

El tema del mes

El lado matemático de la biotecnología

Un lenguaje poco entendido, pero con mucho potencial

Jessica Sánchez Vargas¹
Francisco J. Valdés Parada²

1. Departamento de Biología Molecular y Biotecnología,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad
Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.
jessica.sanchezvarg@gmail.com

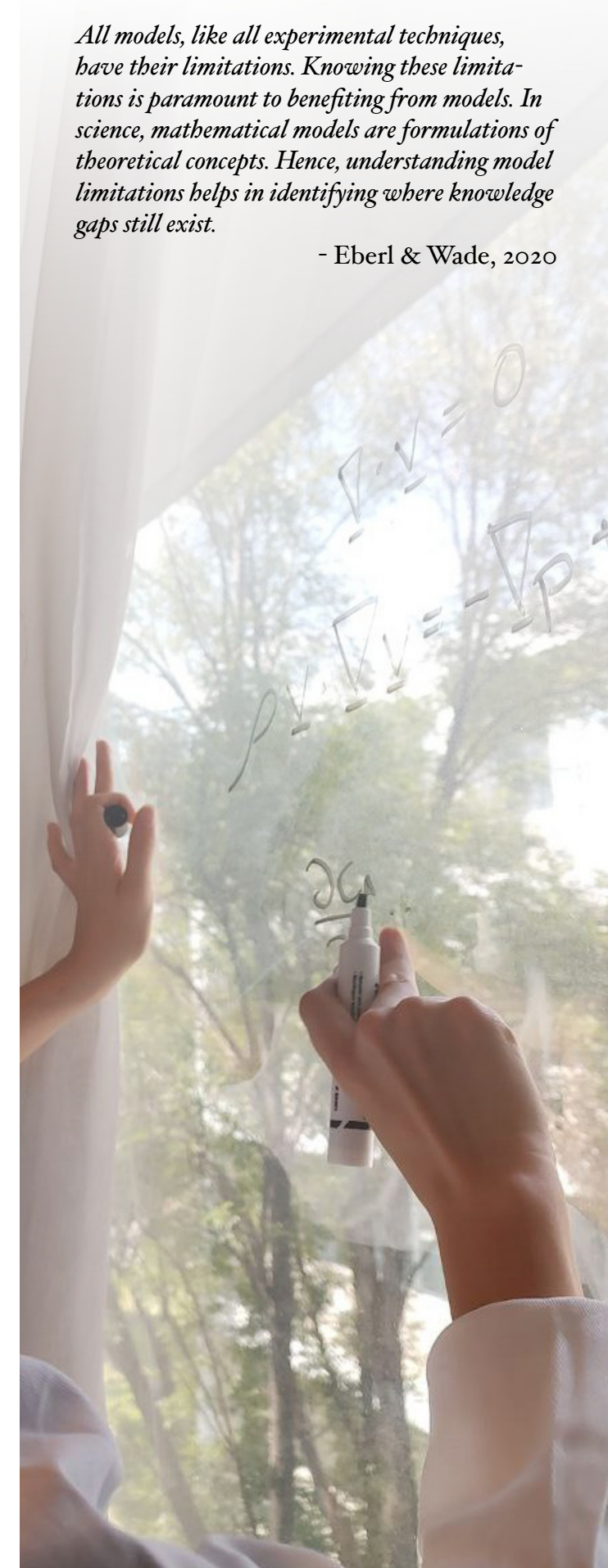
2. Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica,
Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.
iqfv@xanum.uam.mx

Un modelo puede entenderse como la representación de una parte de la realidad. De esta forma, el lenguaje es un modelo, así como las expresiones artísticas, los experimentos en un laboratorio y las teorías matemáticas. En el caso de los modelos matemáticos, pueden haber muchas clasificaciones, una de ellas es de acuerdo con la información que requieren para formularse y los resultados que aportan. Bajo este criterio se pueden catalogar a los modelos matemáticos en deterministas y estocásticos [1]. Los primeros se caracterizan por entregar una misma salida para una cierta entrada (como, por ejemplo, la solución de una ecuación algebraica). Mientras que en los segundos el resultado no siempre es el mismo (depende de la probabilidad) pues está sujeto a la variación de los datos de entrada (por ejemplo, la probabilidad de la herencia de un cierto carácter a través de las generaciones). Estas aproximaciones son complementarias; pongamos el caso del movimiento aleatorio de esporas en un fluido que puede modelarse de manera estocástica para calcular el coeficiente de difusión, el cual se utiliza en un modelo determinista para el transporte y acumulación de las esporas. Los bioprocesos, por su compleja naturaleza, donde existe una considerable variedad de factores que repercuten sobre el resultado final, son por lo general estocásticos. Sin embargo, en la práctica es deseable contar con procesos deterministas donde se tenga certidumbre del resultado a obtener (para la producción de un biofármaco se buscan determinados atributos de calidad: rendimientos, tiempos de cultivo, calidad del producto, efectividad de una biomolécula, entre otros [2]), por lo que se suelen aplicar controladores que limiten el intervalo de variabilidad y de esta forma aproximen el resultado lo más posible a valores deseados.

Los modelos deterministas, a su vez, se pueden clasificar de acuerdo con su origen en modelos *a posteriori* y *a priori*. Los primeros requieren de la experimentación para ser formulados (como los valores de los coeficientes en el modelo logístico de crecimiento microbiano, que se calculan ajustando datos experimentales), mientras que los segundos pueden formularse a partir de principios fundamentales (un ejemplo es la ecuación de Hagen-Poiseuille para el flujo en tuberías que no tiene ningún parámetro ajustable). En la práctica, es común encontrar aplicaciones donde ambos enfoques de modelado se complementan. Para ilustrar esto basta con mirar a los procesos industriales: los esquemas de control de procesos usan ecuaciones de transporte (*a priori*), cuyas propiedades (como la densidad, viscosidad, conductividad térmica, etc.) pueden cambiar con el tiempo, o incluso entre lotes, y afectar la calidad del producto final. Por ello, la dependencia temporal de las propiedades suele calcularse *a posteriori* mediante experimentos de laboratorio [2,3], actualizando así los valores de los coeficientes en el modelo de transporte para favorecer el control del proceso.

Como es de esperarse, en aplicaciones industriales se prefiere el uso de modelos *a posteriori* pues no se busca (cotidianamente) modificar la configuración del proceso, sino mantener un estándar de calidad [3]. En contraste, en la investigación científica es común tener que idear o adaptar técnicas experimentales para estudiar, por ejemplo, la influencia de perturbaciones ambientales sobre microorganismos o bioprocesos. En este sentido, es posible considerar, dependiendo del enfoque del estudio (y de la cantidad de información y recursos con los que se cuente), el llevar a cabo un modelado *a priori* o *a posteriori*. Cabe

recaltar que ambos enfoques de modelado tienen limitaciones: la deducción del modelo *a priori* involucra adoptar un conjunto de suposiciones que acotan su aplicabilidad, mientras que los modelos *a posteriori* solo pueden usarse bajo las condiciones experimentales específicas de los datos que se ajustaron. Dado lo anterior, es importante conocer el origen del modelo que se está considerando antes de aplicarlo, lo cual, aunque suena lógico, en muchas ocasiones no sucede. De hecho, no es raro que se utilice un modelo en particular sólo porque en estudios previos se ha reportado su éxito y no se cuestionen sus suposiciones o limitaciones, lo cual puede llevar a conclusiones equivocadas. En investigaciones de laboratorio normalmente se considera un amplio conjunto de variables que pueden influir en el resultado final del estudio, por lo que se suele adoptar un enfoque estadístico basado en el diseño de experimentos, lo cual para determinados estudios puede resultar costoso por la gran cantidad de experimentos a realizar. Una alternativa es el uso de modelos *a priori* para encontrar las condiciones experimentales más favorables de forma teórica, antes de llevar a cabo cualquier experimento que lo confirme. Lo anterior representa una ventaja en cuestiones de tiempo y recursos, aunado a que contribuye a un entendimiento del sistema, más allá del que se adquiere al ajustar datos y predecir coeficientes, además de que el modelado matemático al ser validado conserva conexión con los experimentos y consolida su credibilidad. La mayoría de los bioprocesos son de naturaleza jerárquica; esto quiere decir que lo que ocurre en un cierto nivel de escala (por ejemplo, para un bioproceso a escala industrial) depende de lo que sucede en niveles de escala inferiores (por ejemplo, a nivel intracelular). Más aún, la complejidad de los modelos matemáticos suele incrementarse conforme se desciende en los niveles de escala. En particular, al nivel de escala de un biorreactor de tipo tanque agitado se utilizan modelos algebraicos en estado estacionario, mientras que para una biopelícula se usan ecuaciones diferenciales. En ocasiones los modelos matemáticos al nivel de escala del biorreactor se proponen sin tomar en cuenta el papel que juega la información de los niveles inferiores. Lo anterior es atractivo por su simplicidad, desde un punto de vista académico, pero en aplicaciones de investi-



gación es recomendable proceder en una forma sistemática para comprender la interacción entre los niveles de escala del sistema. Para ilustrar lo anterior, se puede considerar un biorreactor en el cual se hacen crecer biopelículas sobre un soporte inerte (ver Figura 1). Para deducir el modelo del reactor se debe primero plantear el problema del transporte de masa al nivel de escala más pequeño (esto es, subcelular) y después, mediante un proceso de *escalamiento* (de las ecuaciones matemáticas), llevar la información no redundante a través de los diferentes niveles de escala (a partir de la escala subcelular y hacia un conjunto de células y matriz extracelular, posteriormente de la biopelícula completa, más adelante, de la biopelícula y el soporte, etc.) hasta llegar al biorreactor. En este contexto se entiende por escalamiento al filtrado sistemático de información al pasar de un nivel de escala a otro e involucra el uso de suposiciones y operaciones de promediado [4]. Como puede notarse, hay muchos tipos de modelos matemáticos aplicables a bioprocesos. Cada enfoque tiene ventajas y limitaciones, por lo que es importante entender el sistema para poder aplicar el modelo matemático idóneo. No todo está escrito y cada aplicación requiere de una descripción detallada que puede hacerse en el lenguaje de las matemáticas. En la medida en la que se hagan más aportaciones en el modelado matemático de estos sistemas de escalas múltiples, se darán avances significativos tanto para la comunidad científica como para las diversas aplicaciones industriales. [ibio](#)

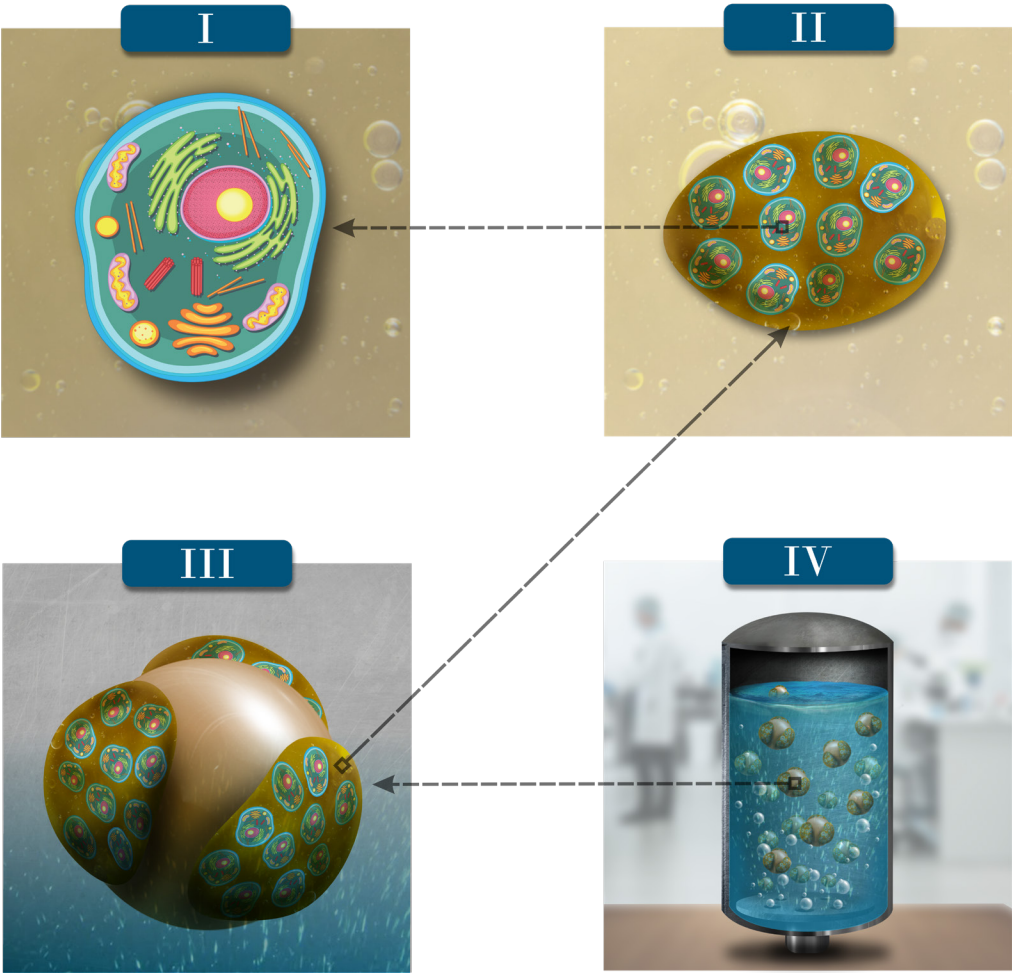


Figura 1. Esquema de la estructura de un biorreactor de biopelícula como sistema jerárquico, mostrando los diferentes niveles de escala que lo componen. I) Nivel de escala subcelular: una célula y sus organelos. II) Nivel de escala de biopelícula: células y matriz extracelular. III) Nivel de escala del soporte: biopelícula y soporte inerte. IV) Nivel de escala de biorreactor: soporte con biopelícula, burbujas de aire y medio de cultivo.

Referencias

[1] Hahl SK and Kremling A (2016) A Comparison of Deterministic and Stochastic Modeling Approaches for Biochemical Reaction Systems: On Fixed Points, Means, and Modes. *Front. Genet.* 7:157. doi: 10.3389/fgene.2016.00157
[2] Rathore, A.S., Bhambure, R. & Ghare, V. (2010). Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products. *Anal Bioanal Chem* 398, 137–154.
[3] Sommeregger, W., Sissolak, B., Kandra, K., von Stosch, M., Mayer, M. and Striedner, G. (2017). Quality by control: Towards model predictive control of mammalian cell culture bioprocesses. *Biotechnol. J.*, 12: 1600546.
[4] Wood B.D. (2009). The role of scaling laws in upscaling. *Advances in Water Resources*, Vol. 32 (5), 723–736.