

MODELOS MATEMÁTICOS EN BIOLOGÍA ANIMAL, BIOLOGÍA VEGETAL Y ECOLOGÍA

Modelo presa-depredador¹



Es conocido también con el nombre de sus creadores *Lotka-Volterra* (1926). Las hipótesis en el que está basado, para una población $y(t)$ de células tumorales (presas) y una población $x(t)$ de células inmunes (depredadoras), son las siguientes:

- En ausencia de células inmunes, la población de células tumorales $y(t)$ crecerá exponencialmente, $y'(t) = cy(t)$. En el momento en que intervienen las células inmunes, el número de células tumorales eliminadas por unidad de tiempo será proporcional al número de contactos célula inmune - célula tumoral. Es decir, la evolución de las células tumorales se modeliza por la ecuación diferencial $y'(t) = cy(t) - dy(t)x(t)$ con $c > 0, d > 0$.
- Simultáneamente, las células inmunes estarán muriendo a una razón $ax(t)$ con $a > 0$, y a su vez estas células se multiplicarán a una tasa $bx(t)y(t)$, $b > 0$. Por tanto, $x'(t) = -ax(t) + bx(t)y(t)$.

El problema de valores iniciales

$$\begin{cases} x'(t) = -ax(t) + bx(t)y(t), & x(0) = x_0, \\ y'(t) = cy(t) - dy(t)x(t), & y(0) = y_0 \end{cases} \quad (1)$$

¹Basado en [24]

se le conoce con el nombre de **modelo presa-depredador**, y describe relativamente bien el comportamiento de las células tumorales e inmunes si consideramos que el sistema está aislado.

El diagrama causal o de *Forrester* posee dos niveles correspondientes a cada una de las poblaciones de células, $y(t)$ tumorales, y $x(t)$ inmunes, cada uno de los cuales se modifica debido a un flujo de entrada (**tasa de nacimientos**) y un flujo de salida (**tasa de muertes**). Además, el número de células inmunes influye en la variable **fracción de muertes de células tumorales**, y al mismo tiempo debemos tener en cuenta el número de células tumorales al definir las ecuaciones de la variable **fracción de nacimientos de células inmunes**.

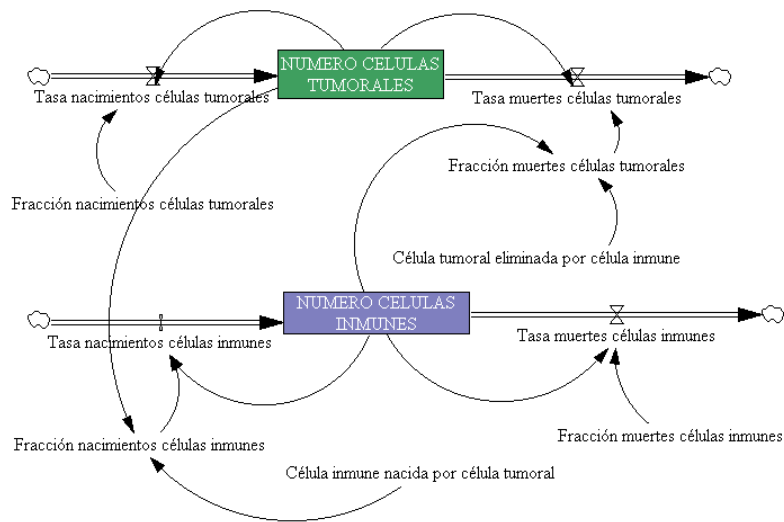


Figura 2.7. Diagrama causal del modelo presa - depredador

```

NUMERO DE CELULAS TUMORALES = INTEG(Tasa nacimientos celulas
    tumorales - Tasa muertes celulas tumorales, 10)
Tasa nacimientos celulas tumorales = Fraccion nacimientos celulas
    tumorales * NUMERO DE CELULAS TUMORALES
Tasa muertes celulas tumorales = Fraccion muertes celulas
    tumorales * NUMERO DE CELULAS TUMORALES
Fraccion nacimienos celulas tumorales = 1,2
Fraccion muertes celulas tumorales = Celula tumoral eliminada por
    celula inmune * NUMERO DE CELULAS INMUNES
Celula tumoral eliminada por celula inmune = 0,08
NUMERO DE CELULAS INMUNES = INTEG(Tasa nacimientos celulas

```

```

inmunes - Tasa muertes celulas inmunes, 15)
Tasa nacimientos celulas inmunes = Fraccion nacimientos celulas
inmunes * NUMERO DE CELULAS INMUNES
Tasa muertes celulas inmunes = Fraccion muertes celulas
inmunes * NUMERO DE CELULAS INMUNES
Fraccion nacimienos celulas inmunes = Celula inmune nacida por
celula tumoral * NUMERO DE CELULAS TUMORALES
Celula inmune nacida por celula tumoral = 0,2
Fraccion muertes celulas inmunes = 0,5

```

La simulación se ha realizado con los parámetros $a = 0,5$, $b = 0,2$, $c = 1,2$, $d = 0,08$, y los valores iniciales $x(0) = 10$, $y(0) = 15$ y el resultado obtenido puede verse en la Figura 2.8. Las poblaciones tienen un comportamiento cíclico repitiéndose el número de células aproximadamente cada 10 unidades de tiempo. En el plano fase de la Figura 2.8 (izquierda) se comprueba como las curvas solución son cerradas y giran en torno a uno de los dos puntos de equilibrio $(15, 2,5)$, naturalmente si modificamos los valores iniciales de las poblaciones se obtiene otra curva solución cerrada que sigue girando en torno al mismo punto de equilibrio.

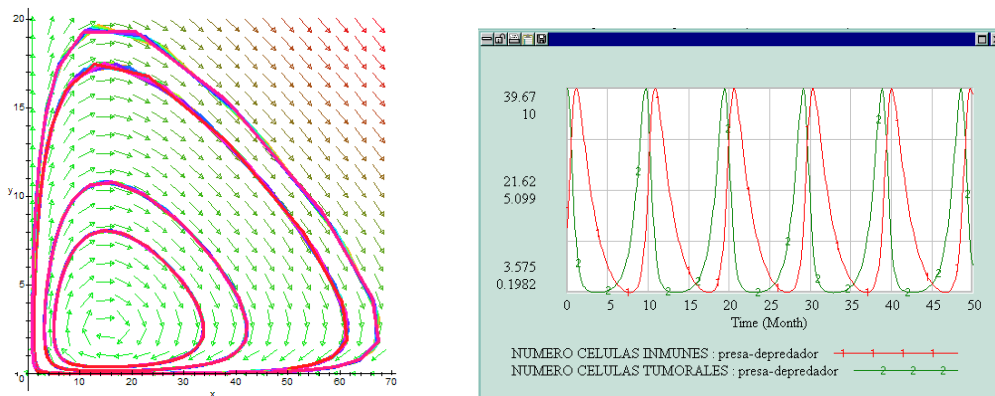


Figura 2.8. Resultados: Modelo presa - depredador

La flexibilidad del método de análisis que estamos utilizando se pone de manifiesto cuando deseamos introducir un nuevo factor en el modelo. Por ejemplo, supongamos que entre la unidad de tiempo 10 y 17 suministramos al paciente una medicina que elimina el 25 % de las células tumorales por unidad de tiempo y que a su vez, debido a los efectos secundarios, destruye el 15 % de células tumorales por unidad de tiempo, entonces es posible modificar el diagrama causal para que tenga en cuenta estos factores. En primer lugar, introducimos la variable $\langle \text{Time} \rangle$ en el diagrama y la conectamos con los flujos de salida *Tasa muertes células tumorales* y *Tasa muertes células inmunes*, a continuación modificamos las ecuaciones de los flujos, tal y como se muestra en la Figura 2.9.

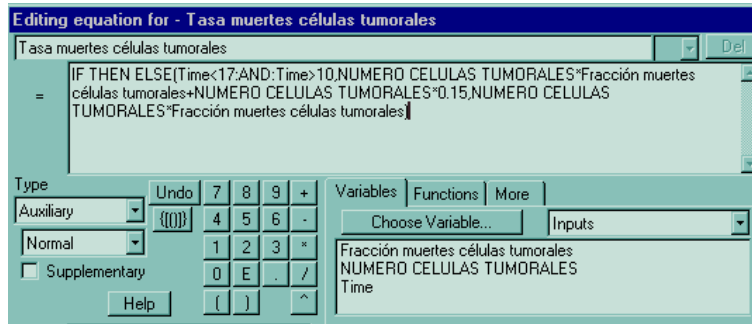


Figura 2.9. Editor de ecuaciones del flujo Tasa muertes células tumorales

Una vez realizada la simulación comprobamos que las poblaciones vuelven a tener un comportamiento cíclico. Sin embargo, en promedio el número de células tumorales y células inmunes ha aumentado.

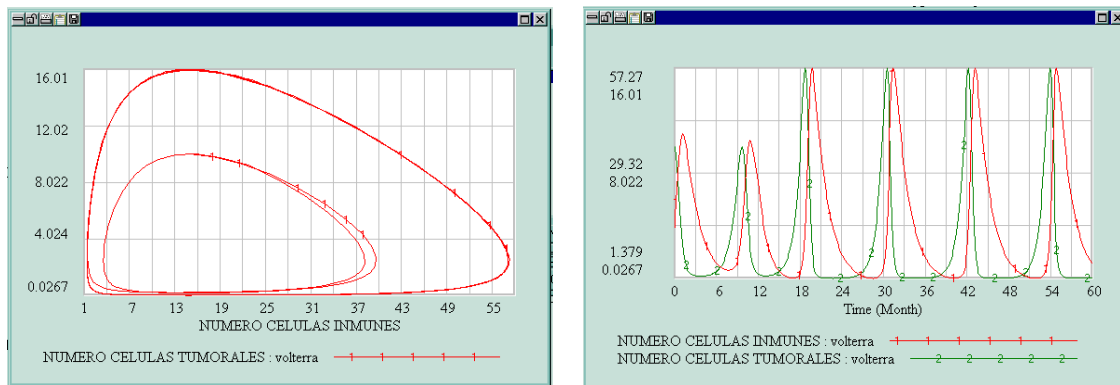


Figura 2.10. Resultados: Modelo presa - depredador modificado

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).