

Problema 1 *Un modelo para el plomo en mamíferos*

Nuestros riñones proporcionan un mecanismo para librar al cuerpo de sustancias solubles en agua. Son muy selectivos: pueden mantener una composición química constante en nuestros cuerpos mediante la eliminación de materiales en exceso y la retención de ciertos materiales en cantidades limitadas.

Por lo tanto, debemos esperar correctamente que los riñones ayuden a excretar el plomo. El problema es que gran parte del plomo queda secuestrado en el hueso y, por lo tanto, no se solubiliza en la sangre donde los riñones pueden llegar a él. Sin embargo, si el plomo es absorbido se va a eliminar del cuerpo y la excreción renal será la principal vía de salida.

Cuando comemos proteínas, por ejemplo, carne de vaca, el proceso de digestión divide a las proteínas en componentes más pequeños llamados aminoácidos. En nuestro cuerpo los aminoácidos tienen dos destinos: primero, se incorporan en nuestras proteínas. Segundo, los aminoácidos se rompen aún más para extraer energía, y este segundo nos interesa investigar.

Ahora, a menos que se use en la síntesis de otros compuestos nitrogenados en nuestro cuerpo, el grupo amino ($-NH_2$) de los aminoácidos ingeridos debe eliminarse de nuestro cuerpo como residuo. El problema es que el grupo amino forma rápidamente amoníaco (NH_3), que es tóxico. Los animales acuáticos pueden deshacerse del amoníaco liberándolo directamente en el agua circundante, en la que el amoníaco es altamente soluble, en cambio muchos animales terrestres, incluidos los humanos, convierten el amoníaco en urea (H_2NCOH_2), que es moderadamente soluble en agua y mucho menos tóxico que el amoníaco.¹ La urea es fácilmente removida de nuestros cuerpos por los riñones mediante la orina.

El plomo se absorbe en los huesos unas 100 veces más rápido de lo que se libera. Por lo tanto, un enfoque terapéutico importante para el envenenamiento por plomo es tratar de evitar que el plomo sea secuestrado en el hueso, del cual se liberará lentamente de nuevo en la sangre durante décadas. El truco es hacer que el plomo sea muy soluble poco después de la exposición para que los riñones lo puedan excretar de manera eficiente. Existe una clase de compuestos químicos, llamados quelatos metálicos, que reaccionan rápidamente con el plomo y muchos otros metales para formar compuestos muy solubles que los riñones pueden excretar. La penicilamina, por ejemplo, se puede administrar por vía oral, y el compuesto que forma con plomo, la penicilamina-plomo, es altamente soluble en agua.

Se ha demostrado que el plomo tiene un efecto patológico directo sobre la función renal. La exposición aguda en niños conduce a un mal funcionamiento del proceso de reabsorción, lo que resulta en una alta concentración de glucosa y otros compuestos deseables en la orina. La exposición crónica al plomo eventualmente resulta en insuficiencia renal general.

Mientras que el plomo interactúa de manera diferente con los diversos tejidos del cuerpo, como primera aproximación, solo necesitamos distinguir tres tipos de tejido: hueso, sangre y el resto del tejido blando del cuerpo. El hueso tiende a tomar el plomo lentamente, pero lo retiene durante largos períodos de tiempo, en contraste con los tejidos blandos, distintos de la sangre, en los que el recambio de plomo es mucho más rápido. La sangre es el agente de transporte del

¹La urea es convertida algunas veces también, bajo altas concentraciones, en ácido úrico y este no es soluble en agua.

metal. La disposición del plomo en el cuerpo puede seguirse como un sistema de tres compartimientos (tres cajas) al rastrear su movimiento dentro y fuera de estos tres tipos de tejidos, para cumplir el objetivo vamos a analizar el modelo propuesto por Rabinowitz, Wetherill y Kopple.

Para comenzar con el modelo, el compartimento 1 es la totalidad de la sangre del paciente, el compartimento 2 es el tejido blando y el compartimento 3 es su sistema óseo. También debemos tratar el medio ambiente como otro compartimento para tener en cuenta la ingesta y eliminación de plomo; Lo designamos como compartimento 0. Sea entonces x_i , $i = 1, 2, 3$, la cantidad de plomo en el compartimento i y sea a_{ij} , $i = 0, 1, 2, 3$, $j = 1, 2, 3$, la tasa de movimiento de plomo al compartimento i del compartimento j . El producto $a_{ij}x_j$ es la velocidad a la que aumenta la cantidad de plomo en el compartimento i debido al plomo en el compartimento j . Notemos así que no hay razón (en términos biológicos) para que a_{ij} sea igual a a_{ji} ya que la tasa de movimiento de plomo de la sangre al hueso es totalmente distinta que la de hueso a sangre.

Debido a que no realizaremos un seguimiento de la cantidad de plomo en el ambiente, este es un modelo de compartimento abierto. En cambio, contabilizamos la ingesta ambiental al incluir un término separado, $I_L(t)$, aplicado al compartimento 1, la sangre. Por razones biológicas algunas de las tasas son cero; a saber, $a_{03} = a_{23} = a_{32} = 0$, lo que significa que no hay eliminación directa al medio ambiente del hueso y no hay intercambio directo entre el hueso y el tejido blando. Además, todas las tasas a_{i0} son 0, ya que no hay un término de x_0 . Finalmente, no se necesitan términos de la forma a_{ii} , ya que un compartimento es nuestra unidad de resolución más fina.

Ya con todo lo anterior podemos presentar el modelo que deriva del simple hecho de que la tasa de cambio de plomo en un compartimento es igual a la diferencia entre la tasa de entrada de plomo y la tasa de abandono:

$$\begin{aligned}x'_1 &= -(a_{01} + a_{21} + a_{31})x_1 + a_{12}x_2 + a_{13}x_3 + I_L(t) \\x'_2 &= a_{21}x_1 - (a_{02} + a_{12})x_2 \\x'_3 &= a_{31}x_1 - a_{13}x_3\end{aligned}\tag{1}$$

Realiza lo siguiente:

1. Demuestra que el sistema 1 puede ser escrito de la siguiente forma:

$$\mathbf{X}' = \mathbf{A}\mathbf{X} + \mathbf{f}\tag{2}$$

Donde A es una matriz de 3×3 , \mathbf{X} es el vector de las x_i y \mathbf{f} es el vector:

$$\mathbf{f} = \begin{bmatrix} I_L(t) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}\tag{3}$$

2. Demuestra que la solución de 2 se puede escribir como:

$$\mathbf{X} = e^{At}\mathbf{X}_0 + e^{At} \int_0^t e^{-As}\mathbf{f}(s)ds\tag{4}$$

Hint: El sistema está bien escrito si hay dos elementos de A que son cero y ninguno es la diagonal.

3. Supongamos que $I_L(t)$ es constante (lo cual es un tanto válido) demuestra que, bajo esta condición, se tiene que:

$$e^{At} \int_0^t e^{-As} \mathbf{f} ds = -[I - e^{At}] A^{-1} \mathbf{f} \quad (5)$$

Hint: $\int_0^t e^{-as} ds = -a^{-1} e^{-at}$

4. Usando lo anterior deriva que:

$$\mathbf{X} = e^{At} [\mathbf{X}_0 + A^{-1} \mathbf{f}] - A^{-1} \mathbf{f} \quad (6)$$

y obten la solución explícita del sistema (Hint: para calcular e^{At} recuerda que debes calcular primer los eigenvalores y después los eigenvectores, también recuerda que $e^{At} = Pe^{Jt}P^{-1}$ donde $J = P^{-1}AP$) .e. la forma normal de Jordan dado A , i

5. Determina los puntos de equilibrio del sistema y clasifica su estabilidad
6. Realiza el retrato fase del sistema asumiendo que $a_{ij} \geq 0$ al igual que $I_L(t)$.
7. ¿Cuál es el comportamiento de $\mathbf{X}(t)$ como $t \rightarrow \infty$?
8. Rabinowitz, Wetherill y Kopple estudiaron la ingesta de plomo y la excreción de un voluntario sano que vive en un área de fuerte smog, los coeficientes que se obtienen son: Los valores están en micro-gramos

coeficiente	a_{01}	a_{12}	a_{13}	a_{21}	a_{02}	a_{31}	I_L
valor	0.0211	0.0124	0.000035	0.0111	0.0162	0.0039	49.3

por día. Usando los valores anteriores realiza las gráficas con distintas condiciones iniciales (en una vecindad de $X_0 = (0, 0, 0)^T$) por un período de 356 días. Investiga cuáles son las concentraciones máximas de plomo en los distintos compartimentos ¿Con las condiciones iniciales cerca de $X_0 = \vec{0}$ se presenta falla renal? Realiza un gráfico más de las soluciones u período de 365 días pero con condiciones iniciales muy cerca de las concentraciones letales ¿Aún puede eliminar el plomo el cuerpo?

Problema 2 En la clase de ecuaciones tipo Lotka-Volterra la existencia de un punto interior de equilibrio² implica estabilidad para modelos de cadenas tróficas. Esto no es una realidad para los modelos de especies compitiendo: en estos modelos la competencia puede llevar a la extinción de alguna especie, aún cuando haya un punto interior de equilibrio.

²Esto significa que exista un punto en el espacio fase que esté fuera de los ejes coordenados y no sea el cero