Entendiendo algunas propiedades de los sistemas a través del modelo Lotka-Volterra

Grupo de Investigación en Bioinformática y Biología de Sistemas
Instituto de Genética
Universidad Nacional de Colombia

Elaborado por: Andrés Pinzón (ampinzonv@unal.edu.co)

Última revisión: Septiembre 16 de 2025

Este taller busca afianzar algunos de los conceptos más relevantes en biología de sistemas y del modelado en general, a través del modelo de Lotka-Volterra creado en el taller anterior. Estos conceptos son:

1. Sanity check.
2. Equilibrio y diagramas de fase.
3. Sensibilidad y Robustez.

Conceptos básicos:

Las ecuaciones que definen al modelo son las siguientes:

$$\dot{X} = \alpha X - \beta XY, \qquad \dot{Y} = \delta XY - \gamma Y$$

Especie (Species): una "cantidad" que puede cambiar con el tiempo (aquí, Presa X y Depredador Y).

Parámetro (Parameter): un número que fija una "tasa" (velocidad relativa de procesos), p. ej. **α, β, γ, δ**.

Reacción: conecta especies y **tiene una ley cinética** (la fórmula de su velocidad).

Source / Sink: entrada o salida del sistema (círculo). Source "introduce" algo al sistema; Sink "**saca"** del sistema.

Modifier: indica que una especie **influye en la velocidad** de la reacción, pero **no se consume** en ella. El modifier **solo tiene efecto** si lo incluyes en la **fórmula**.

Simulación (Time course): evolución de X(t) e Y(t) con el tiempo.

Overlay: superponer varias curvas para comparar (como se hace por ejemplo en el escaneo de parámetros).

SANITY CHECK (¿Mi modelo hace lo obvio?)

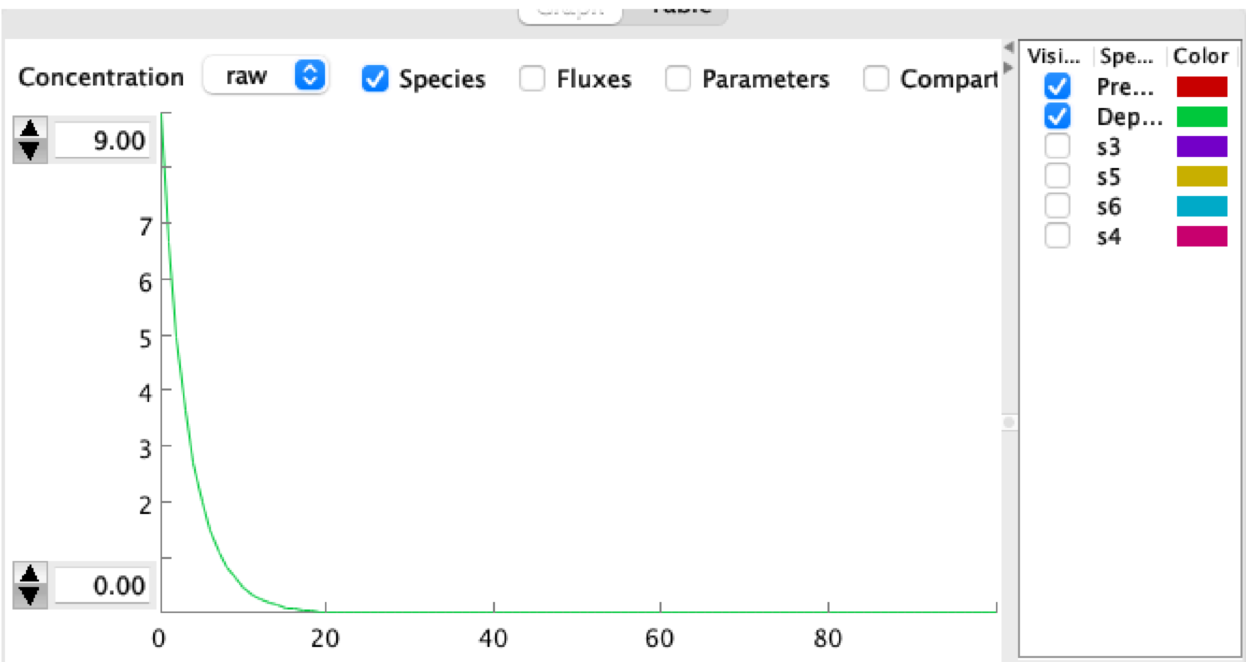
La idea detrás de un "Sanity Check" es evaluar si el modelo realiza de manera correcta una o un conjunto de tareas mínimas. Si falla en algo simple, no confíes en el resto de resultados. Para esto haz lo siguiente:

- Caso A: poner **$Y_0=0$** (Depredador inicia en cero).
- Caso B: poner **$X_0=0$** (Presa inicia en cero).

Es el "control" del modelo

Corre la simulación y examina la trayectoria.

Por ejemplo, para el caso B se debería ver algo similar a esto:



En este caso el modelo respeta la lógica básica: sin depredadores no nacen depredadores; sin presas no hay predación.

EQUILIBRIO Y DIAGRAMAS DE FASE

En biología de sistemas, el equilibrio se refiere a un *estado dinámico* en el cual las concentraciones de las moléculas, poblaciones de organismos o niveles de actividad de los componentes de un sistema biológico **permanecen constantes** a lo largo del tiempo, a pesar de los procesos de producción, consumo e interacción que ocurren internamente.

Este estado **no implica ausencia de actividad**, sino un balance dinámico: las tasas de entrada y salida (o de producción y degradación) se compensan entre sí, de modo que el sistema no presenta cambios netos observables.

En términos matemáticos, un equilibrio se alcanza cuando las derivadas que describen la evolución temporal de las variables del sistema son iguales a cero. En términos biológicos, el equilibrio puede representar desde el mantenimiento de una concentración estable de metabolitos en una red metabólica, hasta la coexistencia estable de especies en un ecosistema.

Entendiendo el equilibrio en Lotka-Volterra

Básicamente este equilibrio significa que con el paso del tiempo no debería haber ningún cambio ni en la presa (X) ni en el depredador (Y), es decir que el valor de su cambio en el tiempo será igual a "cero". Lo cual podemos expresar de la siguiente manera:

$$\frac{dx}{dt} = 0, \qquad \frac{dy}{dt} = 0.$$

Es decir que dadas las ecuaciones que definen el comportamiento del sistema, las cuales hemos estudiado anteriormente:

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy, \\ \dfrac{dy}{dt} = \delta xy - \gamma y, \end{cases} \qquad \alpha, \beta, \gamma, \delta > 0, \; x, y \geq 0.$$

De esta manera para el caso de la presa (X), obtenemos la expresión que define su estado de equilibrio de la siguiente manera:

1. Primero igualamos la ecuación a “cero”, pues el cambio de la población de presas debe ser igual a “cero”.

$$\alpha x - \beta xy = 0.$$

2. Después Factorizamos la ecuación:

$$x(\alpha - \beta y) = 0.$$

3. Aplicamos la regla del producto nulo:

$$x = 0, \quad \text{o bien } \alpha - \beta y = 0.$$

4. Resolvemos la ecuación de acuerdo a la regla:

$$\alpha - \beta y = 0 \;\Rightarrow\; \beta y = \alpha \;\Rightarrow\; y = \frac{\alpha}{\beta}.$$

REGLA DEL PRODUCTO NULO

Recuerda que en matemáticas, si tienes un producto de dos factores que da **cero**:

$$A \cdot B = 0,$$

entonces necesariamente se cumple que:

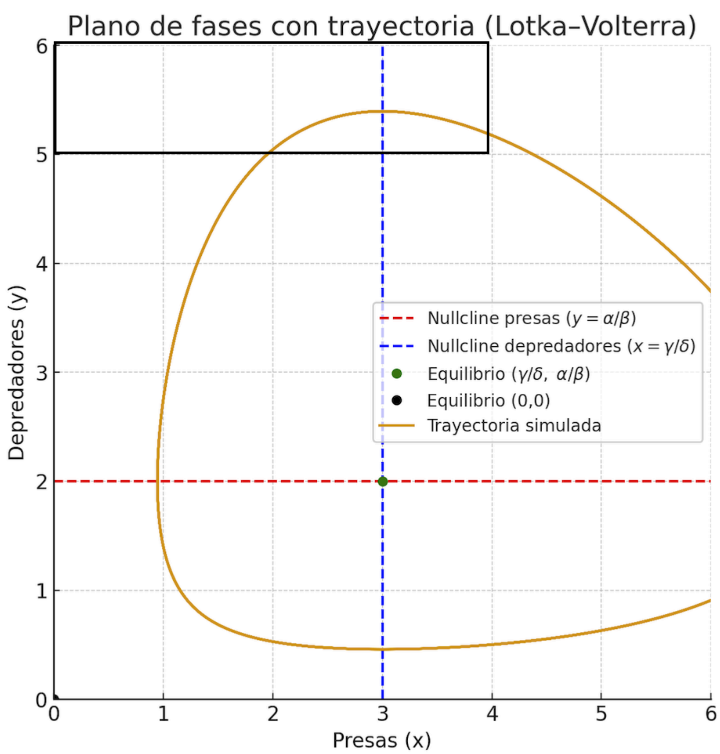
$$A = 0 \quad \text{o} \quad B = 0.$$

No existe otra posibilidad, porque para que un producto sea cero, al menos uno de los factores debe ser igual a cero.

A continuación realiza el mismo procedimiento para el caso del depredador (Y). Qué expresión define su estado de equilibrio?

> Es importante notar que estos valores de X y Y corresponden al estado de equilibrio del sistema **que es diferente a la muerte total** (X=0 y Y=0), es decir en el estado de equilibrio las dos especies coexisten, lo que es distinta a que ninguna de las dos existan.

¿Cómo se usan estos valores de X y Y en nuestro análisis?



El punto donde los valores de *X* y *Y* (que se denominan nullclines) se intersectan deben corresponder al punto de equilibrio de nuestro sistema, de acuerdo a como se ve en la imagen de ejemplo a la izquierda.

Para corroborar esto realice un análisis de Planos de fase (recuerde que lo puede hacer en celldesigner en la sección de simulación escogiendo la opción de "Show scatter plot"). Después identifique los puntos de intersección de *X* y *Y* de acuerdo a las ecuaciones de equilibrio. Reporte dichos valores y corrobore que caen en un lugar "factible" del plano de fase.

Para llevar a cabo esto utilice los valores de parámetros y cantidades que hemos usado hasta ahora: *X*=40; *Y*=9:

id	name	value
alpha	alpha	0.1
beta	beta	0.02
gamma	gamma	0.3
delta	delta	0.01

A continuación realice una comparación del comportamiento del plano de fase y las trayectorias usando los valores de *X* y *Y* que obtuvo para el estado de equilibrio así como los valores de *X*=40 y *Y*=9.

¿Cómo crear las visualizaciones?
Para una mejor visualización puede copiar los valores de las especies X y Y de la pestaña “Table” que están en la ventana de simulación y pegarlos para ser graficados en una hoja de cálculo.

Otra opción es comparar las gráficas que genera celldesigner de manera independiente (más “artesanal” pero funciona).

SENSIBILIDAD Y ROBUSTEZ

En biología de sistemas, los modelos matemáticos permiten explorar cómo los componentes de una red biológica **responden ante cambios en sus parámetros o condiciones iniciales**. Dos conceptos centrales para evaluar estas respuestas son la sensibilidad y la robustez.

Sensibilidad

La sensibilidad se refiere al grado en que un sistema responde a pequeñas variaciones en sus parámetros o condiciones iniciales. Es decir que mide ***qué tan dependiente*** es el comportamiento del sistema (por ejemplo, la concentración de una proteína o la dinámica de una población) frente a cambios en parámetros como tasas de reacción, afinidades o constantes de degradación.
De esta manera si por ejemplo una pequeña variación en la tasa de degradación de un metabolito cambia de forma drástica el comportamiento de la red, decimos que el sistema es altamente sensible a ese parámetro.

Analizar la sensibilidad es útil para **entender cómo cambia el sistema frente a variaciones (estabilidad)** e identificar los parámetros más importantes del modelo, guiar experimentos y priorizar qué valores deben ser medidos con mayor precisión.

Robustez

La robustez describe la capacidad de un sistema para mantener su comportamiento funcional a pesar de perturbaciones internas o externas.

Decimos que un sistema robusto es estable frente a variaciones en parámetros, mutaciones genéticas, cambios ambientales o ruido estocástico.
Por ejemplo, las redes de regulación génica que controlan el ciclo celular son robustas porque logran mantener la secuencia ordenada de fases incluso cuando hay variaciones en niveles de nutrientes o pequeñas mutaciones.

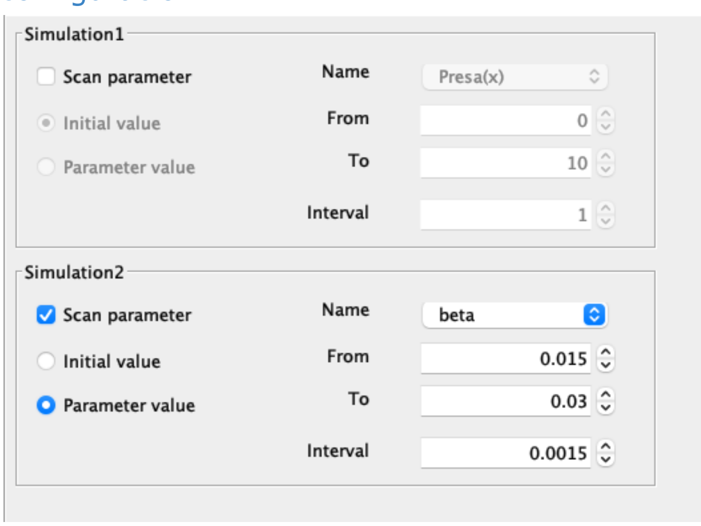
La robustez es una propiedad esencial de los sistemas biológicos, pues les permite sobrevivir y funcionar en ambientes cambiantes.

> Analizar la robustez es útil para **entender qué tanto resiste el sistema esos cambios sin perder su función (Adaptación)** e identificar los parámetros más importantes del modelo que permiten sobrevivir y funcionar en ambientes cambiantes.

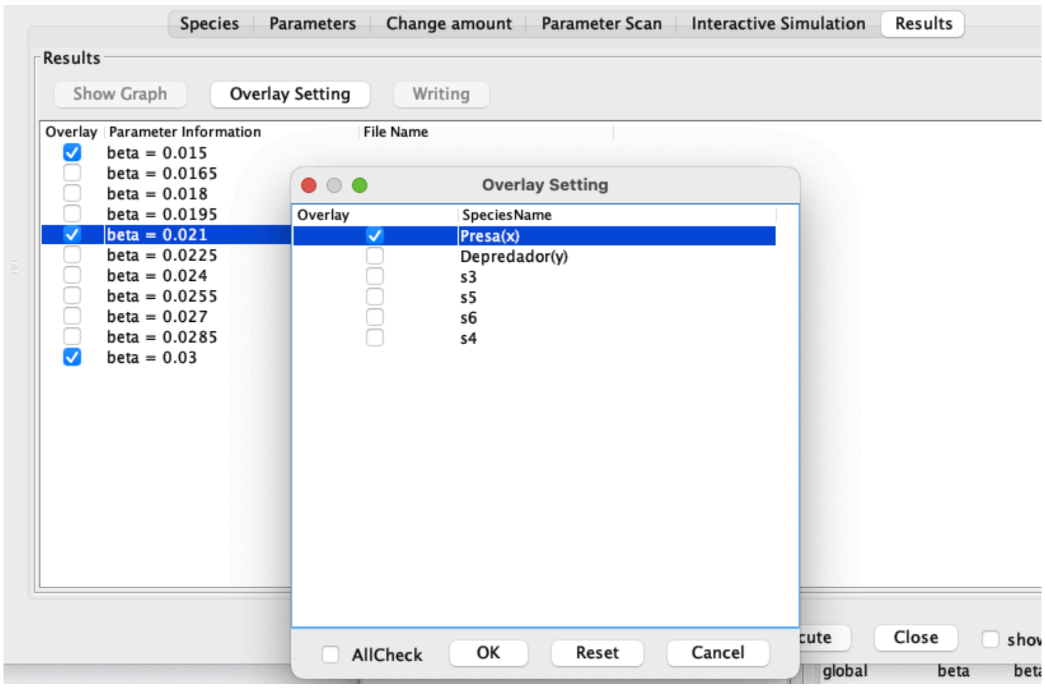
Con el fin de evaluar la sensibilidad y robustez de nuestro sistema realiza un análisis de "Parameter Swapping (escaneo de parámetros)" usando los siguientes barridos (Use los valores de X=40; Y=9):

Beta: {0.015, 0.02, 0.025, 0.03}
Gamma: {0.2, 0.25, 0.3, 0.35}
Delta: {0.005, 0.01, 0.015, 0.02}

Por ejemplo para beta el escaneo de parámetros debería tener la siguiente configuración:



Posteriormente realice el "overlay" del barrido usando esta configuración:



Después de analizar las trayectorias, ¿Cuál es el comportamiento de las presas frente al cambio en Beta?

Realice un análisis similar para los otros parámetros que observa en cada uno de los tres escaneos?
Al menos cualitativamente considera usted que el sistema es robusto? Si/No, justifique su respuesta.