
NUEVOS HORIZONTES DE LA BIOLOGÍA TEÓRICA

DIEGO RASSKIN-GUTMAN

Dada la aparición de múltiples iniciativas académicas que se centran en la biología de sistemas y en la modelización matemática de procesos biológicos en la mayoría de las universidades del planeta, incluyendo las más prestigiosas, desde Stanford a Princeton, pasando por Harvard o el MIT, detenerse en hacer una apología acerca de la necesidad para la existencia de modelos teóricos parece, hoy por hoy, un simple anacronismo. La defensa a ultranza de las posiciones empíricas en la ciencia han dejado paso a un eclecticismo que se hacía necesario desde tiempo ha, y las perspectivas teóricas, aunque sigan despertando cierto recelo en el grueso de la ciencia experimental, se ven ahora con ojos más permisivos.

¿Qué futuro posee la biología teórica? Y partiendo de ese futuro, ¿qué presente nos hace construir y qué conocimientos, por añadidura, nos propone acumular? Un poco de perspectiva histórica ayudará a reconocer a la biología teórica dentro del ámbito general de la biología y a emplazarla hacia un futuro que le requerirá (1) la formulación de modelos multiescala del desarrollo multicelular para destapar la caja negra de la relación entre genotipo y fenotipo; (2) el uso intensivo y extensivo del concepto de modularidad para comprender la dinámica evolutiva, y (3) la vuelta a las grandes preguntas, la definición del fenómeno vital dentro del marco general de las ideas matemáticas, computacionales y filosóficas acerca de la complejidad.

La necesidad para la existencia de una biología teórica parte de la idea clásica acerca del desarrollo de la ciencia, aquella que se inspira en la división canónica entre ciencias duras y blandas, conformando un continuo que va desde la más dura (la física) a la más blanda (la biología), sin contar las “ciencias humanas”, que se acomodarían más allá del polo blando ¹. En mi opinión, esta división histórica, si bien totalmente verdadera para una biología del siglo XIX, es parcialmente verdadera para la del siglo XX y totalmente falsa para la biología del siglo XXI.

Los ejemplos que avalan esta idea son importantes y generalizados en todas las disciplinas de la biología. Está claro que en el siglo XIX, la biología no había madurado como ciencia, todavía luchando por asimilar los tres pilares que sustentan su edificio moderno: la teoría de la evolución, las leyes de la herencia y la teoría celular. Sin embargo, a principios del siglo

Biología Teórica, Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva, Universidad de Valencia, España. / diego.rasskin@uv.es

XX, las generalizaciones formales y matemáticas se suceden. En biología de poblaciones, el modelo logístico de la relación entre depredador y presa de Volterra-Lotka; en genética de poblaciones, la ley de Hardy-Weinberg y el trabajo de R.A. Fisher, J.B.S. Haldane y S. Wright y el trabajo más reciente de M. Kimura; en bioquímica, el modelo empírico, derivado de la ley de acción de masas, de la dinámica de Michaelis-Menten, base de toda modelización de reacciones enzimáticas y, por supuesto, el modelo de la estructura tridimensional del ADN de J. Watson y F. Crick; en morfología, la tradición biofísica de D.A.W. Thompson, quien puso los cimientos para el análisis matemático de los patrones de cambio en tamaño y forma (la alometría de J. Huxley), de la teoría de morfoespacios (Rasskin-Gutman & Izpisúa-Belmonte 2004) y de la morfometría geométrica ².

A pesar de estos logros, la biología teórica ha permanecido secuestrada por la rama dura del empirismo, que en su momento decidió ignorarla sistemáticamente. A finales del siglo pasado, esta actitud tan negativa comienza a cambiar gracias al advenimiento de la denominada "biología de sistemas", una disciplina pluridisciplinar que nace al calor de la biocomputación y que redescubre, tal como ocurriera en el mundo de la genética con las leyes de Mendel, el trabajo de pioneros de la biología teórica como N. Rashevsky y K.L. von Bertalanffy. En mi opinión, lo que ha mantenido a la biología fuera de las ciencias duras no es la falta de modelos, sino la falta de una perspectiva teórica por parte de las corrientes dominantes del panorama biológico, celosas de todo conocimiento que no partiera directamente de los datos experimentales.

En este sentido, es fácil comprender por qué se aceptó rápidamente el modelo de Watson y Crick y, en nuestros días, cómo se abraza casi sin ningún tipo de recelo las propuestas de la biología de sistemas. Por un lado, el modelo del ADN partía de unos datos empíricos claros; las leyes de proporciones de bases y las imágenes cristalográficas otorgaron suficientes evidencias para proponer un modelo estructural capaz de explicar el mecanismo de la replicación de manera muy elegante. Por otro lado, la biología de sistemas, en especial la biocomputación y la bioinformática se apoyan en la ingente cantidad de datos derivados de la genómica, la proteómica o la metabolómica. La novedad no reside en el tipo de datos, sino en su producción en masa, que hace necesarias técnicas estadísticas para tratarlos correctamente. La biología experimental da por buenas las técnicas y modelos teóricos de la biología de sistemas sin demasiada resistencia, ya que responden directamente a las necesidades planteadas por las nuevas técnicas de adquisición de datos.

Sin embargo, la biología de sistemas posee, en general, una visión ampliamente reduccionista de la biología, con modelos *bottom-up* de dinámicas moleculares, y escaso interés por la integración de escalas en la jerarquía biológica, abundando en un modo de proceder *data-driven* ³. Un tipo de propuesta, más integradora, procede de la tradición iniciada por C.H. Waddington, editor del celebrado *Towards a Theoretical Biology*, que sentó las bases para un tipo de investigación (y de actitud ante la biología) que prosperó fundamentalmente entre físicos y matemáticos con interés

en analizar problemas biológicos. Ni siquiera la influencia de Francis Crick fue capaz de generar más interés en las corrientes mayoritarias de la biología, que siempre ha considerado sus "inclinaciones" teóricas más bien una excentricidad antes que una vía legítima de estudio ⁴. Por su parte, iniciativas como las del Instituto Santa Fe, que dan salida a investigaciones como las de S. Kauffman o B.C. Goodwin (y arropadas por personajes de la talla del físico Murray Gell-Man), han creado mundos aislados en donde se analizan ideas acerca de la complejidad de los procesos biológicos, sin lograr hacer la necesaria conexión con las corrientes fundamentales de la biología experimental.

¿Dónde estamos y adónde deberíamos dirigirnos en estos momentos? Es necesario reabastecer a la biología de formalismos y modelos capaces de aglutinar el conocimiento de una manera eficaz y global. Para ello creo que hay tres puntos importantes: (1) Análisis multiescala de la traslación de la información genética a la morfología, abriendo la caja negra del desarrollo en todos los niveles de organización, en donde la dinámica de expresión génica se correlacione con otros eventos moleculares y éstos, a su vez, con dinámicas celulares morfogenéticas, así como la regulación epigenética de todo el proceso (incluyendo la escala ecológica). En definitiva, los modelos multiescala deberán llevarse a cabo atendiendo no sólo a la correlación de la regulación y la expresión génica con la aparición de un fenotipo, sino también a todo el proceso morfogenético, integrando la biología molecular con la morfología sin detenerse en el individuo y aceptando que el ambiente también juega un papel fundamental durante el desarrollo. Esta tarea debe hacerse aunando los esfuerzos de la biología de sistemas con las propuestas no reduccionistas de la evo-devo. (2) Será necesario atender al fenómeno de la modularidad de procesos y de estructuras para arrojar luz acerca de la dinámica evolutiva, en especial en lo que se refiere a las tendencias macroevolutivas, más allá de la dinámica de poblaciones. Para ello tendrán que generarse nuevas vías de integración entre la sistemática, la morfometría, la propia biología de poblaciones y la paleontología. (3) Finalmente, habrá que volver a las preguntas fundamentales como objetivo que claramente podrá incidir en una idea de futuro, en donde las múltiples escalas en las que se manifiesta la organización biológica puedan integrarse. Un buen ejemplo es la propia definición de "lo vivo", que engloba el origen de la vida y la posibilidad de generar vida sintética. Esta línea de investigación teórica tendrá que hacerse atendiendo a las diferentes escalas de organización y en lo referente a la posibilidad de la existencia de fenómenos vitales en otros planetas, así como la generación de vida sintética, *in vitro*, *in silico*, y mediante la implementación de estos conceptos por medio de la robótica.

La idea de complejidad de los sistemas biológicos debería abarcar toda investigación teórica para la reformulación de los procesos fundamentales de la dinámica de lo vivo, desde el desarrollo (a través del concepto de autorganización), pasando por la dinámica de ecosistemas (apoyado en el concepto de estabilidad estructural), hasta la dinámica evolutiva (em-

pleando estructuras de estudio basadas en la generación de morfoespacios teóricos).

Se deberá incidir, aún más, en la necesidad de adoptar un modelo causal que complemente al reduccionista, incluyendo y especificando la influencia que tienen los niveles superiores de la jerarquía biológica sobre los inferiores, permitiendo, a su vez, analizar la influencia mutua entre las dos corrientes causales. No se trata de nuevas teorías, sino de teorías integradoras. Esa es la razón de ser y el objetivo fundamental de la biología teórica.

NOTAS

- 1 Esta distinción procede mayormente de una visión kantiana del conocimiento, por la cual, una ciencia "verdadera" está definida por su grado de matematización (Fox Keller, p. 81).
- 2 Contra Fox-Keller (op. cit.) la herencia de D'Arcy W. Thompson se ha establecido y ha dado numerosos frutos, en especial en lo que se ha dado en llamar "morfometría geométrica", una fusión entre la biometría, la estadística y la idea de Thompson de la transformación de coordenadas. La lista de autores que han contribuido a este desarrollo es muy grande, pero sin duda las aportaciones que han prevalecido han sido las de Fred Bookstein y James Rohlf.
- 3 En este sentido, Denis Noble ha abundado en la necesidad de introducir estrategias "top-down" en la biología de sistemas (Noble, 2006).
- 4 Hay que señalar que la investigación de F. Crick sobre la teoría de morfógenos ha sido una de las líneas más analizadas por parte de la biología teórica y también ha sido tomada seriamente por la biología experimental.

REFERENCIAS

- Fox-Keller E. (2002), *Making Sense of Life: Explaining Biological Development with Models, Metaphors, and Machines*. Harvard University Press, Cambridge.
- Noble D. (2007), *The Music of Life. Biology Beyond the Genome*. Oxford University Press, Oxford.
- Rasskin-Gutman D, Izpísima-Belmonte J.C. (2004), "Theoretical morphology of developmental asymmetries," *Bioessays* 26(4):405-12.

AGRADECIMIENTOS

A Maximiliano Martínez Bohórquez y Angela D. Buscalioni por sus atentos comentarios que contribuyeron a mejorar el presente artículo.