
Dinámica de la infección por virus¹



El modelo básico de la dinámica de infección está definido por tres variables:

- $x(t)$ = Población de células no infectadas
- $y(t)$ = Población de células infectadas
- $z(t)$ = Partículas virales libres.

Los virus infectan a las células según una constante de proporcionalidad que se puede definir como el producto de la abundancia de las poblaciones de células no infectadas, células infectadas y partículas virales. Además,

- Las células no infectadas se incorporan al sistema de una manera constante (λ) en cada unidad de tiempo
- El parámetro β describe la eficacia del proceso de infección, incluyendo la probabilidad de que las partículas víricas encuentren a las células no infectadas, de que el virus entre en la célula y la probabilidad de éxito de la infección
- k es la constante de proporcionalidad de la abundancia de células infectadas

¹Basado en [25]

- a y d son las constantes de proporcionalidad de las tasas de muerte de las células infectadas y de las no infectadas, respectivamente
- u es la constante de proporcionalidad que indica la tasa con que los virus abandonan el sistema.

El modelo que simularemos viene dado por el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales,

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = x'(t) = \lambda - dx(t) - \beta x(t)z(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = y'(t) = \beta x(t)z(t) - ay(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = z'(t) = ky(t) - uz(t) \end{cases}$$

siendo

$$\lambda = 10^6, \quad d = 0,1, \quad \beta = 2 * 10^{-7}, \quad a = 0,5, \quad k = 100, \quad u = 5.$$

Es decir,

$$\begin{cases} x'(t) = f(x, y, z) = 10^6 - 0,1x(t) - 2 * 10^{-7}x(t)z(t) \\ y'(t) = g(x, y, z) = 2 * 10^{-7}x(t)z(t) - 0,5y(t) \\ z'(t) = h(x, y, z) = 100y(t) - 5z(t) \end{cases} \quad (1)$$

El sistema tiene dos puntos de equilibrio,

$$P_1 = (10^7, 0, 0), \quad P_2 = (125000, 1,975 * 10^6, 3,95 * 10^7),$$

que para poderlos clasificar será necesario encontrar los valores propios de la matriz jacobiana,

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial f(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial f(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial f(x,y,z)}{\partial z} \\ \frac{\partial g(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial g(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial g(x,y,z)}{\partial z} \\ \frac{\partial h(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial h(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial h(x,y,z)}{\partial z} \end{pmatrix}$$

particularizada en cada uno de sus puntos.

- El primero de ellos P_1 es inestable puesto que uno de sus autovalores

$$\lambda_1 = -17,07, \quad \lambda_2 = 11,57, \quad \lambda_3 = -0,1,$$

es positivo.

- El segundo punto P_2 es asintóticamente estable ya que todos sus autovalores

$$\lambda_1 = -8,70723, \quad \lambda_2 = -4,26037, \quad \lambda_3 = -0,532402,$$

son negativos.

En consecuencia, independientemente de los valores iniciales $(x(0), y(0), z(0))$, el sistema “a largo plazo” tenderá a estabilizarse.

$$(x(t), y(t), z(t)) \longrightarrow (125000, 1,975 * 10^6, 3,95 * 10^7) \quad \text{cuando} \quad t \rightarrow \infty.$$

En la Figura 2.26 puede verse el diagrama causal o de Forrester

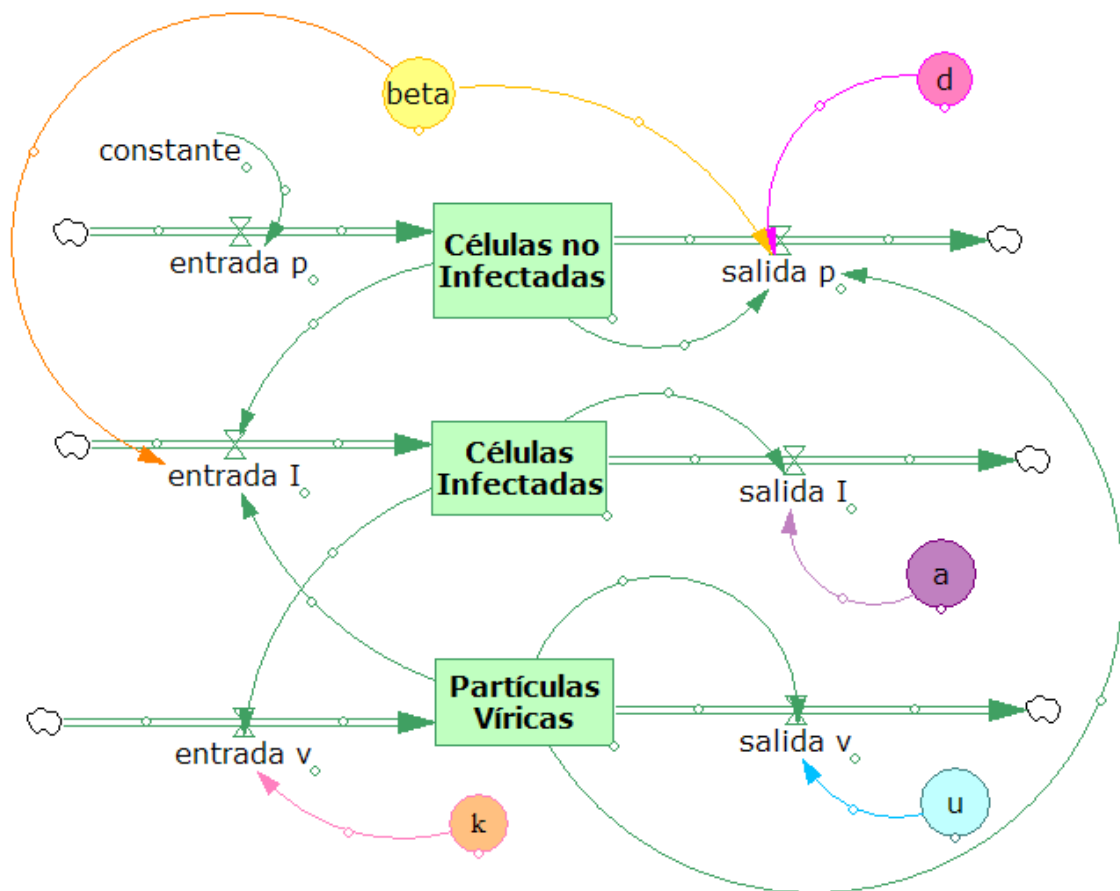


Figura 2.26. Diagrama causal de (1).

siendo las ecuaciones,

```

Celulas no infectadas = INTEG(entrada p - Salida p, 10)
entrada p = constante;      constante = 106
salida p = d * celulas no infectadas + beta * Particulas viricas * Celulas
no infectadas
Celulas infectadas = INTEG(entrada I - Salida I, 25)
entrada I = beta * Particulas viricas * Celulas no infectadas
salida I = a * Celulas infectadas
Particulas viricas = INTEG(entrada v - Salida v, 200)
entrada v = k * Celulas infectadas
salida v = u * Particulas viricas
beta = 2 * 10-7;    d = 0,1;    a = 0,5;    k = 100;    u = 5

```

En la Figura 2.27 aparecen en un mismo gráfico las curvas solución para cada uno de los niveles.

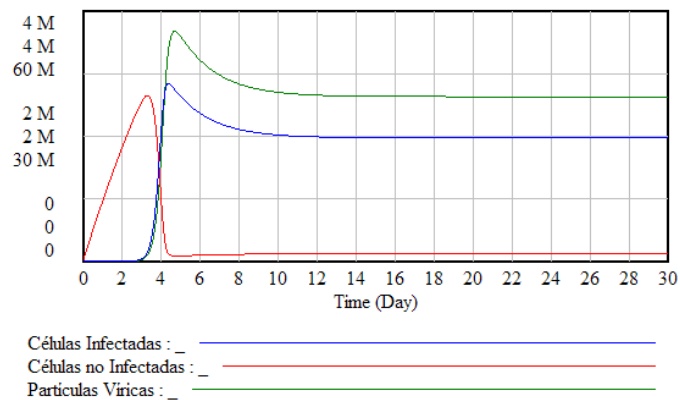


Figura 2.27. Resultado simulación.

El resultado de la simulación concuerda con el obtenido haciendo el estudio de la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema dinámico (1).

Bibliografía

- [1] ALLMAN E.S.; RHODES J.A. *Mathematical Models in Biology. An Introduction*. Cambridge University Press, (2004)
- [2] ARANA J. Seminario impartido en Palencia el 5 de abril de 2001.
- [3] BATSCHELET E.; BRAND L.; STEINER A. *On the Kinetics of lead in the human body*. Journal of Mathematical Biology 15-23, (1979).
- [4] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización*. Oxford University Express, Mexico, (2002).
- [5] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology*. Springer-Verlag, London, (2003).
- [6] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals*. Ecology, **47**, 906-918, (1966).
- [7] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice*. Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).
- [8] CONEJERO C.M.; MARTÍNEZ FUNES J.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Aplicación de la Geometría fractal a la Ecología de Paisajes*. Departamentos de Matemática y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [9] DE L HAZA I.; COBO-MOLINOS J.; GARRIDO-GARCÍA M. NAVAS J.; RUEDA P.; TORRES C.; CARÚZ A.; ESTEBAN F.J. *Fractal dimension of U373 astrocytoma cells in DMEM or RPMI cultures*. HarFA -Harmonic and Fractal Image Analysis 94-96, (2005). [http : //www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf](http://www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf)
- [10] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; JIMÉNEZ J.P.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P. *System Dynamics as a tool in Stem Cells/Tissue Engineering*. Histology and Histopathology, Suppl. 1, 150-151, (2005).
- [11] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; QUESADA J.M. *Aplicaciones bioinformáticas en la docencia de Modelos Matemáticos en Biología*. II Reunión de la Red de Bioninformática de Andalucía. Baeza, ESPAÑA.

- [12] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico*. Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).
- [13] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis, Madrid 112-117,(1999).
- [14] FORESTER, J.W. *Principles of Systems*. SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).
- [15] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-immune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, n^o 3, 395-406, (2003).
- [16] GARCÍA CASTRO A.; GARRIDO PALOMERA E., ENDRINO M.I.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Dimensión Fractal de Imágenes MRI-T2 en la enfermedad de Alzheimer*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [17] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 82-86, (1997).
- [18] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 65-68, (1997).
- [19] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model*. The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).
- [20] HORN H.S. *The ecology of secondary succession*. Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).
- [21] LEMAIRE V.; TOBIN F.L.; GRELLER L.D.; CHO C.R.; SUVA L.J. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, Journal of Theoretical Biology, 229, 293-309, (2004).
- [22] LI B.L. *Ecological Modelling*, 132, 33-50, (2000).
- [23] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).
- [24] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).
- [25] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).
- [26] MARUSIC M., BAJZER Z., FREYER J.P.; VUC-PAVLOVIC, S. *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models*. Cell, Prolif., **27**, 73-94, (1994).

- [27] NAVAS J.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P.; ESTEBAN F.J. *Glioma-Immune evasion: a system dynamics approach*. proceedings of the II International Conference on Computational Bioengineering, 699-710, Rodrigues et al. (Eds.), IST Press, ISBN: 972-8469-37-3, (2005).
- [28] ORTEGA H. *Un modelo logístico para el crecimiento tumoral en presencia de células asesinas*. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, volumen **XX**, nº 3, 61-67, (1999).
- [29] RIOS, S. *Modelización*, Alianza Universidad, Madrid, (1995).
- [30] SERRANO C.; RODRÍGUEZ I.; MARTOS D.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Geometría Fractal de la Sustancia Blanca Cerebral durante el desarrollo de Esclerosis Múltiple*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [31] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling*. International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).
- [32] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (*Dipsacus sylvestris*) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).