente se comenta es la siguiente: “*Los modelos son erróneos ... pero muchos de ellos son útiles.*” Entonces, ¿cómo pueden ser útiles si están equivocados?, la respuesta a esta pregunta puede ser que por la misma razón que en el pasado mapas erróneos, donde se suponía que la tierra era plana y con distancias equivocadas, fueron muy útiles para viajar.

A finales del siglo XIX *Federico Engels* se lamentaba de lo poco que estaban introducidas las Matemáticas en la Biología. Por ejemplo, en su obra “*Dialéctica de la Naturaleza*”, aparece el siguiente testimonio “*Biología = 0*”. Es difícil encontrar en esta época algún intento de aplicar las Matemáticas en el estudio de la Biología.

Todo cambia a principios del siglo XX, cuando *Michaelis* y *Menten* proponen un modelo bioquímico (que aún se utiliza hoy en día), para describir la catálisis enzimática. Dos años después, *Lee* presentó un modelo para explicar los paradójicos efectos de las radiaciones sobre las células. Ahora, tenemos que trasladarnos hasta mediados de siglo para encontrar otro ejemplo interesante. Basándose en la propuesta de *Galileo* de establecer relaciones cuantitativas entre magnitudes medibles, se intentaba encontrar un modelo que relacionase la intensidad de un estímulo y la duración del mismo. El esfuerzo fue inútil, poniéndose de manifiesto que para tener éxito en el modelado es importante atender no solamente a la experimentación, sino también acertar en el tipo de relaciones cuantitativas a estudiar. Además, a la hora de construir un modelo es fundamental saber separar la información relevante que conocemos del problema de la que no lo es.

El contraste con esta última situación lo encontramos en el modelo de *Hodgkin* y *Huxley* para la generación y transmisión del impulso nervioso. En este caso, se proponían relaciones entre variables que físicamente tenían sentido. Este modelo construido en 1952 suele ponerse como ejemplo de modelo matemático aplicado a la Biología, de hecho, algunos autores piensan que juega un papel en la Neurología semejante a las ecuaciones de *Maxwell* en el estudio del Electromagnetismo, ya que a través de él es posible explicar todas las propiedades experimentales conocidas respecto a la generación y propagación del impulso nervioso. Al mismo tiempo, el modelo sugería que la dinámica de muchos procesos biológicos debía ser no lineal.

A partir de este momento, empieza la edad de oro para la construcción y posterior interpretación de modelos matemáticos aplicados a la Biología. En los años 60 se publicaron un gran número de trabajos, especialmente los relacionados con el sistema nervioso, muchos de ellos con escaso interés práctico. El siguiente paso importante se da en la década de los 70 cuando se descubre que las soluciones de sistemas dinámicos presentaban un comportamiento caótico. Un ejemplo lo encontramos en el modelo logístico de *R. May*, que supuso toda una revolución comparable al impacto causado por el modelo de *Hodgkin* y *Huxley*. La teoría del caos inmediatamente entusiasmó a biólogos, físicos y matemáticos, dedicados al estudio de los modelos matemáticos.

De toda formas, muchas situaciones muy distintas, como pueden ser la actividad

cerebral, el electrocardiograma, la dinámica de poblaciones, el desarrollo embrionario, la evolución de las enfermedades, son escenarios muy difíciles de modelar a través de modelos elementales. Sin embargo, podemos realizar las simplificaciones convenientes que expliquen parcialmente el comportamiento del sistema o bien aplicar unas nuevas herramientas matemáticas, como es el uso de la geometría fractal, para explicar la variabilidad de la frecuencia del corazón.

