

## Resenha de Livros<sup>1</sup>

*Mathematical Biology, J.D. Murray, 3rd edition, Springer Verlag.  
vol I: An Introduction, Interdisciplinary Applied Mathematics, vol 17  
(2002).*

*vol II: Spatial Models and Biomedical Applications, Interdisciplinary  
Applied Mathematics, vol 18 (2003).*

Fabio A. C. C. Chalub

### 1 Por que biomatemática?

Dizer que a biologia será para os próximos cem anos o que foi a física para o século passado, já se tornou lugar comum. No entanto, enquanto os matemáticos têm com os físicos uma relação antiga e produtiva, ainda que não desprovida de atritos, o diálogo com os biólogos é bem mais conflituoso. Há uma ignorância mútua das questões que interessam a cada uma destas comunidades e dos métodos de trabalho que dominam. A lacuna de linguagem é tão grande que, de forma um pouco caricatural (no entanto realista) no encontro de um biólogo e um matemático, este raramente sabe formular um problema do interesse daquele, que por sua vez não tem a menor idéia de que tipo de conclusões o primeiro considera interessante.

Ao contrário da física, que tornou-se moderna afirmando, nas palavras de Galileu Galilei, que “o livro da natureza é escrito em linguagem matemática”, a biologia tem sido muito refratária a aceitação dos modelos matemáticos, sempre considerados “excessivamente simplistas”. Isto

---

<sup>1</sup>Seção coordenada por Sérgio Volchan.

tem mudado e métodos com maior conteúdo matemático têm progressivamente invadido, de forma irreversível, as ciências da vida.

O processo ainda é longo, mas o caminho tem sido pontilhado de sucessos claros. Mendel<sup>2</sup> foi um dos pioneiros da biomatemática tendo introduzido métodos quantitativos no estudo da hereditariedade e com isto inferindo as leis fundamentais da genética clássica. Este trabalho só foi reconhecido anos mais tarde, no que talvez seja o exemplo mais famoso da importância da matemática nas ciências da vida: a síntese neo-darwiniana, ou seja, a junção da teoria evolutiva de Darwin com a genética Mendeliana através de modelos matemáticos em genética de populações. Desenvolvida nas primeiras décadas do século XX, está associada, entre outros, aos nomes de Haldane (geneticista com formação em matemática), Fisher (matemático e estatístico) e Hardy (famoso matemático puro, especialista em teoria dos números). Mencionamos também que algumas idéias sobre o mecanismo de replicação dos príons (agentes, por exemplo, da doença da vaca louca) foram antecipados aos biólogos por um matemático, Griffiths. Finalmente, estudos sobre cristalografia (que usam fortemente idéias de teoria de grupos e análise de Fourier) foram fundamentais para desvendar a estrutura em dupla hélice do DNA e a de diversas outras moléculas orgânicas.

Continuar a romper esta barreira (que está caindo de forma rápida e inexorável) e forçar a interação de matemáticos e biólogos, envolve uma educação extensiva de novas gerações. Isto, por sua vez, demanda a existência de bons cursos de matemática para biólogos e de biologia para matemáticos, tanto na graduação quanto na pós-graduação. Verificam-se esforços neste sentido, mas, pelo menos no Brasil, de forma ainda tímida e inconstante.

Felizmente não se pode mais falar da ausência de livros-texto no assunto. Vários bons livros foram escritos ou completamente re-editados ao longo dos últimos anos. Entre os quais, destacaremos nesta resenha o livro "Mathematical Biology", de J.D. Murray, terceira edição, em dois volumes, editado pela Springer-Verlag.

---

<sup>2</sup>Que, a propósito, teve aulas de matemática com o físico Doppler na Universidade de Viena.

## 2 Isto tem futuro?

Convenciona-se dizer que existem dois tipos de experimentos nas ciências da vida: *in vivo*, quando este é efetuado em uma cobaia ou *in vitro*, quando o realizamos fora de um organismo vivo. O uso de modelos matemáticos, sobretudo computacionais, introduziu um terceiro tipo: *in silico*, ou seja, podemos escrever um programa de computador, executá-lo, e analisar o resultado, permitindo projetar tratamentos personalizados por um lado e diminuindo de forma significativa o uso de cobaias em laboratório, por outro. (A quem parece a idéia de substituir as torturas a que os animais de laboratório são normalmente submetidos excessivamente otimista, basta observar como o domínio da tecnologia de explosões nucleares simuladas diminuiu expressivamente o número de testes atômicos realizados.) Claro que isto não substitui o teste final de qualquer teoria, ou seja, a experiência, mas torna o caminho menos árduo e mais aceitável (do ponto de vista financeiro, temporal e, sobretudo, ético).

Existem muitas outras possibilidades de como a biomatemática pode incrementar a qualidade de vida: melhores diagnósticos e tratamento de doenças, previsão mais apurada do impacto de intervenções no meio-ambiente e estratégias ótimas de vacinação são apenas alguns exemplos do que já é feito rotineiramente. Do que será praxe em um futuro não muito longínquo, podemos mencionar as próteses inteligentes, cirurgias feitas por robôs dentro do paciente, vacinas que se disseminam sozinhas, etc. Tudo isto requer vastos conhecimentos de matemática e não é por acaso que muitas equipes trabalhando em biologia de ponta (como no seqüenciamento de DNA) incluem matemáticos e cientistas da computação em uma fração considerável, tanto em relação a seu próprio tamanho como em relação a quantidade destes profissionais atualmente empregados em pesquisa. Tais grupos, fortemente interdisciplinares, longe de ser a exceção, são cada vez mais a regra na pesquisa de alto nível. Hoje em dia é rotina em hospitais de primeiro time empregarem físicos, engenheiros, estatísticos e matemáticos na operação de seus sofisticados equipamentos.

A quem não satisfaz todas estas aplicações práticas, deve-se lembrar que ainda existe uma quantidade enorme de questões teóricas importantes em biologia, que vêm sendo atacadas com técnicas cada vez mais sofisticadas. Entre estas estão a teoria de evolução, a compreensão

do código genético (envolvendo não apenas a genômica, mas também a proteômica, ou seja como a seqüência de ácidos nucleicos é transformada em uma seqüência de aminoácidos, e esta, por sua vez, em uma entidade funcional – a proteína), a formação de padrões na natureza, a criação de estruturas (como colônias), a diferenciação celular, a origem da vida, a embriologia e o desenvolvimento, e muitas outras. Em biologia molecular a sofisticação matemática é tanta que inclui topologia, geometria, probabilidade e até teoria de nós! Parte destas questões têm seu lugar no livro de que agora começamos a falar. Mas, antes, repito as palavras do autor no fim de seu prefácio: “meu maior arrependimento é não ter iniciado o trabalho nesta área mais cedo”.

### 3 O livro, finalmente

A terceira edição de “Mathematical Biology” não é apenas uma revisão das duas anteriores, já muito bem sucedidas, mas inclui uma série de novos tópicos e reformulações completas dos textos anteriores. A rigor, este campo avança tão rapidamente que tais alterações, de uma edição para outra, em qualquer livro, têm que ser radicais, sob pena da nova versão já nascer desatualizada. Isto é o que efetivamente não acontece, pois o autor além de dar o estado da arte nos assuntos de que trata, aborda muitos dos tópicos de forma profunda.

J. D. Murray é fundador do Centre for Mathematical Biology, da Universidade de Oxford, no Reino Unido, e tem mais de 200 artigos publicados, sendo atualmente um dos cientistas mais respeitados neste campo. Inicialmente trabalhou em dinâmica de fluidos, e com o tempo transitou de assuntos de física para a biologia, trajetória feita por muitos dos que hoje trabalham em biomatemática (como Robert May, apenas para citar um dos mais conhecidos). Seus interesses no novo campo foram bem variados e publicou em quase todos os tópicos abordados neste livro (que, como se verá, são muitos). Do início dos anos 90 para cá, muito de sua atenção tem se voltado às aplicações biomédicas, notadamente crescimento e controle de tumores. Recentemente tem se dedicado a modelos matemáticos para previsão de sucesso/fracasso de casamentos, que afirma ter eficiência de até 94%, e que tem dado bastante repercussão na imprensa (inclusive no Brasil)!

O livro começa, como não poderia deixar de ser, com modelos de dinâmica populacional para uma e várias espécies, tanto em tempo contínuo como discreto (capítulos 1, 2 e 3). No capítulo 3 estuda-se o importante modelo de Lotka-Volterra, que não pode ser omitido em nenhum curso. Em seguida, no capítulo 4, encontramos uma análise matemática dos modelos em que o sexo é determinado pela temperatura de onde o ovo é colocado e como isto permitiu a incrível capacidade de sobrevivência dos crocodilos. Logo a seguir o autor envereda por um dos seus tópicos preferidos de trabalho e faz certamente o trecho mais polêmico de sua obra: modelos de dinâmica de interação marital. Este capítulo não deixa de ser uma interessante curiosidade, mas o leitor deve manter sempre um pé atrás e desta forma chegar ao capítulo 6, onde é apresentado o estudo da cinética bioquímica, particularmente a de enzimas. Nos três capítulos seguintes, Murray descreve a teoria de osciladores biológicos, assunto que abrange desde as batidas do coração até ciclos de vidas de várias espécies. O aluno (ou professor) interessado em sistemas dinâmicos deve prestar atenção à descrição da reação de Belousov-Zhabotinskii. Tal assunto é retomado no capítulo 12, quando se inicia o estudo dos fenômenos ondulatórios em biologia que é continuado no capítulo seguinte, onde começa o uso de equações a derivadas parciais (intensificado no volume II) e onde são estudadas as ondas viajantes (*travelling waves*) em biologia (por exemplo, na dispersão de pestes ou de produtos químicos). Antes disto, no capítulo 10, estuda-se extensivamente a dinâmica de doenças infecciosas, tanto do ponto de vista epidêmico como imunológico (caso especialmente homogêneo). Atenção especial é dada ao modelo SIR (susceptível, imune, recuperado), às doenças venéreas, a AIDS e ao uso de drogas no tratamento. Finalmente, no capítulo 11 são estudados os modelos de reação-difusão, particularmente a quimiotaxia (movimento celular induzido por substâncias químicas) e no capítulo 14 temos uma digressão sobre "usos e abusos" de fractais em biologia. O livro termina com dois apêndices matemáticos.

O volume II começa com um capítulo sobre ondas em biologia, em modelos de interação de várias espécies, iniciando o estudo das equações de reação-difusão. É de atual interesse a seção sobre difusão de organismos geneticamente modificados (transgênicos). A seguir temos cinco capítulos sobre formação de padrões: os dois primeiros baseiam-se em

equações de reação-difusão, e incluem, por exemplo, a formação de listras no dorso da zebra, manchas na girafa, o colorido das asas da borboleta e mesmo os riscos da pele da cobra; um sobre padrões em domínios em crescimento, incluindo, é claro, embriologia e uma longa discussão sobre dentições em humanos e em crocodilos; um sobre quimiotaxia, falando da intimidade de algumas estrelas da matemática unicelular, a *Escherichia coli* e a *Salmonella typhimurium*, que junto com o *Dictyostelium discoideum* (estudado em capítulos anteriores) são figuras onipresentes nos modelos de organismos de uma única célula, e finalmente um sobre desenvolvimento, em que aprendemos a ver matemática na ponta dos dedos (literalmente, pois neste capítulo estuda-se a formação da impressão digital). O capítulo 7 versa sobre evolução e morfogênese, sendo basicamente descritivo; o oitavo aborda a formação do sistema vascular, o 9 e 10 falam sobre cicatrização (o primeiro de ferimentos superficiais enquanto o segundo dos profundos). No capítulo 11 temos o estudo dos tumores cerebrais, seu crescimento e seu controle, com o uso de quimioterapia; os modelos usados são novamente os de reação-difusão. No capítulo 12 estudamos os modelos para o sistema nervoso, em particular na questão do reconhecimento de padrões. Os dois últimos capítulos estudam problemas já vistos no volume I, epidemias e disputa territorial, respectivamente, mas considerando modelos com variação espacial (e portanto substituindo as equações ordinárias por equações a derivadas parciais). Novamente temos um apêndice sobre tópicos matemáticos.

No final de cada capítulo, em ambos os volumes, existe uma extensa lista de exercícios propostos.

## 4 Conclusões

O livro aqui descrito serve perfeitamente para um curso de um ou dois semestres de final de graduação ou mesmo para apresentar o assunto a alunos de pós-graduação (em matemática ou biologia) que nunca estudaram este tópico. Em quase toda a primeira parte basta aos alunos ter um bom conhecimento de cálculo e de sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem. Um pouco de álgebra linear também é adequado. Para o segundo volume é necessário ter estudado anteriormente de equações a derivadas parciais. No entanto, em todos os casos, os pré-requisitos são compatíveis com o que se ensina hoje nos dois ou

três primeiros anos de engenharia, física ou matemática (infelizmente, não com o que se ensina em biologia ou medicina, devendo o aluno interessado procurar complementar sua formação com cursos eletivos). No que tange aos pré-requisitos biológicos, não há o que se preocupar, pois o livro introduz os conceitos da área de forma simples e direcionada ao seu uso imediato.

Deve o professor apenas selecionar os assuntos específicos, pois o livro é extremamente prolífico e aborda uma quantidade de assuntos tão vasta que é impossível cobrir todas as suas nuances em tempo razoável. Serve também de material de referência básica para quem decidir se aprofundar no assunto e deve fazer parte de qualquer biblioteca de biologia ou de matemática.

Alguns assuntos bastante atuais foram no entanto omitidos: notadamente teoria evolutiva de jogos (fundamental para entender o comportamento animal), modelos autômatos celulares (tão ao gosto dos físicos estatísticos, usados, entre muitas outras coisas, para dinâmica de epidemias), análise e seqüenciamento de genomas e transcrição destes em proteínas, entendendo como e cada uma destas é ativada em momentos específicos (um dos temas mais atuais na interação matemática-biologia), dinâmica de fluidos biológicos (por exemplo, o sangue e por extensão o estudo da circulação), formação de imagens biomédicas (como dados provenientes de, digamos, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, podem ser usados para formação de imagens interiores – do ponto de vista matemático isto é um importante exemplo de problema inverso, usando intensamente técnicas de análise funcional) e micronatação (mecanismos usados por um micro-organismo para se locomover em um fluido). A biologia molecular também é uma grande ausência deste texto. Do ponto de vista matemático, o livro tende um pouco a fugir dos métodos probabilísticos e estatísticos, importantes não só na análise de dados (onde forma uma disciplina autônoma, a bioestatística), mas também na compreensão de uma série de fatores como a derivada e a influência dos fatores estocásticos nos fenômenos populacionais. Também pode ser adequado, dependendo dos interesses do professor, uma maior ênfase à epidemiologia, área particularmente importante no Brasil. Para tudo isto não é difícil conseguir bibliografia complementar.

Fabio A. C. C. Chalub  
Centro de Matemática e Aplicações Fundamentais  
Universidade de Lisboa  
Av. Prof. Gama Pinto 2  
P-1649-003  
Lisboa, Portugal  
e-mail: chalub@cii.fc.ul.pt