

Práctica 8



SIMULACIÓN DE MODELOS DINÁMICOS BIOLÓGICOS

8.1 Objetivo

Construir, simular y analizar a través del programa Vensim PLE® sistemas dinámicos más complejos que los vistos en la práctica anterior, como son el modelo neuronal de **Fitzhugh - Nagumo**, un modelo que describe la evolución del virus del sida, y el modelo presa - depredador de Lotka - Volterra.

8.2 Modelo neuronal de Fitzhugh - Nagumo

La Figura 8.1 representa a una célula nerviosa o neurona. Las neuronas se componen básicamente de tres partes: el cuerpo neuronal o **soma**, una prolongación larga y poco ramificada llamada **axon**, y prolongaciones muy ramificadas alrededor del soma llamadas **dendritas**.

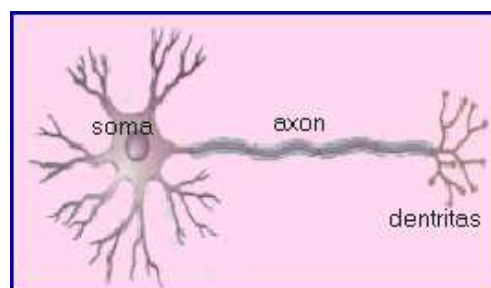


Figura 8.1

En forma esquemática, se puede decir que las dendritas actúan como antenas que reciben los contactos de otras células. En el soma se lleva a cabo la integración de toda la información obtenida en las dendritas. Finalmente el axon transmite a otras células el mensaje resultante de la integración. Las células permanecen inactivas hasta que las entradas colectivas de las dendritas alcanzan un nivel crítico, momento en el cual, se dispara, reacciona de tal manera que amplifica las señales colectivas y aporta este potencial a su último terminal. Si el conjunto de señales de entrada no es lo suficientemente grande, entonces muere fuera de la célula debido a la acción de un mecanismo de recuperación.

El modelo de *Fitzhugh - Nagumo* describe el comportamiento de células nerviosas en condiciones ideales de laboratorio, de tal manera que todas las dendritas receptoras retienen el mismo potencial. Se ignora, por ejemplo, el cambio de potencial a lo largo del axon y a través de la célula. Por tanto, lo único que causa la reacción de la célula es que exista un potencial externo lo suficientemente grande que permita establecer una señal de entrada a través de la dendrita de conexión. Las ecuaciones que describen al modelo son:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -x(x - x_1)(x - x_2) - y + E \\ \frac{dy}{dt} = \epsilon(x - ky), \end{cases} \quad (8.1)$$

donde x es el potencia de partida de la membrana desde su equilibrio, e y la variable de recuperación. Estas son las dos variables de estado del sistema. Los parámetros x_1 y x_2 indican la influencia de x sobre su tasa de cambio y son constantes de valores $x_1 = 0.2$, $x_2 = 1$. El parámetro E mide la corriente eléctrica actual a la que se encuentra sometida la neurona.

La tasa de cambio de la variable de reconversión y , depende de la diferencia entre el potencial de salida de la membrana x y la variable y que decae con una tasa constante k . En el modelo elegimos de forma arbitraria $k = 0.5$ y $\epsilon = 0.02$. La Figura 8.2 muestra el diagrama causal elaborado con el programa **Vensim PLE®**. Las ecuaciones que definen al modelo son las siguientes:

```

E = 32
Epsilon = 0.02
entrada1 = (x1 + x2) * potencial * potencial + E
entrada2 = Epsilon * potencial
salida1 = x1 * x2 * potencial + potencial * potencial * potencial +
          recuperacion
salida2 = Epsilon * recuperacion * 0.5
x1 = 0.2
x2 = 1

```

```

potencial = INTEG(entrada1 - salida1, 0)
recuperacion = INTEG(entrada2 - salida2, 0)

```

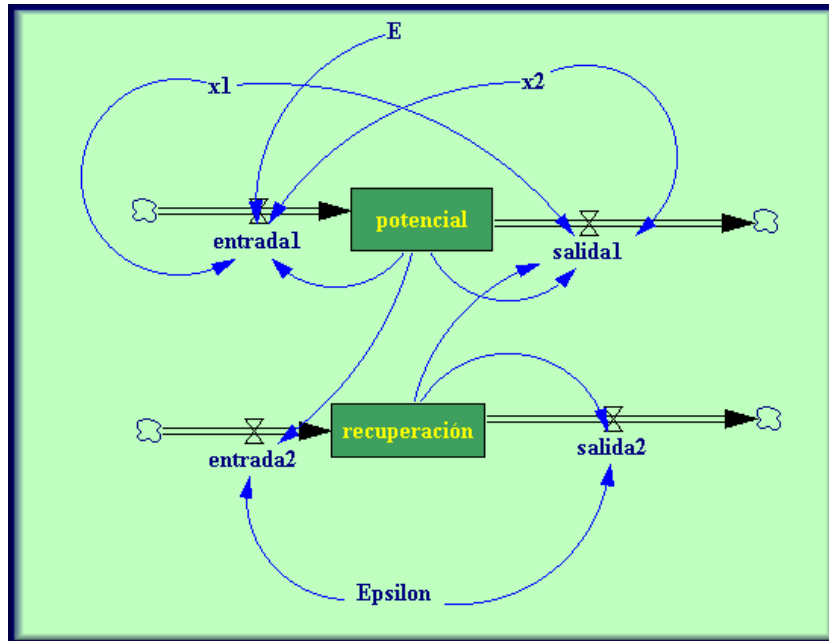


Figura 8.2

Si tomamos como valores iniciales del potencial 0, recuperación 0, y como valor de $E = 0$, entonces al simular el modelo utilizando el método de Euler con un paso $h = 0.1$ no obtenemos respuesta de la célula, ya que el potencial es nulo. Para valores de corriente eléctrica $E = 0.23$, se producen ciclos que están representados en la Figura 8.3

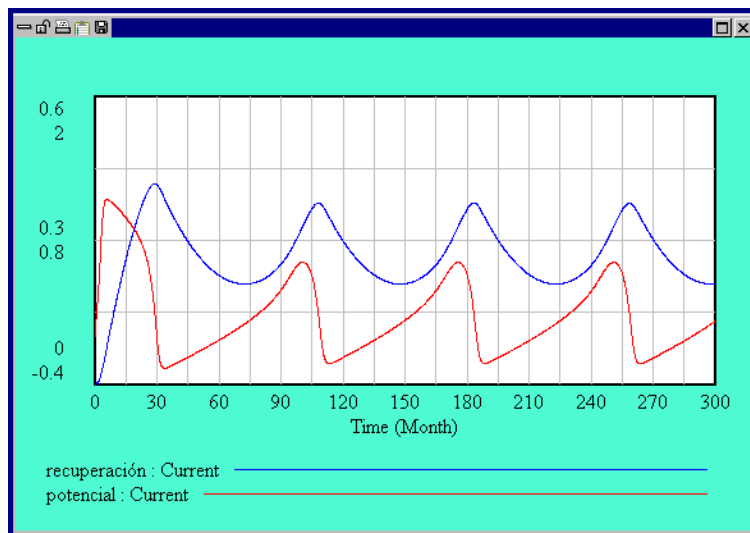


Figura 8.3 Respuesta para $E = 0.23$

La Figura 8.4 corresponde al caso en el que todos los valores se mantienen iguales excepto $E = 0$ y el valor inicial del potencial = 0.4. Ahora, la célula responde cuando el potencial inicial de la membrana es positivo. El potencial de la membrana tiende asintóticamente hacia cero desde el valor inicial, después de subir y atravesar el valor nulo.

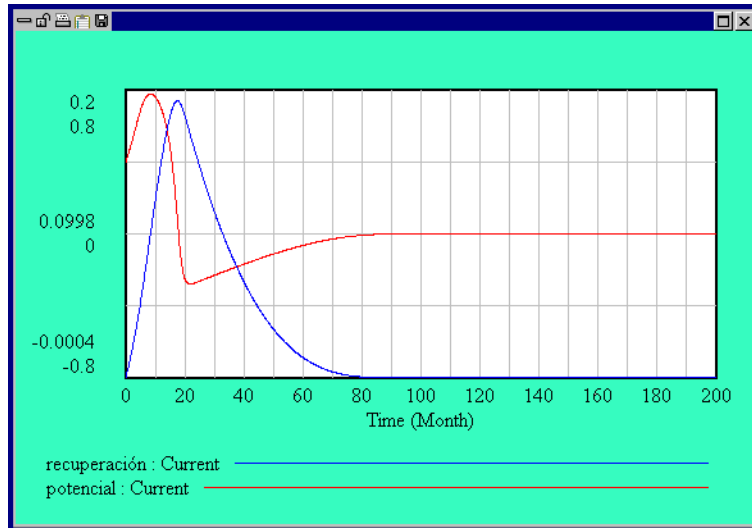


Figura 8.4 Respuesta para $E = 0$ y $potencial(0) = 0.4$

Finalmente, en la Figura 8.5 puede verse el comportamiento caótico del modelo cuando tomamos $E = 32$.

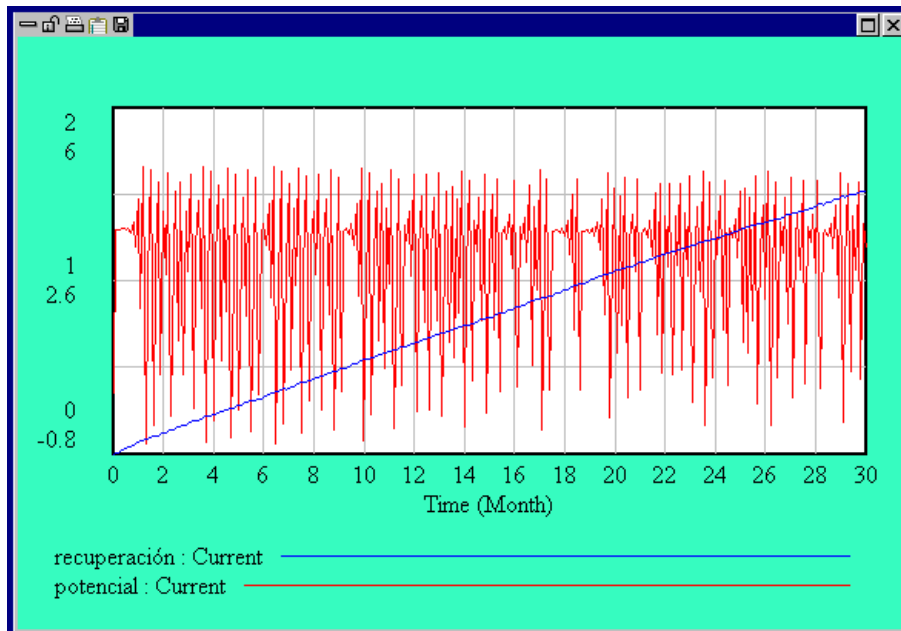


Figura 8.5 Comportamiento caótico para $E = 32$

8.3 Modelo que estudia la respuesta inmunológica

Para el año 2010 aproximadamente 40 millones de personas de todo el mundo llegarán a estar infectadas con el VIH (virus de inmunodeficiencia humana), el cual causa el SIDA (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Comenzaremos haciendo una breve introducción del sistema inmunológico humano.

8.3.1 Sistema inmunológico sano

El sistema inmunológico es poderoso por ser muy específico (células que atacan a los invasores) y su memoria (células preparadas para lanzar un rápido ataque si regresan el mismo tipo de invasores). Cuando una célula extraña entra en el cuerpo humano, el intruso comienza a multiplicarse y se distribuye a través del flujo sanguíneo. Cada célula extraña tiene su propio antígeno específico. Un antígeno es una larga molécula con una configuración distinta que activa una respuesta inmunológica. Las células ayudantes T, son un tipo específico de glóbulos blancos, que circulan por el cuerpo humano, buscando antígenos extraños.

Una vez que una célula auxiliar T reconoce un antígeno extraño, se activan las células B, que son otro tipo de glóbulos blancos, y comienzan a reproducirse rápidamente. La mayoría de las células B producen células en el plasma que segregan anticuerpos en el caudal sanguíneo. Los anticuerpos se unen a los antígenos y causan su destrucción. Otras células B se reservan como células de memoria. Cuando un antígeno similar invade de nuevo el cuerpo, entonces las células B están listas para atacarlos. Una respuesta inmunológica que crea anticuerpos, se llama una respuesta inmunológica “mediante - anticuerpo”.

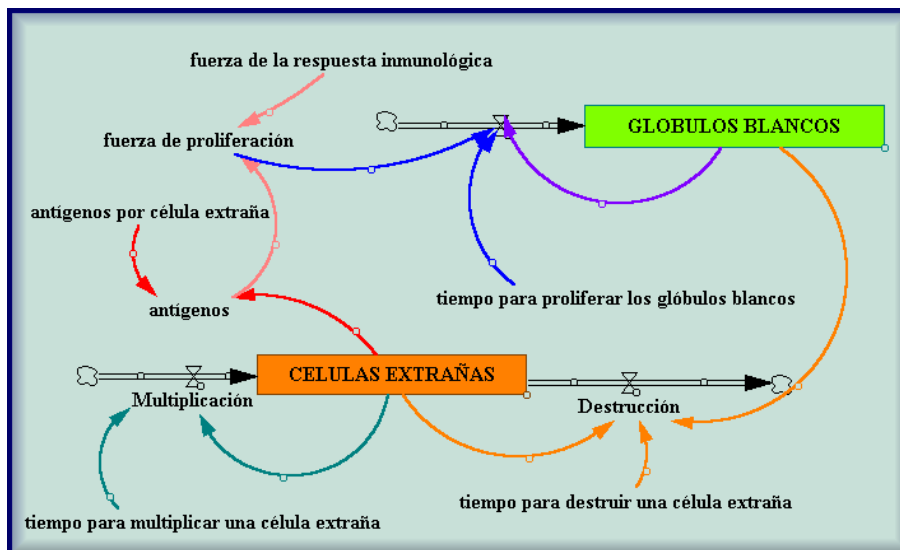


Figura 8.6 Diagrama causal

Si el invasor es intracelular (como un virus) en lugar de extracelular (como una bacteria), entonces las células del tipo T activan una respuesta inmunológica del tipo “mediante - células”. Una vez que una célula T reconoce a un intruso exterior, se activan las células asesinas T, que son otro tipo de glóbulos blancos, y comienzan a reproducirse rápidamente. Las células T atacan y destruyen directamente al invasor. De nuevo, las células de memoria T, permanecen preparadas para un futuro ataque.

Las células T y B se conocen como glóbulos blancos. En general los glóbulos blancos responden a la invasión de extraños produciendo y reproduciendo antígenos específicos que destruyen a los invasores. El número de glóbulos blancos en un cuerpo humano indica como de fuerte es el sistema de defensa inmunológico durante una batalla en el tiempo.

La Figura 8.6 muestra un modelo simplificado del sistema inmunológico. Como todo modelo es una simplificación de una parte pequeña de otro modelo mucho más grande.

La **proliferación** de **GLOBULOS BLANCOS** se activa cuando células del tipo T entran en contacto con **antígenos**. La presencia de un número pequeño de **antígenos** pone en marcha la respuesta masiva del sistema inmunológico. Las **CELULAS EXTRAÑAS** se multiplican muy rápidamente. La **fuerza de la respuesta inmunológica** representa a la fracción de **antígenos** que son detectados por células del tipo T.

Cuando el número de **antígenos** crece, entonces más **antígenos** son detectados, y los **GLOBULOS BLANCOS** proliferan más rápidamente. El aumento de la **proliferación** es la fuente del ciclo de retroalimentación positivo y conduce al crecimiento de los **GLOBULOS BLANCOS**.

Un ciclo de retroalimentación negativa empieza a ocupar su lugar cuando los **GLOBULOS BLANCOS** llevan a cabo su tarea y destruyen **CELULAS EXTRAÑAS**. Como el número de **GLOBULOS BLANCOS** crece exponencialmente, se producen los anticuerpos o células asesinas T y el número de **CELULAS EXTRAÑAS** se reduce drásticamente.

La respuesta inmunológica siente la ausencia de las **CELULAS EXTRAÑAS** y entonces las células T entran en contacto cada vez con menos **antígenos** y la **proliferación** de **GLOBULOS BLANCOS** cae, dejando al cuerpo con un buen número de **GLOBULOS BLANCOS** dispuestos a enfrentarse a una segunda invasión.

Si simulamos el modelo anterior en un periodo de 30 años, obtenemos la evolución de la enfermedad que puede observarse en la Figura 8.7.

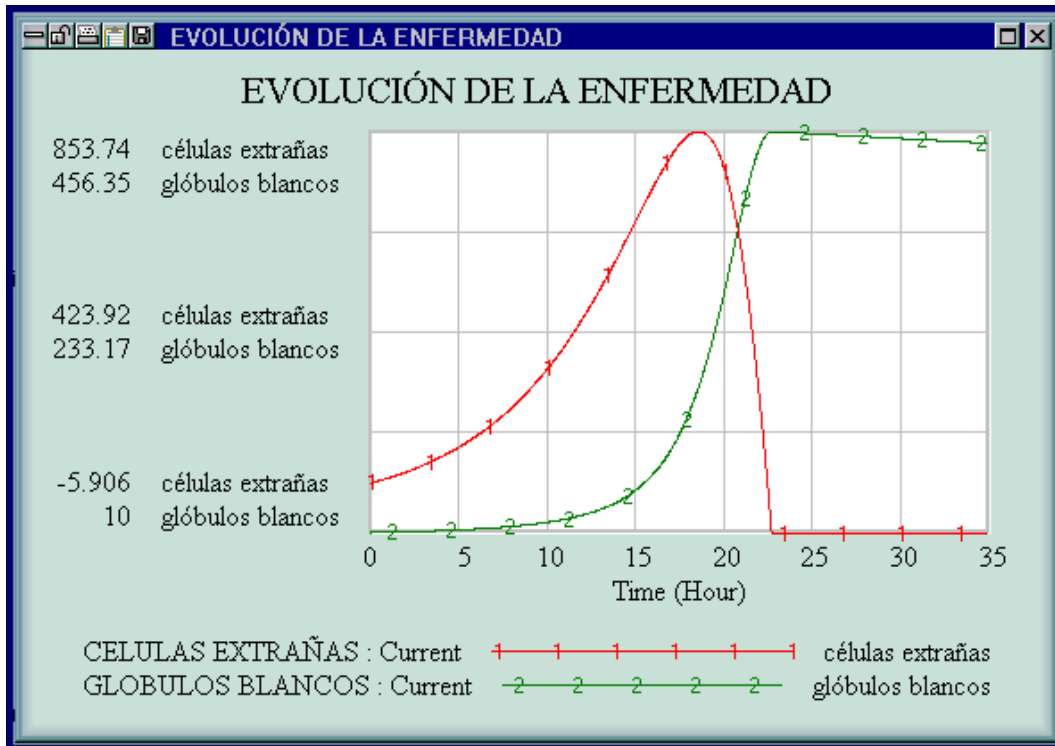


Figura 8.7

La figura describe el crecimiento de los **GLOBULOS BLANCOS** y de las **CELULAS EXTRAÑAS** en el sistema inmunológico de un individuo. La velocidad de crecimiento de los dos niveles no son proporcionales, ya que la multiplicación de las células extrañas depende del número de **antígenos** que hay en el sistema. El número máximo de **CELULAS EXTRAÑAS** es mayor que el de **GLOBULOS BLANCOS** debido al retraso causado por la **fuerza de la respuesta inmunológica**. Las células T detectan solo 1 de cada 1000 antígenos. Cuando cientos de células extrañas por mililitro de sangre atacan, sólo unos pocos glóbulos blancos (por ejemplo, diez por mililitro) están presentes para liberar al cuerpo de la invasión.

Observemos, que el nivel de los **GLOBULOS BLANCOS** no tiene un flujo de salida. Los glóbulos blancos morirán, excepto aquellas células del tipo de memoria, las cuales continúan reproduciéndose, pero durante las 24 horas de guerra estas fuerzas no se agotan. Las células extrañas, sin embargo, terminan por agotarse. Cada glóbulo blanco produce un anticuerpo específico o célula tipo T que destruyen a una célula extraña cada hora.

El número de **CELULAS EXTRAÑAS** alcanzan el máximo antes de que los **GLOBULOS BLANCOS** lleguen al punto de equilibrio. El número máximo de **CELULAS EXTRAÑAS** corresponde al punto de inflexión en la curva de los **GLOBULOS BLANCOS**.

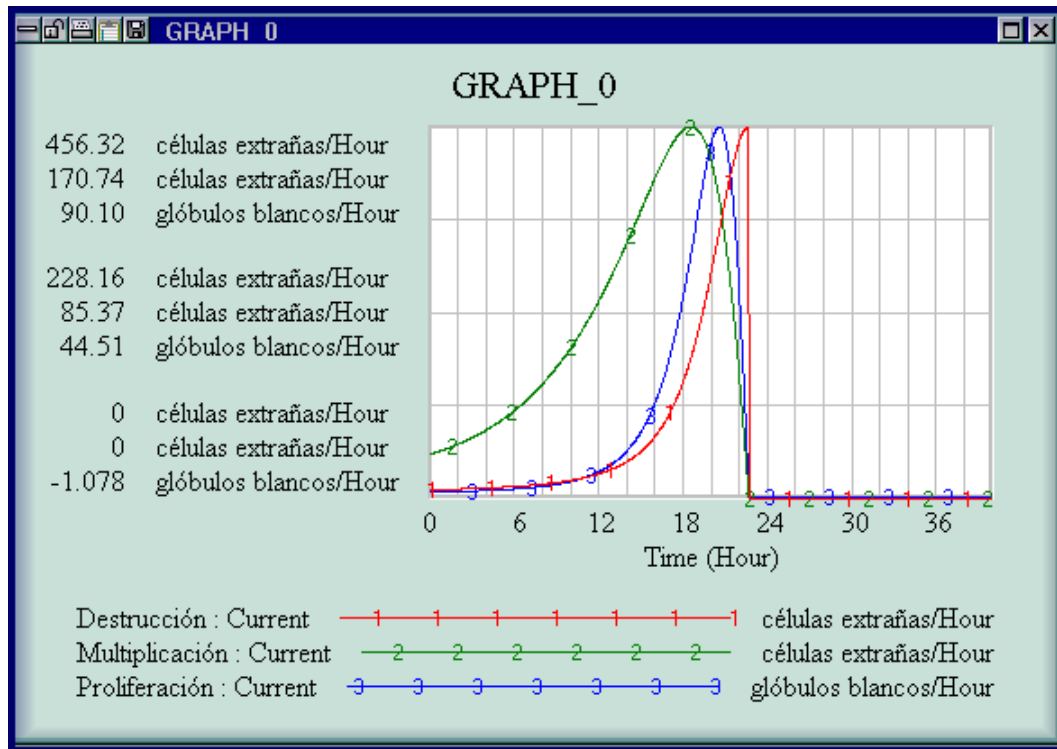


Figura 8.8

En la Figura 8.8, se han representado conjuntamente los tres flujos **Multiplicación**, **Proliferación** y **Destrucción**. Son curvas no "suaves", ya que por ejemplo la **Destrucción** de las células extrañas depende solo de forma indirecta del número de **CELULAS EXTRAÑAS** que aún permanecen. La **Destrucción** no tiene un crecimiento exponencial suave, se está continuamente destruyendo hasta que no quedan **CELULAS EXTRAÑAS**.

La respuesta del sistema inmunológico después de una invasión de **CELULAS EXTRAÑAS** es un ejemplo de estado de equilibrio. Si células invasoras del mismo tipo volvieran a atacar, las células que quedan del tipo "memoria", las destruirían inmediatamente. Aunque muchos de los glóbulos blancos mueren, células del tipo T permanecen latentes en la sangre (en este principio se basan las vacunas).

La repuesta del sistema inmunológico tiene un estado de equilibrio inestable que corresponde al tiempo $t = 0$. Una vez que entran unas pocas células extrañas el sistema se activa y sucede una respuesta masiva inmunológica.

Las ecuaciones que definen el modelo son las siguientes:

fuerza de la respuesta inmunologica = 1/1000; *Unidades : Dmnl*
 Proliferacion = fuerza de proliferacion * GLOBULOSBLANCOS/tiempo para
 proliferar los globulos blancos; *Unidades : globulos blancos/Hour*
 fuerza de proliferacion = antigenos * fuerza de la respuesta
 inmunologica;
Unidades : Dmnl
 antigenos = CELULAS EXTRANAS * antigenos por celula extrana;
Unidades : antigenos
 antigenos por celulas extrana = 2
Unidades : antigenos/celulas extranas
 CELULAS EXTRANAS = INTEG(Multiplicacion - Destruccion, 100)
Unidades : celulas extranas
 Destruccion = IF THEN ELSE (CELULAS EXTRANAS < 0, 0, GLOBULOS BLANCOS/
 tiempo para destruir una celula extrana
Unidades : celulas extranas/Hour
 GLOBULO BLANCOS = INTEG (Proliferacion, 10)
Unidades : globulos blancos
 Multiplicacion = IF THEN ELSE (CELULAS EXTRANA < 0, 0, CELULAS EXTRANA/
 tiempo para multiplicar una celula extrana
Unidades : celulas extranas/Hour
 tiempo para destruir una celula extrana = 1
*Unidades : Hour * globulos blancos / celulas extrana*
 tiempo para multiplicar una celula extrana = 5
Unidades : Hour
 tiempo para proliferar los globulos blancos = 5
Unidades : Hour

8.3.2 Un sistema inmunológico infectado con VIH

El efecto del VIH en el sistema inmunológico humano puede ser modelado cambiando la constante **fuerza de la respuesta inmunológica** de nuestro modelo. EL VIH lesiona al sistema inmunológico sabotando el material genético de las células T. En un cuerpo sano, las células T circulan y reconocen, por ejemplo, 1 de cada 1000 antígenos presentes en cada mililitro de sangre. Cuando el sistema esta dañado, este nivel descende. Con pocas células T patrullando, los antígenos no se detectan fácilmente. Las células extrañas pueden multiplicarse antes de que responda el sistema inmunológico.

Supongamos que la constante fuerza de la respuesta inmunológica sea 1/10000.

Veamos lo que ocurre simulando el modelo. La Figura 8.9, nos muestra el crecimiento de los **GLOBULOS BLANCOS** y las **CELULAS EXTRAÑAS** en un individuo con VIH positivo. Un sistema inmunológico destruye a las células invasoras en 24 horas aproximadamente. El cuerpo es capaz de soportar 900 **CELULAS EXTRAÑAS** por mililitro de sangre. Cuando el número de células T se divide por un factor de 10, las mismas 100 **CELULAS EXTRAÑAS** se multiplican en un ejército de 25.000 y a los **GLOBULOS BLANCOS** le lleva ahora 36 horas para destruirlas.

El VIH se replica muy rápidamente. Fluye por la sangre hasta llevar al sistema inmunológico a un punto donde el cuerpo sucumbe ante cualquier pequeño ataque exterior. Es en este momento cuando al paciente se le diagnostica como que tiene SIDA. Si la constante fuerza de la respuesta inmunológica es $1/1500$ o $1/2000$, el cuerpo todavía es capaz de soportar a las invasiones. Sin embargo, si la constante fuerza de la respuesta inmunológica es cada vez más y más pequeña, los efectos llegan a ser desastrosos. El cuerpo solo puede soportar la presencia de un número finito de **CELULAS EXTRAÑAS** antes de sucumbir.

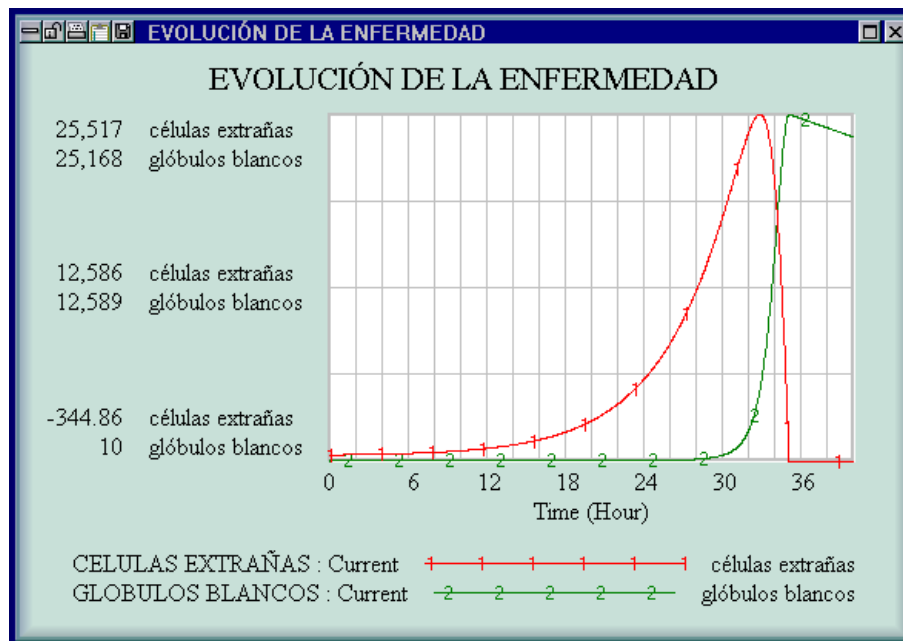


Figura 8.9

8.4 El modelo de Lotka-Volterra

El modelo presa-depredador lo hemos estudiado teóricamente y lo hemos resuelto numéricamente en la Práctica 5. El objetivo de esta sección es el de construir y

simular el mismo modelo a través del programa *VensimPLE*[®].

Sabemos que existe una competición constante por la supervivencia entre las diferentes especies animales que habitan un mismo entorno, un tipo de animales (depredadores) sobreviven alimentándose de otros (presas). El modelo con ecuación diferencial más simple recibe el nombre de sus creadores: Lotka - Volterra (1926). Representemos por $x(t)$ al número de presas en el tiempo t y $y(t)$ al número de depredadores. Si no existen depredadores, las presas crecerán de acuerdo con la ley malthusiana $x'(t) = ax(t)$. Si suponemos que el número de muertes de presas por unidad de tiempo es proporcional al número de contactos depredador - presa $bx(t)y(t)$ para una constante positiva b . Por tanto,

$$x'(t) = \frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t)y(t).$$

Por otro lado, en el tiempo t , los depredadores estarán muriendo a una razón de $cy(t)$, para alguna constante positiva c . Podemos suponer que al mismo tiempo los depredadores están prosperando a una razón $ex(t)y(t)$.

$$y'(t) = \frac{dy(t)}{dt} = -cy(t) + ex(t)y(t).$$

En consecuencia, el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} x'(t) = \frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t)y(t) \\ y'(t) = \frac{dy(t)}{dt} = -cy(t) + ex(t)y(t) \end{cases} \quad (8.2)$$

describe la interacción entre presas y depredadores. El modelo es bastante exacto cuando las especies viven en ecosistemas aislados.

El modelo que construiremos y simularemos será el (5.6), estudiado en la Práctica 5.

$$\begin{cases} x'(t) = 0.4x(t) - 0.018x(t)y(t) & ; \quad x(0) = 30 \\ y'(t) = -0.8y(t) + 0.023x(t)y(t) & ; \quad y(0) = 4 \end{cases}$$

Empezamos construyendo el diagrama causal que aparece en la Figura 8.10.



Figura 8.10

Si simulamos el modelo obtenemos la gráfica de la Figura 8.11, que nos da la evolución de las presas y los depredadores a lo largo del tiempo.

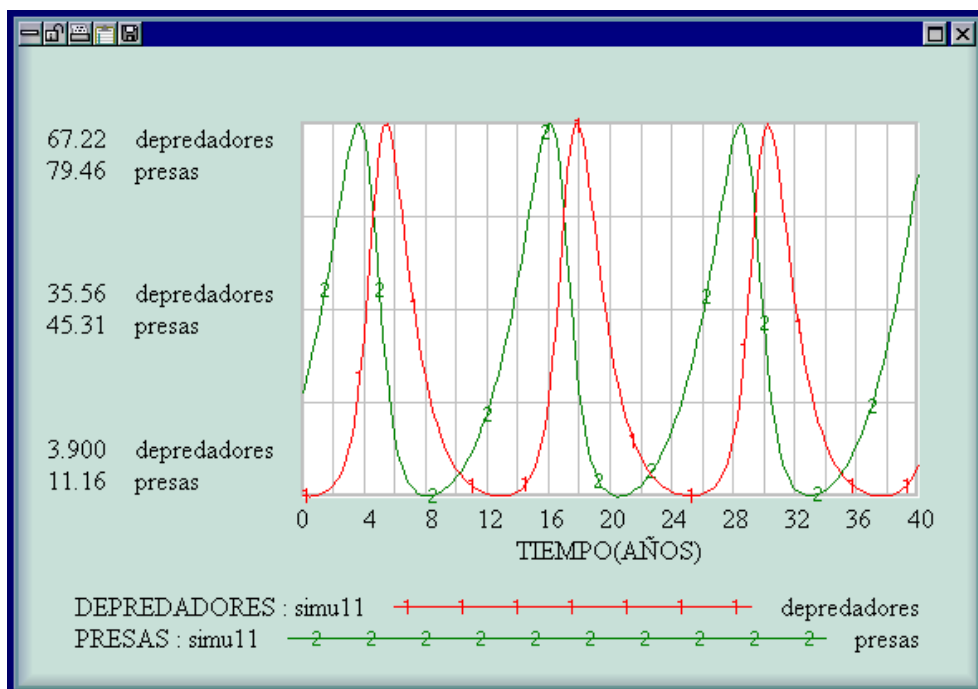


Figura 8.11

Ambas poblaciones en nuestro modelo oscilan con un período aproximado de 12 años. El período en ambas debe ser el mismo, ya que el comportamiento de las presas depende directamente del de los depredadores y viceversa.

Las ecuaciones del modelo son las siguientes:

$$\text{DEPREDADORES}(t) = \text{DEPREDADORES}(t - dt) + (\text{tasa nacimientos depredadores} - \text{tasa muertes depredadores})$$

$$\text{Valor inicial} = 4$$

$$\text{Unidades : depredadores}$$

$$\text{tasa nacimientos depredadores} = \text{DEPREDADORES} * \text{fraccion nacimientos depredadores}$$

$$\text{Unidades : depredadores/year}$$

$$\text{tasa muertes depredadores} = \text{DEPREDADORES} * \text{fraccion muertes depredadores}$$

$$\text{Unidades : depredadores/year}$$

$$\text{PRESAS}(t) = \text{PRESAS}(t - dt) + (\text{tasa nacimientos presas} - \text{tasa muertes presas})$$

$$\text{Valor inicial} = 30$$

$$\text{Unidades : presas}$$

$$\text{tasa nacimientos presas} = \text{PRESAS} * \text{fraccion nacimientos presas}$$

$$\text{Unidades : presas/year}$$

$$\text{tasa muertes presas} = \text{fraccion muertes presas} * \text{PRESAS}$$

$$\text{Unidades : presas/year}$$

$$\text{fraccion nacimientos presas} = 0.4$$

$$\text{Unidades} = 1/\text{year}$$

$$\text{fraccion muertes presas} = \text{DEPREDADORES} * \text{presa matada por depredador}$$

$$\text{Unidades : } 1/\text{year}$$

$$\text{presa capturada por depredador} = 0.018$$

$$\text{Unidades : } 1/(\text{year} * \text{depredadores})$$

$$\text{fraccion muertes depredadores} = 0.8$$

$$\text{Unidades : } 1/\text{year}$$

$$\text{fraccion nacimientos depredadores} = \text{depredador nacido por presa} * \text{PRESAS}$$

$$\text{Unidades : } 1/\text{year}$$

$$\text{depredador nacido por presa} = 0.005$$

$$\text{Unidades} = 1/(\text{year} * \text{presas})$$

La simulación por ordenador permite visualizar distintos comportamientos y propiedades del modelo.

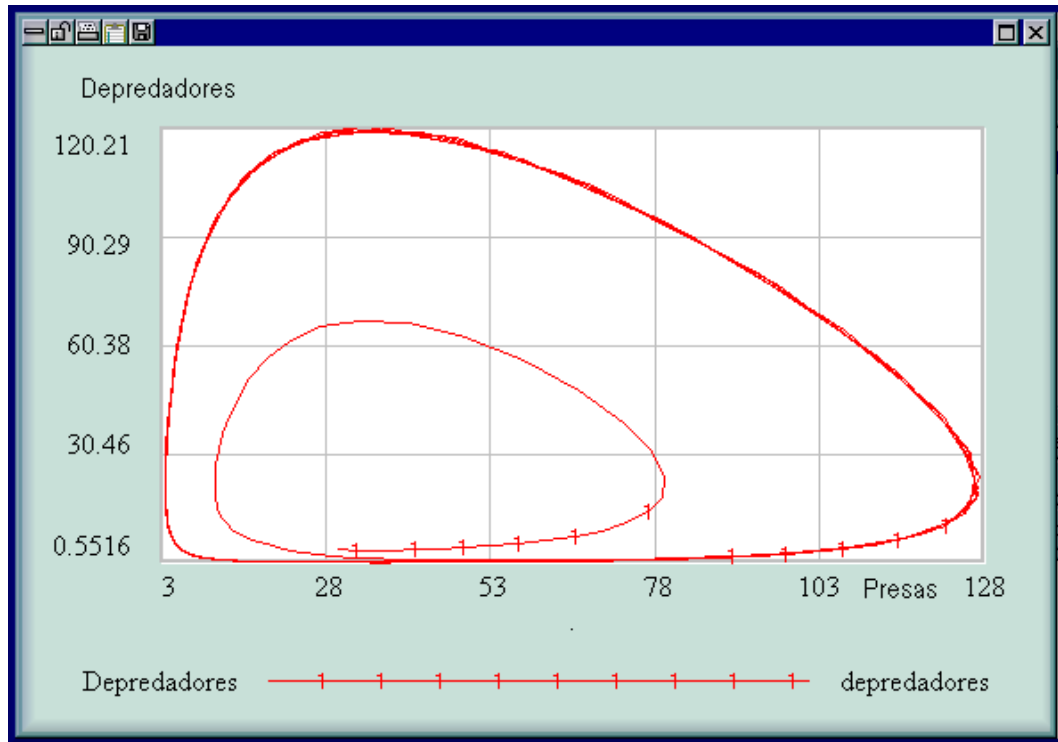


Figura 8.12

Por ejemplo, si deseamos poner de manifiesto el **principio de Volterra**, esto es, que el uso de insecticidas en realidad incrementa la población de aquellos insectos que son mantenidos bajo control, por otros insectos depredadores. Usamos la siguiente instrucción para eliminar un porcentaje de depredadores durante un período de tiempo:

```
tasa muertes depredadores = IF THEN ELSE
(Time < 15 : AND : Time > 11, DEPREDADORES * fraccion muertes depreda-
dores + DEPREDADORES * 0.1, DEPREDADORES * fraccion muertes depredadores)
Unidades : depredadores/year
```

El resultado es que en un momento decrece la población de depredadores seguido de un incremento de la población de presas. Rociar los cultivos con insecticidas puede tener consecuencias indeseables. En un primer momento, fumigar tiene el efecto de disminuir la población de insectos y aumentar el rendimiento del campo. Un poco tiempo después, la población de insectos será mayor que nunca.

NOTAS COMPLEMENTARIAS