

FÍSICA Y BIOLOGÍA: EL COMPLEJO CAMINO DE LA INTER-DISCIPLINA

Palabras clave: interdisciplina, neurociencias, canto de aves.
Key words: interdiscipline, neuroscience, birdsong.

En este artículo se discuten algunos aspectos del trabajo científico en la frontera entre la física y la biología, detallando particularmente casos que emergen de las neurociencias. Se toma el canto de las aves como un ejemplo de interacción entre físicos y biólogos para avanzar en el conocimiento de la generación de un comportamiento complejo.

This article discusses some aspects of scientific work at the frontier between physics and biology, detailing particularly cases that emerge from neuroscience. Birdsong is taken as an example of interaction between physicists and biologists trying to understand how complex behavior can be generated.

■ Ana Amador * y Gabriel B. Mindlin

Laboratorio de Sistemas Dinámicos, Departamento de Física, FCEN, UBA e IFIBA, CONICET

E-mail: *anita@df.uba.ar

La física y la biología tienen una larga y fructífera historia de interacciones. Algunas realmente espectaculares, como la que establecieron el biólogo norteamericano James Watson y el físico inglés Francis Crick, dando lugar a la dilucidación de la estructura del ADN. Sin embargo, para cualquier físico/biólogo que haya interactuado con un biólogo/físico, es obvio que es una interacción no trivial. En una primera mirada, esta dificultad puede atribuírsele a una barrera de lenguaje: alguien formado en la física tiene una familiaridad con la matemática no habitual para quien se ha formado en la biología. Sin embargo, esta dificultad suele ser solo el emergente de una diferencia más profunda, una que existe entre los aspectos más centrales de ambas disciplinas. Aspectos que se aprenden desde las primeras clases que un científico toma en una u otra disciplina.

Un físico es entrenado desde joven para encontrar los mecanismos básicos que participan en un fenómeno. Gran parte de su formación consiste precisamente en identificar una jerarquía de importancia entre los mecanismos que pueden estar en juego, diseñar experimentos para eliminar los factores menos importantes, encontrando los mecanismos "fundamentales". Está implícito que simplificar, idealizar, recortar la naturaleza para subrayar lo esencial no solamente es válido, sino que es visto como una muestra de rigor. Cuanto más abarcadora y simple sea la teoría, mucho mejor. Un biólogo, por su parte, también busca entender los aspectos fundamentales que subyacen detrás de lo vivo. Sin embargo, le es obvio desde antes de comenzar a formarse como científico profesional, que la vida exige un alto grado de complejidad por debajo de la cual un organismo sencillamente no vive. Cualquier

problema biológico debe concebirse en el marco de la evolución y, por lo tanto, la rica historia que une a la primera célula con cualquier organismo vivo es parte ineludible de la descripción y comprensión del mismo. En este contexto, la "simplificación" de un problema biológico es vista con suspicacia. La idea de rigor, en biología, muchas veces se asocia a la capacidad de distinguir una sutil variación. De este modo, la ausencia de familiaridad con el lenguaje matemático que mencionábamos al comienzo es el emergente de algo más profundo: un físico está acostumbrado a describir sus problemas en lenguaje matemático, pero también es cierto que suele estudiar problemas que son, en general, versiones simplificadas del problema natural que lo originó.

Aclaradas las dificultades, la atracción entre estas disciplinas es sumamente intensa. Todo científico

contemporáneo, ya sea que se aproxime al estudio de la naturaleza desde la biología o desde la física, va a concebir a lo vivo en términos de algún modo de organización de la materia. Por este motivo es que un físico se siente perfectamente invitado a estudiar problemas de motivación biológica, por más que sienta el cuestionamiento de sus colegas biólogos a los aspectos más profundos y centrales de su estrategia como científico. Por el mismo motivo, un biólogo que apunte a describir de manera integral un problema, no puede prescindir de incluir como interactúa el sustrato material involucrado. Más aun, el programa de la física ofrece una historia de éxitos monumentales, de modo que es muy tentador soñar con éxitos comparables en el marco de problemas de inspiración biológica.

En lo más profundo de los cienciamientos de las ciencias físicas se halla la monumental teoría de Newton, quien elaboró un programa de investigación que sacudió a la ciencia universal. Newton plantea que si es posible dilucidar el modo en que los agentes de interacción afectan a una partícula dada su posición y velocidad (o sea, si podemos conocer las fuerzas sobre la misma), será posible, de poder medir en un instante la posición y la velocidad de una partícula, predecir para tiempos arbitrariamente largos la dinámica de la misma. Sobre este éxito monumental, se montó otro no menor: la mecánica estadística. Esta permite pasar de la comprensión de la dinámica de una partícula microscópica a la de sistemas macroscópicos, constituidos por cantidades inconcebiblemente grandes de partículas. Es en la combinación de estas dos obras científicas que uno puede animarse a afirmar, como lo hizo Richard Feynman, que una de las más profundas síntesis de nuestro conocimiento científico puede

resumirse en la hipótesis atómica. Nuestro mundo está constituido por átomos, pequeñas unidades en permanente movimiento, atrayéndose, pero también repeliéndose si se aproximan demasiado. Esta hipótesis es también fundamental en la biología: todo lo que hacen los seres vivos, lo hacen los átomos de los que están constituidos. Nada de lo que hace un ser vivo se escapa de lo que puede ser comprendido en términos de la interacción entre los átomos que lo constituyen, interacción susceptible a ser descrita por las leyes de la física.

La relación entre la física y la biología que surge de la hipótesis atómica es la más obvia (y tal vez la más profunda que pueda establecerse entre las mismas), pero de ningún modo es la única. En el caso de la neurociencia, una de las más espectaculares interacciones entre la visión de la física y la biología dio lugar a las ecuaciones de Hodgkin y Huxley (1952). Este modelo matemático fue concebido para dar cuenta de la evolución temporal de los potenciales de acción neuronales. El mismo propone un conjunto de variables: el potencial de membrana de una neurona y tres variables que describen respectivamente la activación de los canales de potasio, la activación y desactivación de los canales de sodio. En un espíritu absolutamente Newtoniano, el modelo propone una regla de interacción entre estas variables en términos de ecuaciones diferenciales ordinarias, tal como propondría Newton para dar cuenta de la evolución temporal de la posición y la velocidad de una partícula en un campo de fuerzas dado. Dado un conjunto de condiciones iniciales, el sistema de ecuaciones prescribe de manera unívoca, absolutamente determinista, la evolución temporal de las variables del problema. De esta manera, conociendo las condi-

ciones iniciales, sería posible describir la evolución temporal del potencial de membrana de una neurona obteniendo el estado de la neurona para cada instante. Esta ecuación determinista plantea la siguiente pregunta: ¿será posible llevar a cabo simulaciones numéricas, acoplando unidades descritas matemáticamente por modelos sencillos, que permitan reproducir el funcionamiento del cerebro? El "Human Brain Project" de la Unión Europea (<https://www.humanbrainproject.eu/>), proyecto de un billón de dólares otorgado a Henry Markram para construir un modelo operativo del cerebro, parece ser un indicador de que al menos algunos lo creen posible.

Es interesante. Para reconciliar la dinámica Newtoniana con la Termodinámica hicieron falta nuevas herramientas y teorías matemáticas: el cuerpo de conocimiento que conocemos como mecánica estadística. Éste permite pasar de una escala de descripción a la otra de modo riguroso. Sin embargo, este cuerpo de conocimiento se basa en un conjunto de hipótesis que no permiten incluir a sistemas fuera del equilibrio, como es el caso, por ejemplo, de las neuronas. Dicho de otro modo, no existe un cuerpo de conocimiento que permita pasar de las reglas que rigen la dinámica de una neurona, a prescribir el comportamiento global del sistema, o sea, del cerebro como un todo. Si queremos ir de la escala de descripción de una neurona al de una zona macroscópica del cerebro nos encontramos con más incógnitas que conocimiento. Uno de los grandes desafíos de la actualidad es poder pasar de lo que sabemos del funcionamiento individual de una neurona a la emergencia de un comportamiento específico, cómo pasar de potenciales de acción de millones de neuronas a la elaboración de un concepto o a la emergencia de la conciencia. Lo primero que falta

es conocer cómo es la arquitectura específica del enjambre neuronal que puede llegar a ser un cerebro. Las distintas zonas del cerebro pueden tener arquitecturas y densidades muy variadas, pero para dar una idea de la complejidad del problema, puede haber 50,000 neuronas por milímetro cúbico en la corteza humana. La comunicación entre las neuronas y su actividad depende fuertemente de cómo se conectan. Típicamente, una neurona recibe estímulos de las neuronas con las que está conectada, integra estos estímulos que pueden aumentar o disminuir el potencial de membrana, dependiendo de la naturaleza de los canales iónicos involucrados. Si el potencial supera cierto umbral, entonces la neurona genera un potencial de acción.

Con el desarrollo tecnológico y gracias a esfuerzos interdisciplina-

rios, en los últimos años ha habido grandes avances en la dirección de dilucidar detalles de conectividad a mayor escala (por ejemplo, el Proyecto Conectoma Humano (<http://www.humanconnectomeproject.org>) o el método "CLARITY" para hacer transparente un cerebro post-mortem (Chung y Deisseroth, 2013)). Más allá de la arquitectura neuronal también es necesario conocer la "fisiología funcional", por ejemplo, cómo se conectan funcionalmente las neuronas, o de qué tipo son las sinapsis (excitatorias o inhibitorias). Pero luego de esto, queda todavía un problema más para resolver: suponiendo que se conocen la arquitectura neuronal y su funcionalidad, poder estimar la dinámica emergente del conjunto de unidades acopladas. Cómo emergen, a partir de neuronas individuales conectadas entre sí, los recuerdos, las emociones o habilidades cognitivas

complejas. Esta es precisamente la motivación detrás de los proyectos computacionales masivos: asumiendo que el conocimiento detallado de la arquitectura no será develado en un futuro cercano, la apuesta es a emplear simulaciones numéricas masivas con el fin de descubrir principios generales asociados a propiedades globales de arquitecturas posibles, con el objetivo de realizar ingeniería inversa sobre el sistema.

Esta aproximación a la interacción entre la física y la biología, de tipo teórico, es relativamente reciente. La física, como señalamos al comienzo, tiene una particular atracción por los sistemas simples, capaces de ser modelados y comprendidos en su totalidad. Por este motivo, los sistemas "complicados" como los que uno encuentra en la biología no fueron considerados, por mucho tiempo, del dominio de

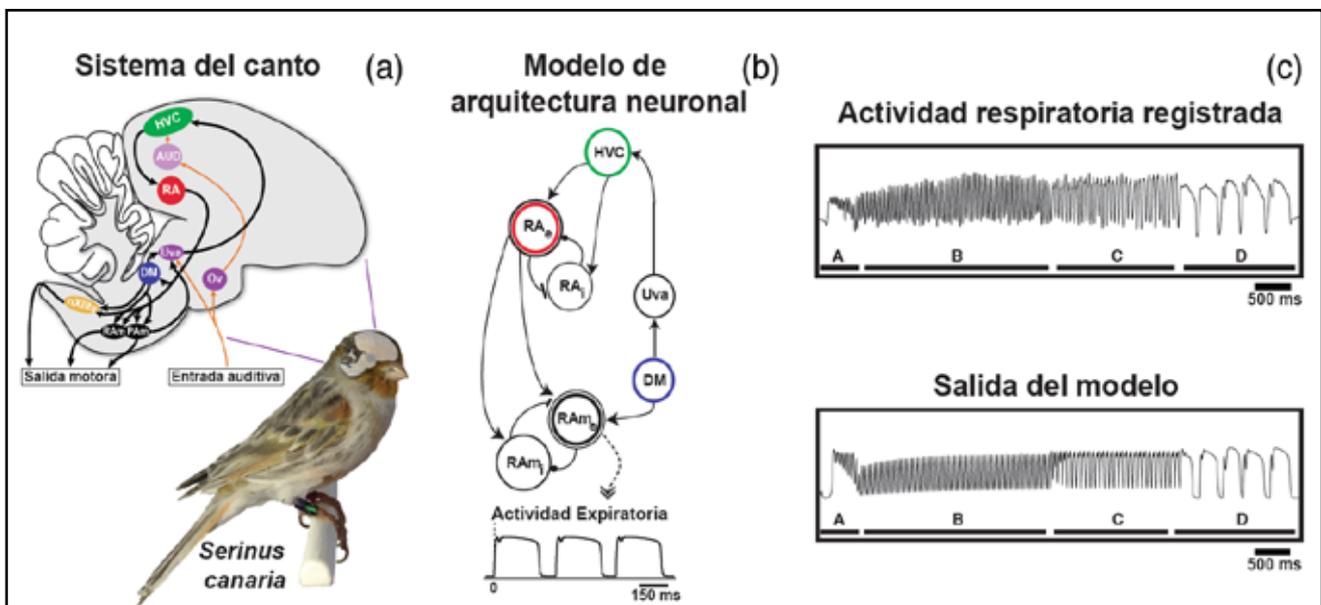


Figura 1: Un modelo dinámico del sistema neuronal puede reproducir los gestos motores utilizados durante la generación del canto. (a) El sistema del canto está compuesto por núcleos neuronales interconectados, que reciben como entrada estímulos auditivos y generan una salida motora. En particular, generan los gestos de inspiración y expiración, como también aquellos que afectan la configuración de la siringe (el órgano vocal aviar). (b) Modelando la dinámica de los núcleos neuronales del sistema del canto es posible generar una actividad respiratoria muy similar a la utilizada por los canarios (*Serinus canaria*) cuando cantan. (c) Cada sílaba particular del canto tiene su gesto respiratorio asociado. En el panel superior indicamos 4 sílabas distintas generadas durante un canto de canario (A, B, C, D), que pueden ser reproducidas utilizando el modelo dinámico, según se muestra en el panel inferior.

la física. No fue sino hasta la maduración de la "Dinámica no lineal", o su continuación bajo el nombre de "Sistemas Complejos", que temas como los que emergen de la biología retornan al foco del estudio de la física. En el estudio de los "Sistemas Complejos", uno se pregunta por comportamientos "emergentes", es decir, aquellos en los cuales la dinámica exhibida por un conjunto de unidades interactuantes no puede preverse del estudio de los estados constitutivos en forma aislada.

Justamente las preguntas que interesan a la física en este campo son en qué medida, propiedades globales de la interacción dan lugar a distintas clases de comportamientos emergentes. Esta rama de la física, permite caracterizar un sistema sin tener que resolver explícitamente la evolución temporal de cada una de las variables del sistema. En su momento, este enfoque fue realmente novedoso y poderoso a la vez: dejando de lado los detalles, poder establecer cualitativamente el estado

de un sistema permitiendo que sea extremadamente complejo. Para lograr esto, próceres de esta disciplina, entre los cuales podemos nombrar a Poincaré, Birkhoff, Arnold, Feigenbaum, desarrollaron herramientas matemáticas novedosas que actualmente se utilizan para caracterizar sistemas neuronales.

En los últimos años, en el Laboratorio de Sistemas Dinámicos (DF-UBA e IFIBA-CONICET) hemos estado trabajando en dilucidar los

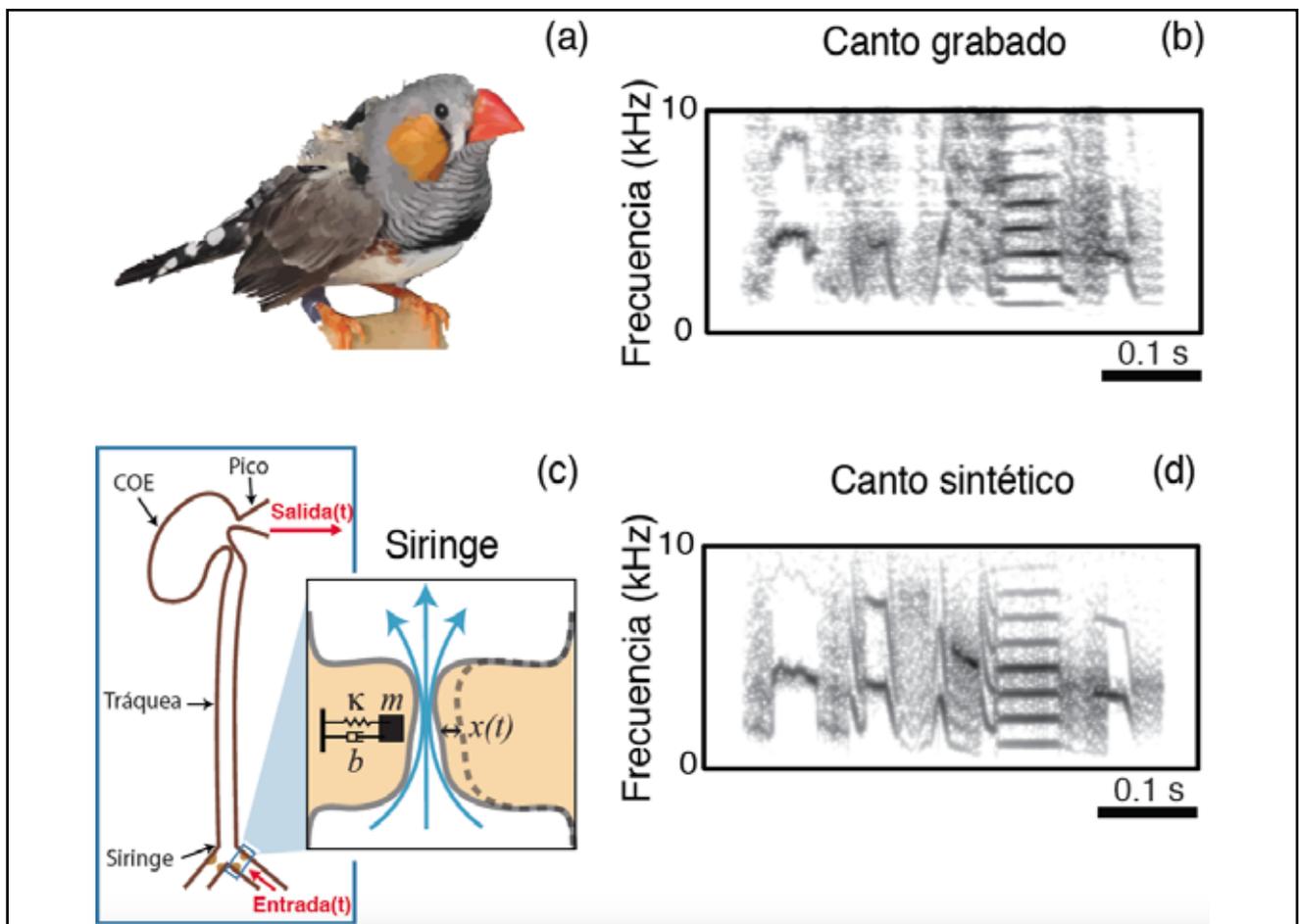


Figura 2: Un modelo dinámico del órgano fonador puede generar un canto sintético muy similar al canto real. El diamante mandarín (a) genera cantos que son característicos de su especie. Un espectrograma del canto se muestra en (b), siendo ésta una herramienta muy utilizada para analizar sonidos, ya que permite generar una "pintura" del canto. El modelo físico puede reproducir la dinámica del aparato fonador conformado por la siringe, la tráquea, la cavidad oro-esofágica (COE) y el pico (c). La siringe contiene dos fuentes sonoras. Cada una de ellas está compuesta por un par de labios que oscilan cuando el flujo de aire que pasa entre ellos es suficientemente potente. Cada fuente puede ser modelada por un sistema no-lineal de masa m con un resorte de constante restitutiva k y disipación b , donde $x(t)$ es la variable que mide el apartamiento de un labio desde la posición de equilibrio. Este sistema puede generar un canto sintético (d) que es una copia del canto grabado del ave (a).

mecanismos físicos y neuronales involucrados en la generación de un comportamiento complejo sumamente rico que es el canto de las aves.

Mediante técnicas de modelado matemático hemos desarrollado modelos dinámicos para dar cuenta de cómo el cerebro genera instrucciones fisiológicas que controlan al dispositivo periférico biomecánico responsable de la generación de sonido (Ver Figura 1). Esta escala de descripción del problema requiere representar al cerebro en términos de zonas cuya actividad viene descrita por variables que interactúan de forma no-lineal (Figura 1.b). La salida de ese sistema dinámico es un conjunto de parámetros fisiológicos que determinan la actividad respiratoria (Figura 1.c) y la configuración del dispositivo vocal (Trevisan y cols., 2006, y Alonso y cols., 2015). El resultado final de este trabajo, que implica tanto el modelado de las actividades del conjunto de neuronas de zonas específicas del cerebro y de las variables físicas involucradas en la generación del canto (Gardner y cols., 2001), dan como resultado una descripción integral del fenómeno (Alonso y cols., 2016, y Amador y cols., 2017). Éste permite generar un canto sintético que es una copia del canto generado por el ave (ver Figura 2). En el laboratorio utilizamos técnicas computacionales y experimentales para poner a prueba estas teorías. Las técnicas experimentales incluyen la medición de las actividades neuronales en ciertas partes del cerebro, como también parámetros fisiológicos que determinan la configuración del aparato vocal y las salidas acústicas, o sea, el comportamiento vocal. Las técnicas computacionales consisten en estudiar como este conjunto de ecuaciones da lugar al comportamiento medido.

Para poner a prueba los modelos desarrollados, comparamos la respuesta neuronal que se genera frente a la presentación del canto propio del ave y frente a la copia sintética (Amador y cols., 2013). Además de validar los modelos matemáticos, estos estudios dieron lugar a poder dilucidar como distintas partes del cerebro participan de la generación de ese comportamiento complejo.

Pero más allá de las técnicas específicas, tanto teóricas como experimentales, cualquier científico curioso, haya tenido un entrenamiento como biólogo o como físico, se encuentra en algún punto de su vida fascinado por la increíblemente compleja dinámica del cerebro. La relativa sencillez de la dinámica de una neurona, y la extraordinaria sofisticación de la que es capaz un arreglo de neuronas invita a desarrollar con mayor intensidad una teoría cualitativa de cómo emergen propiedades dinámicas a partir de la interacción de unidades activas. La magnitud de la pregunta requerirá multiplicidad de entrenamientos, multiplicidad de miradas.

Sencillamente; hay demasiado por entender.

■ BIBLIOGRAFIA

Alonso, R.G., Trevisan, M.A., Amador, A., Goller, F. and Mindlin, G.B. (2015) A circular model for song motor control in *Serinus canaria*. *Frontiers in computational neuroscience* 9, art. 41, p.1-9.

Amador, A., Perl, Y.S., Mindlin, G.B. and Margoliash, D. (2013) Elemental gesture dynamics are encoded by song premotor cortical neurons. *Nature* 495, 59-64.

Alonso, R.G., Amador, A. and Mindlin, G.B. (2016) An integra-

ted model for motor control of song in *Serinus canaria*. *Journal of Physiology-Paris*, 110, 127-139.

Amador, A., Boari, S. and Mindlin, G.B. (2017) From perception to action in songbird production: dynamics of a whole loop. *Current opinion in systems biology*, 3, 30-35.

Chung, K. and Deisseroth, K. (2013) CLARITY for mapping the nervous system. *Nature methods* 10, 508-513.

Gardner, T., Cecchi, G., Magnasco, M., Laje, R. and Mindlin, G.B. (2001) Simple motor gestures for birdsongs. *Physical Review Letters* 87, art.208101 p.1-4.

Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology* 117, 500-544.

Trevisan, M.A., Mindlin, G.B. and Goller, F. (2006) Nonlinear model predicts diverse respiratory patterns of birdsong. *Physical Review Letters* 96, 1-4.