

Modelización de Sistemas Biológicos

Parte I

Modelización por Analogías

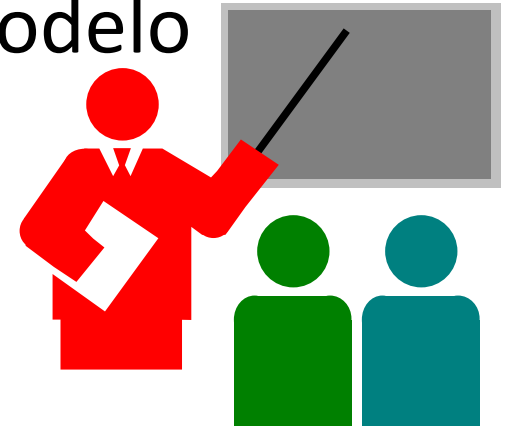
FIUNER



Organización

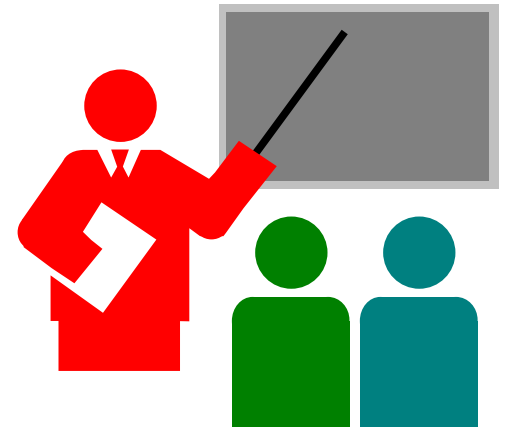
- Parte I

- Introducción: concepto de modelo
- Etapas de la modelización
- Modelos Poblacionales
- Modelos Compartimentales
- Modelos de Epidemiología
- Modelos por Analogías
- Modelización por Autómatas



Organización

- Modelos por Analogías
- El modelo de Hodgkin y Huxley
- El enfoque estocástico del Modelo de H&H

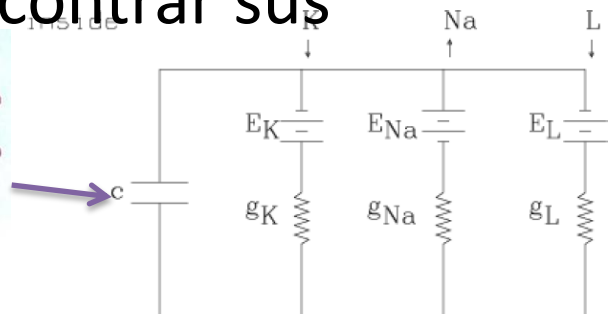
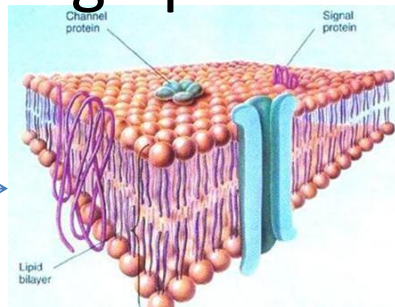


Repaso: Cuando usar una determinada estrategia de modelización

Analogías

- Es factible discernir claramente la existencia de **elementos físicos concentrados** que disipan energía y/o que almacenan energía (cinética o potencial).
- Existe un **esquema físico** sencillo del sistema a modelizar
- Es factible y provechoso **extrapolar** la naturaleza del sistema a un sistema análogo para encontrar sus ecuaciones matem.

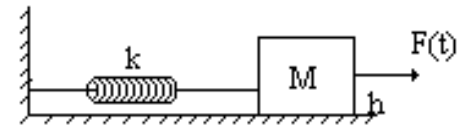
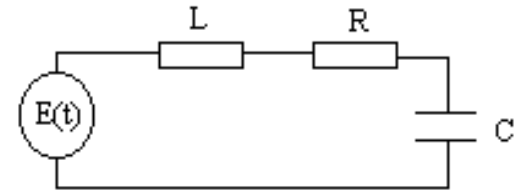
Modelo físico mecanístico →



$$P_C = g_C R T (E_m - E_C) (\exp(Z E_m F / (R T)) - 1) / (((C_{out} - C_{in} \exp(Z E_m F / (R T))) / Z) / (F^2 E_m)),$$

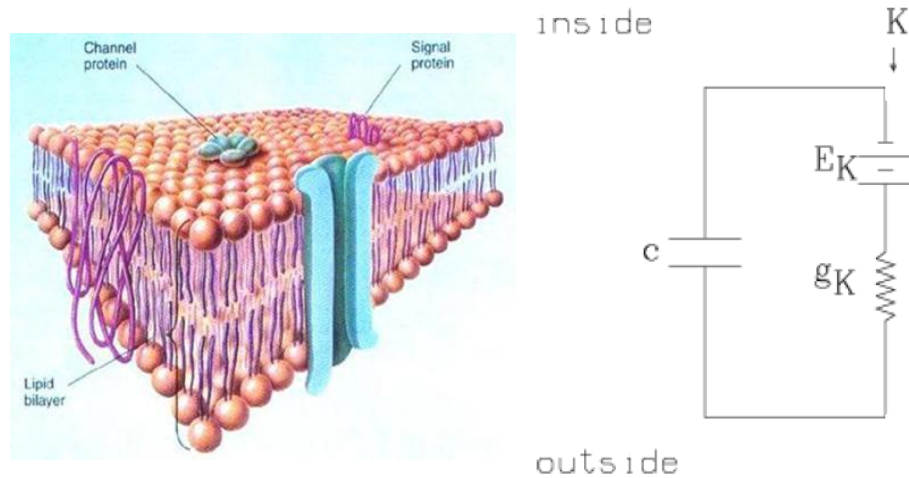
Modelización por analogías

- En la naturaleza se pueden encontrar sistemas de **distintos tipos con dinámicas similares**



- Generalmente el **conocimiento** del modelador **en un campo** o domino puede ayudarlo en la construcción de un modelo para un campo análogo

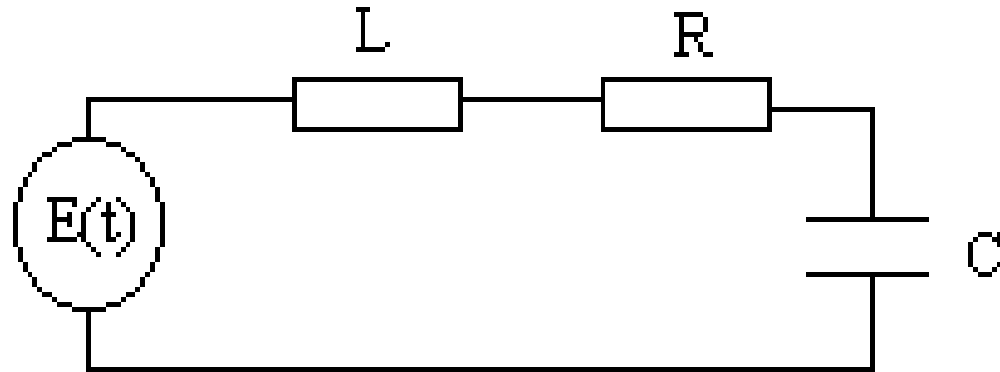
Dinámicas similares



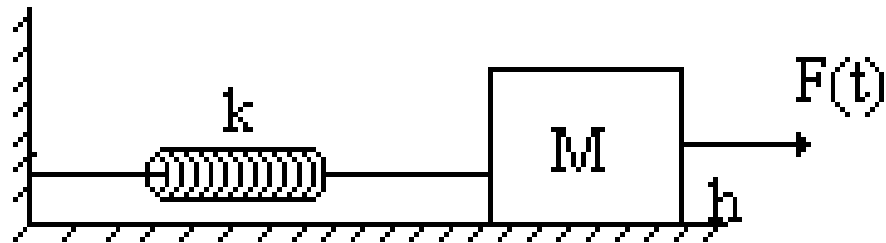
$$j \cdot r_F + \frac{1}{C_m} \cdot \int j_k \cdot dt = \Delta C$$

$$i \cdot \frac{1}{g_k} + \frac{1}{C} \cdot \int i \cdot dt = E_k(t)$$

Dinámicas similares



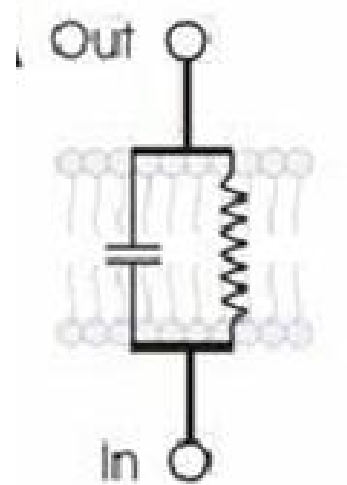
$$\frac{di}{dt}.L + i.R + \frac{1}{C}.\int i.dt = E(t)$$



$$\frac{dv}{dt}.M + v.h + k.\int v.dt = F(t)$$

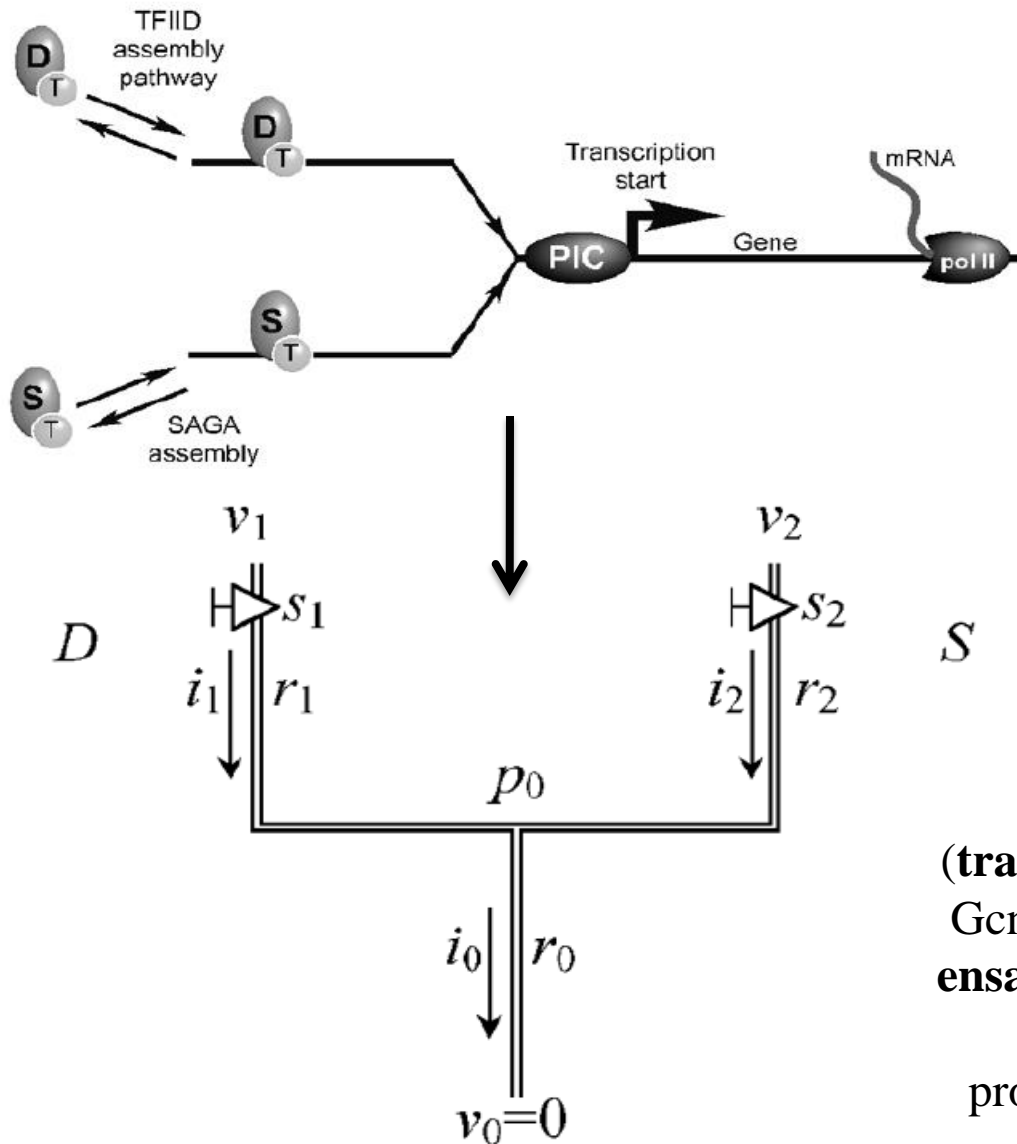
Ejemplo 1: El Modelo de Hodgkin-Huxley

Circuito
equivalente de
la Membrana en
Reposo



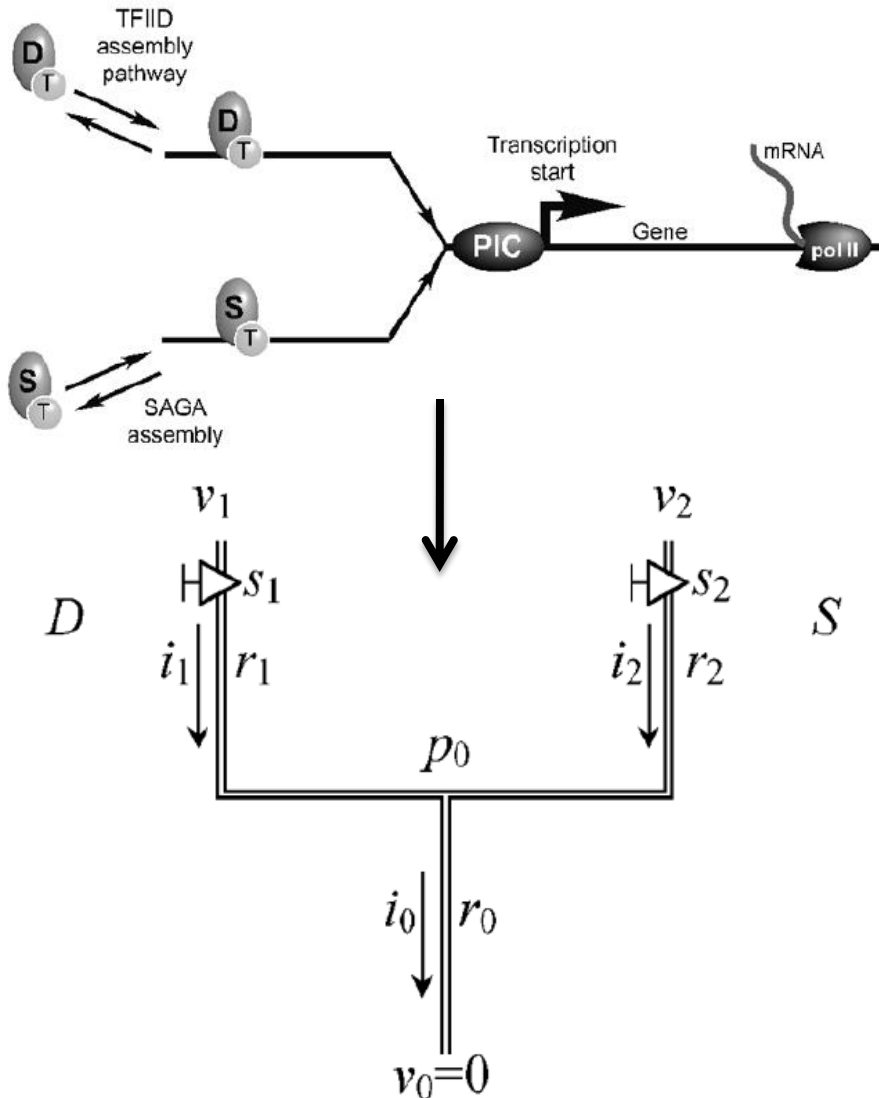
$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{tot} = 0$$

Ejemplo 2: Generación de mARN como Flujo en una Red de Tuberías



Dos complejos de proteínas [TFIID (**transcription factor IID**) y SAGA (Spt Ada Gcn5 **Acetyltransferasa**)] “**compiten**” para **ensamblar** la maquinaria de transcripción en el ADN, via el reclutamiento del promotor TBP, para formar el Complejo de PreIniciación

Ejemplo 2: Generación de mARN como Flujo en una Red de Tuberías



La **activación** de una maquinaria de transcrip.

válvulas
(s_1 y s_2)

Los **reguladores**

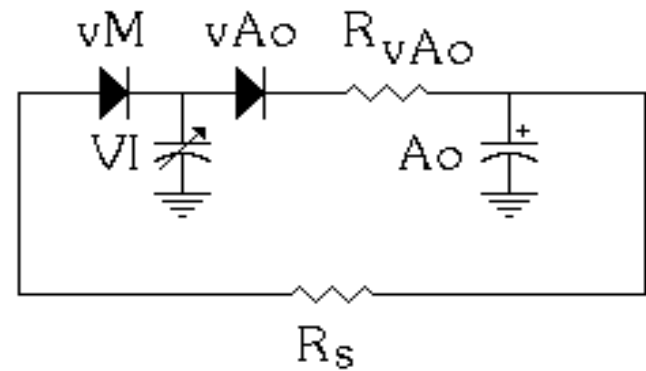
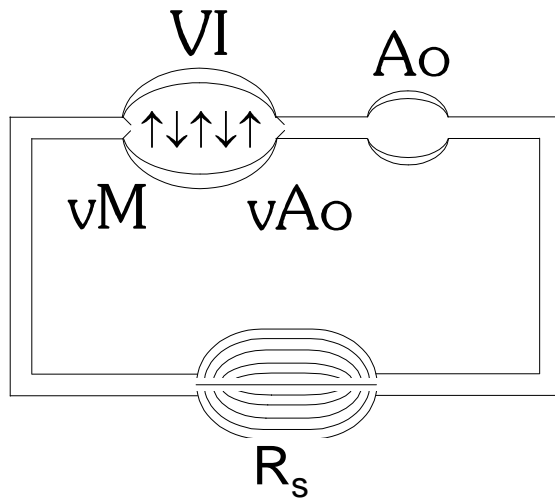
presión externa (v_1 y v_2)
(determinan el caudal)

Interconexión entre los agentes de modulación (ARNm)

Topología de la red

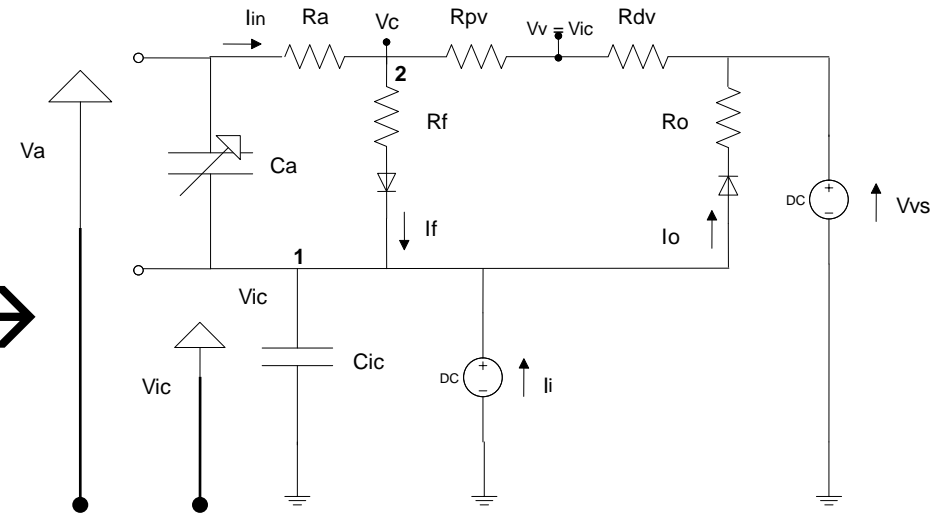
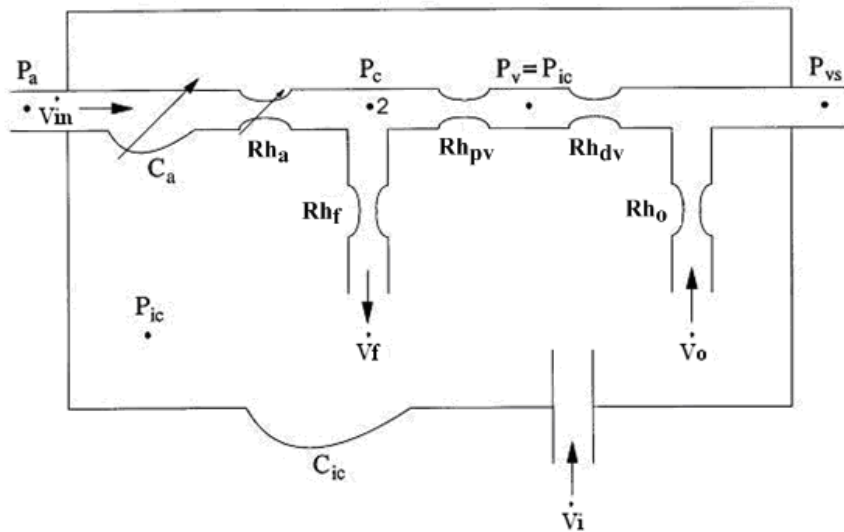
Ejemplo 3:

Modelo del Sist. CardioVascular



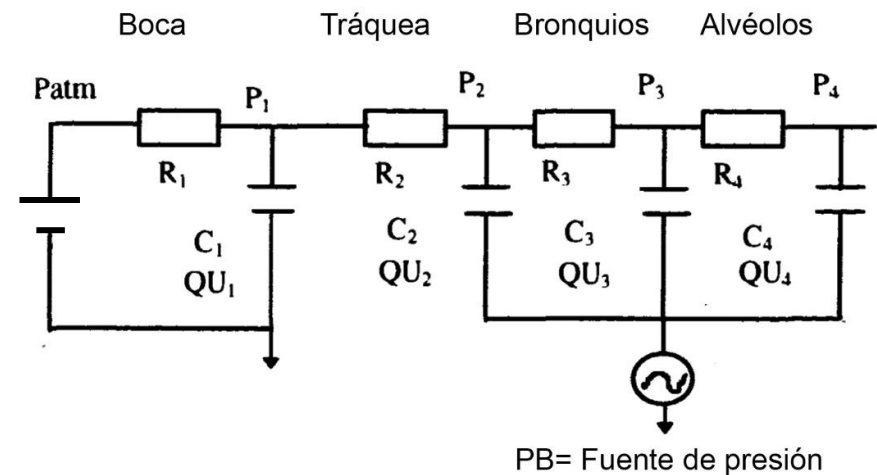
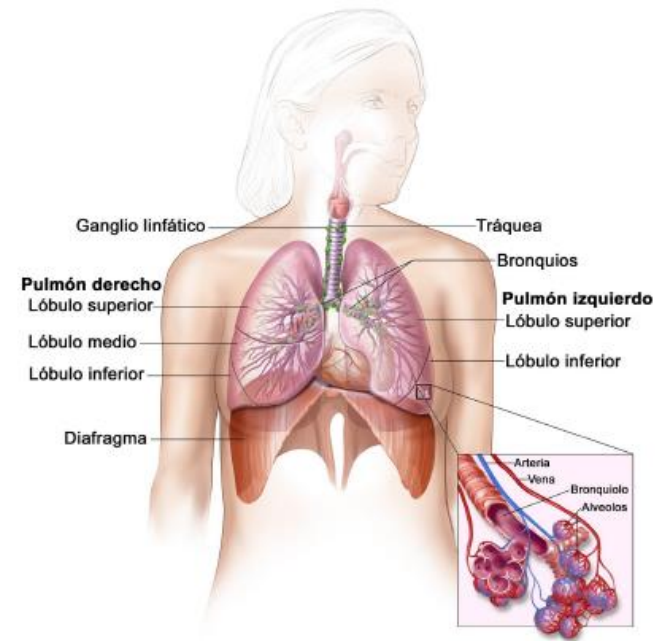
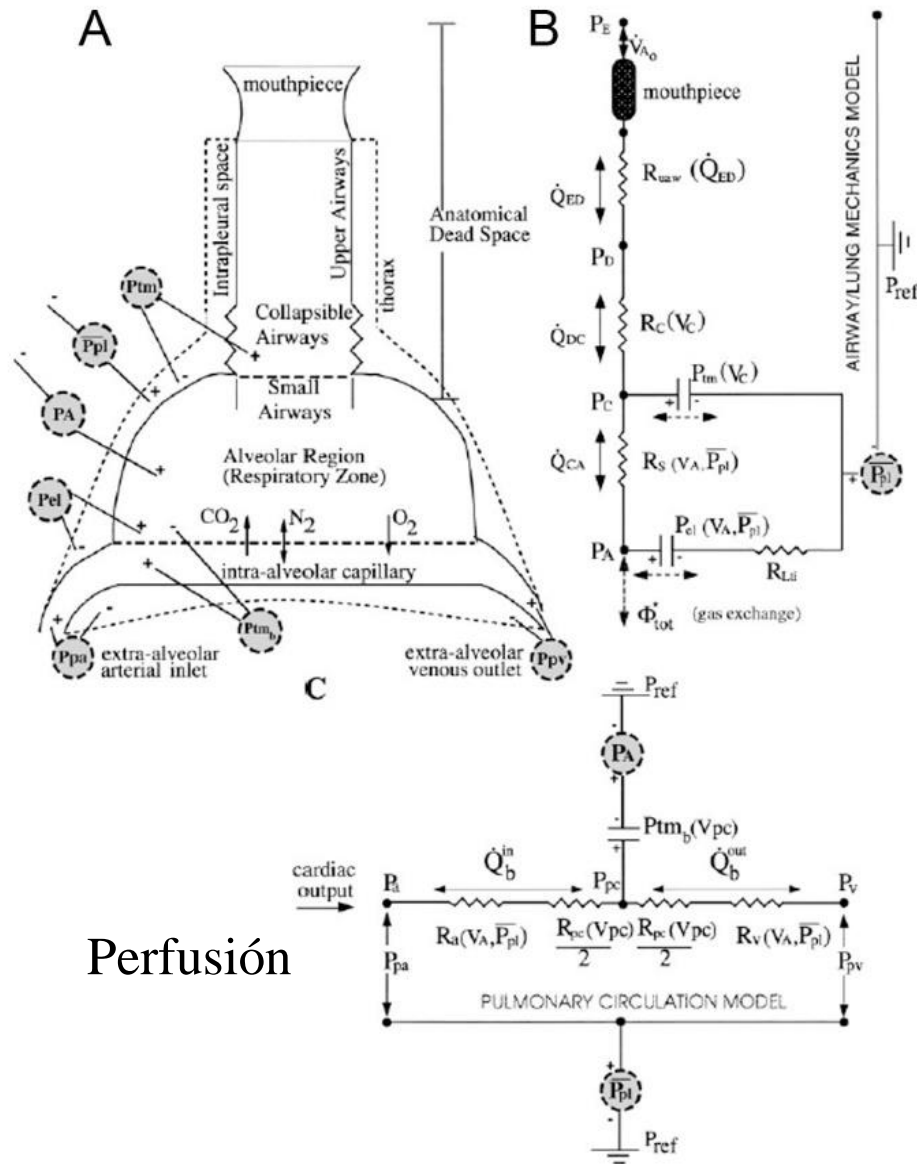
Ejemplo 4:

Modelo de la Presión IntraCraneal



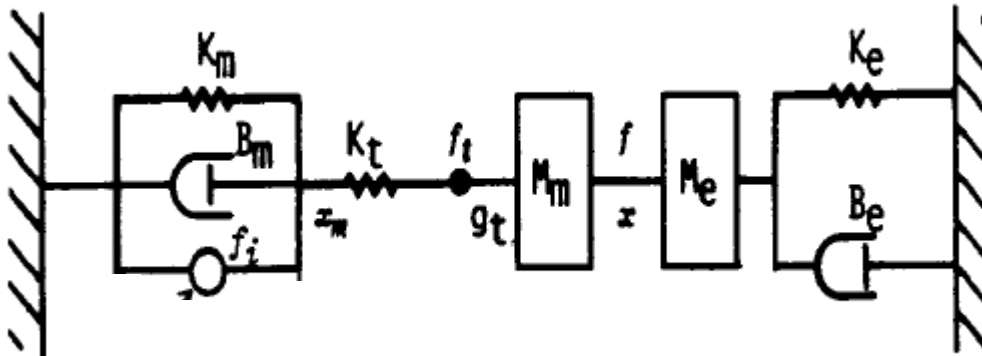
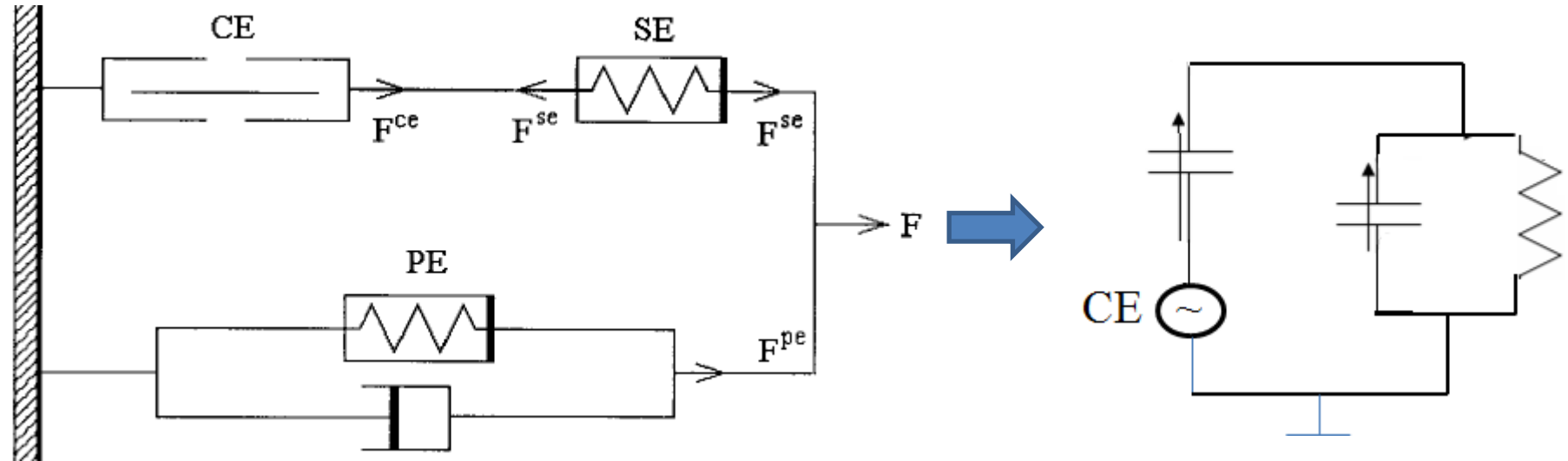
Ejemplo 5:

Modelos de las vías aéreas



Ejemplo 6:

Modelos del músculo esquelético

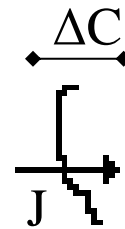
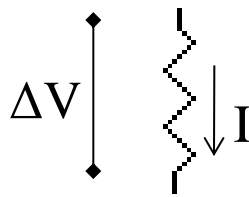
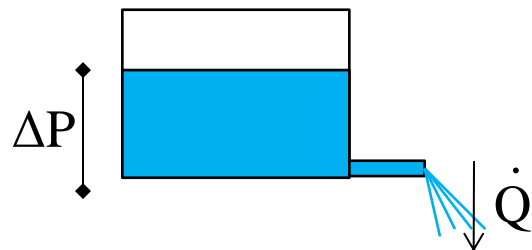


Modelos tipo Hill

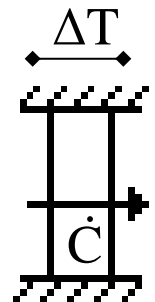
Variables generalizadas...

Para el análisis de la dinámica de estos sistemas se consideran dos tipos de variables generalizadas:

- a) Las **variables *que fluyen*** a través de un **elemento** del sistema, las cuales se denominan genéricamente **f**.
- b) Las **variables *esfuerzo entre*** los extremos de un elemento del sistema, las cuales se denominan genéricamente **e**.



Fick: $J = -\left(\frac{DA}{\nabla x}\right)\nabla C$
J: flujo molecular
D: Coef. de difusión



Variables generalizadas...

Naturaleza del sistema	Variable <i>a través</i>	Variable <i>entre</i>
Eléctrico	Corrte. eléctrica i	Diferencia de potencial V
Mecánico		
Hidráulico	Caudal Q	Diferencia de presión P
Térmico	Flujo calorífico q	Diferencia de temperatura T
Químico	Flujo molar J	Diferencia de concentración C

Variables generalizadas...

Naturaleza del sistema	Variable <i>a través</i>	Variable <i>entre</i>
Eléctrico	Corriente i	Diferencia de potencial V
Mecánico	Velocidad v	Fuerza F
Hidráulico	Caudal Q	Diferencia de presión P
Térmico	Flujo calorífico q	Diferencia de temperatura T
Químico	Flujo molar J	Diferencia de concentración C

Variables generalizadas...

- En base a estas analogías se puede definir una ley generalizada que relaciona los dos tipos de variables:

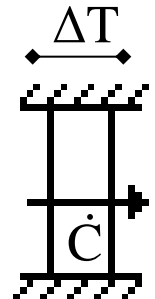
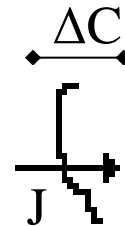
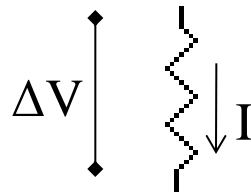
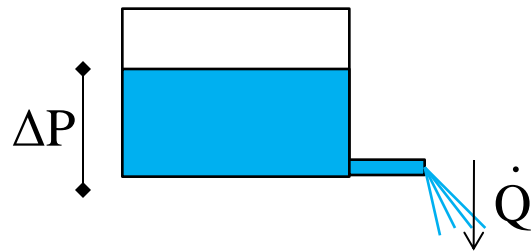
$$e = Z.f$$

donde Z es una **impedancia generalizada**.

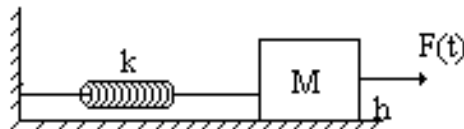
Variables generalizadas...

- Se define el **desplazamiento generalizado** h como la integral de la variable que fluye

$$h = \int f dt \Leftrightarrow f = \frac{dh}{dt}$$



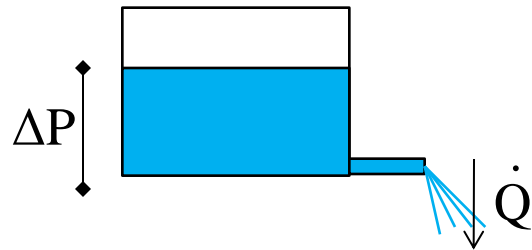
Fick: $J = -\left(\frac{DA}{\nabla x}\right) \nabla C$
 J: flujo molecular
 D: Coef. de difusión



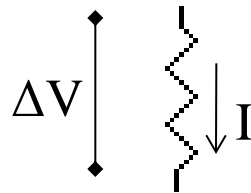
Variables generalizadas...

- Se define el **desplazamiento generalizado h** como la integral de la variable que fluye

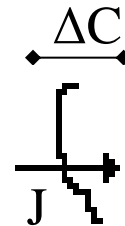
$$h = \int f dt \Leftrightarrow f = \frac{dh}{dt}$$



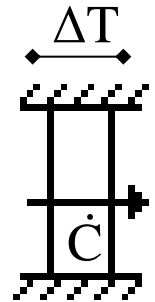
Fluye un líquido



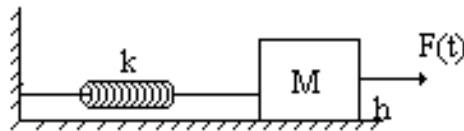
Fluyen las cargas



Fick: $J = -\left(\frac{DA}{\nabla x}\right) \nabla C$
 J: flujo molecular
 D: Coef. de difusión



Fluye el calor



Fluye dist/espacio

Fluyen iones/moléculas

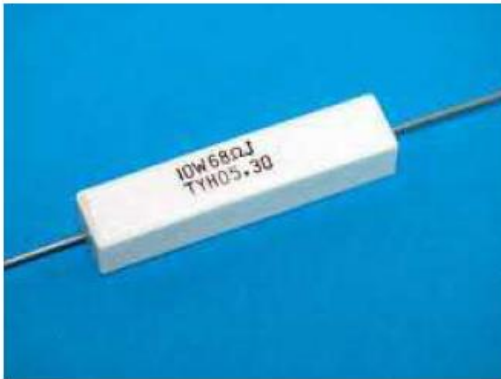
Tipos de elementos

- Elementos que **disipan** energía
- Elementos que **almacenan energía potencial**
- Elementos que **almacenan energía cinética**

Asumiendo linealidad

Elementos disipadores

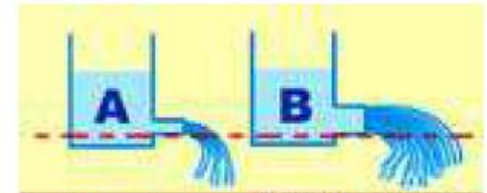
Se oponen al paso de la variable que fluye



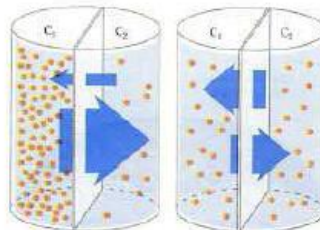
Resistencia eléctrica



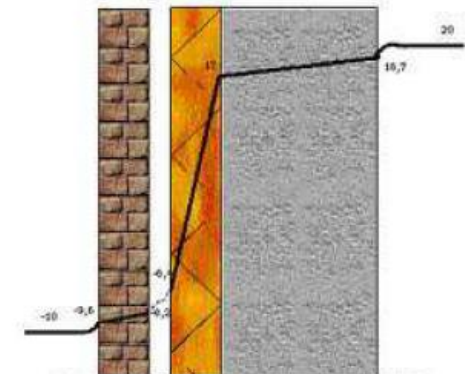
Rozamiento Viscoso



Resistencia al flujo




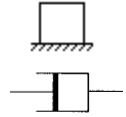



Resistencia a la difusión



Resistencia Térmica

Elementos disipadores

$$e = Z \cdot f$$






Sistemas	Elemento físico	Símbolo	Ecuación	Ley que la gobierna
Eléctrico	Resistencia eléctrica		$V = R.i$	Ohm
Mecánico	Resistencia lineal		$F = h.v$	Stokes
Hidráulico	Resistencia al flujo		$P = Rh.Q$	Poiseuille
Térmico	Resistencia térmica		$T = Rt.\zeta$	Fourier
Químico	Resistencia de difusión	 $C_1 - C_2 = \nabla C$	$J = -\left(\frac{DA}{\nabla x}\right)\nabla C$	Fick

$$P = e \cdot f = z \cdot f^2 = \frac{e^2}{z}$$

Elementos almacenan EP (estática)

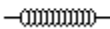


$$e = \frac{1}{C} \int_0^t f dt$$

$C \rightarrow$ Capacidad generalizada

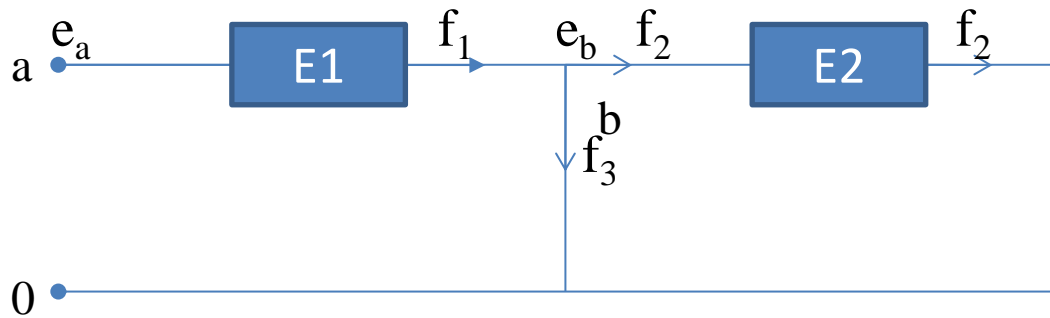
Sistemas	Elemento físico	Símbolo	Ecuación
Eléctrico	Capacitor		$V = \frac{1}{C} \cdot \int i \cdot dt$
Mecánico	Resorte		$F = k \cdot \int v \cdot dt$
Hidráulico	Compliancia		$P = C_o \cdot \int Q \cdot dt$
Térmico	Masa térmica		$\theta = \frac{1}{C_T} \cdot \int q \cdot dt$
Químico	Capacitancia		$\nabla C = \frac{1}{C_m} \int J \cdot dt$

Elementos almacenan EC

$$e = L \frac{df}{dt}$$

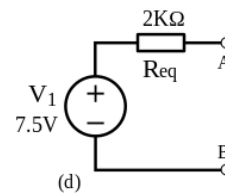
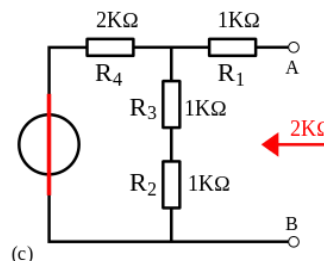
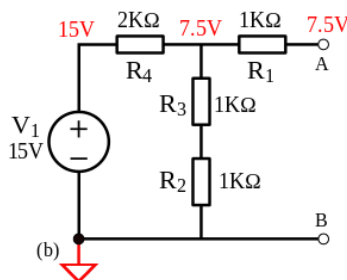
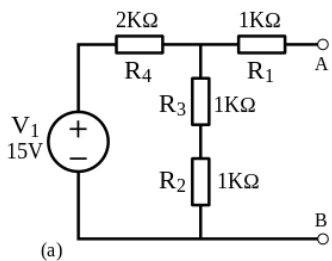
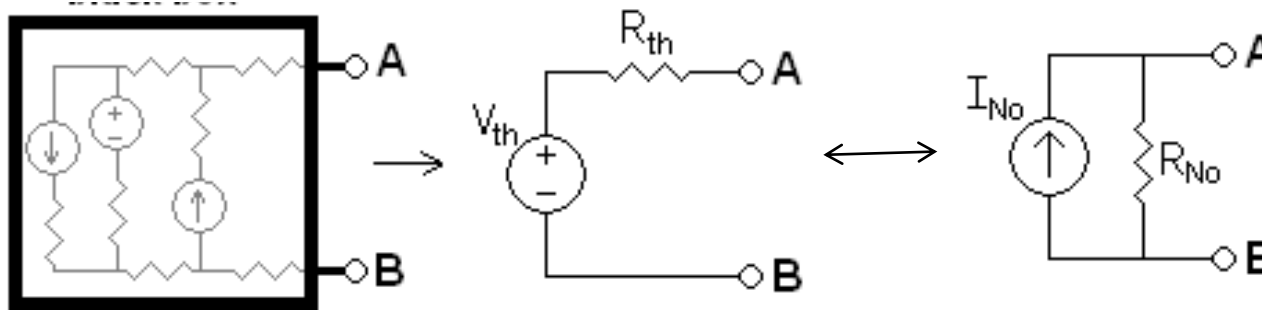
Sistemas	Elemento físico	Símbolo	Ecuación
Eléctrico	Inductancia		$V = L \cdot \frac{di}{dt}$
Mecánico	Inercia (masa)		$F = m \cdot \frac{dv}{dt}$
Hidráulico	Inertancia		$P = I \cdot \frac{dQ}{dt}$

Kirchov – Thevenin - Norton



$$(e_a - e_b) + (e_b - 0) + (0 - e_a) = 0$$

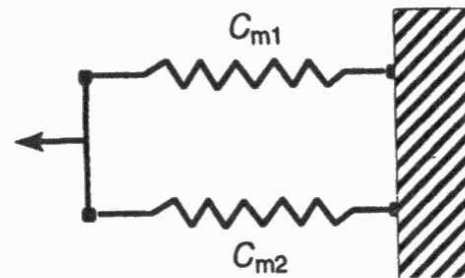
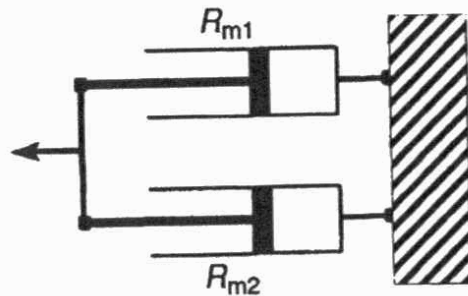
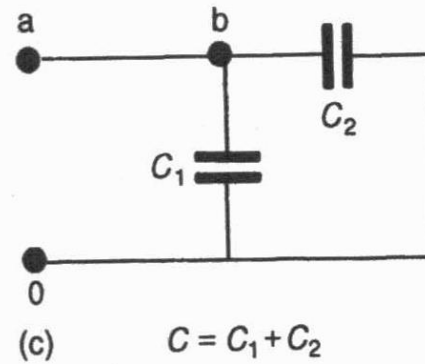
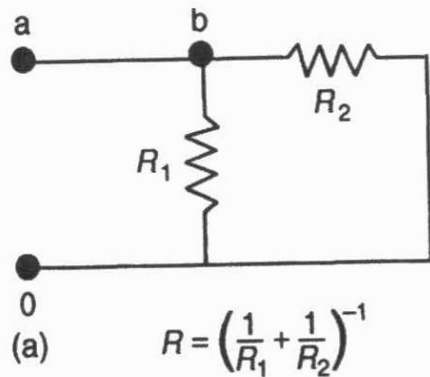
$$f_1 + (-f_2) + (-f_3) = 0$$



$$\begin{aligned} V_{Th} &= \frac{R_2 + R_3}{(R_2 + R_3) + R_4} \cdot V_1 \\ &= \frac{1 \text{ k}\Omega + 1 \text{ k}\Omega}{(1 \text{ k}\Omega + 1 \text{ k}\Omega) + 2 \text{ k}\Omega} \cdot 15 \text{ V} \\ &= \frac{1}{2} \cdot 15 \text{ V} = 7.5 \text{ V} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} R_{Th} &= R_1 + [(R_2 + R_3) \parallel R_4] \\ &= 1 \text{ k}\Omega + [(1 \text{ k}\Omega + 1 \text{ k}\Omega) \parallel 2 \text{ k}\Omega] \\ &= 1 \text{ k}\Omega + \left(\frac{1}{(1 \text{ k}\Omega + 1 \text{ k}\Omega)} + \frac{1}{(2 \text{ k}\Omega)} \right)^{-1} = 2 \text{ k}\Omega \end{aligned}$$

Elementos en paralelo

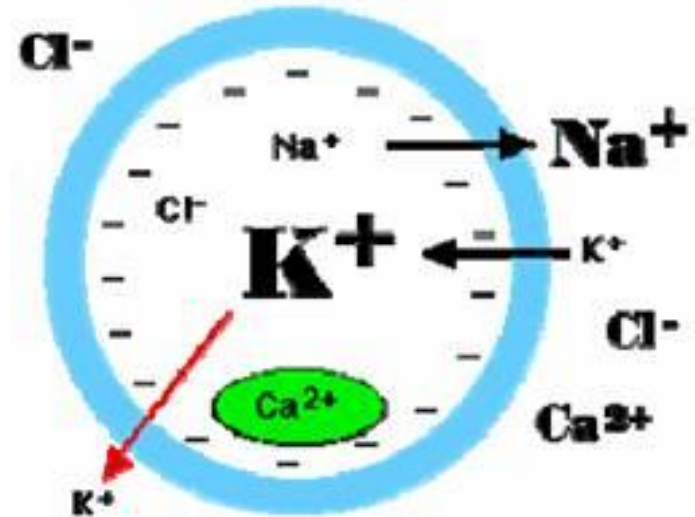
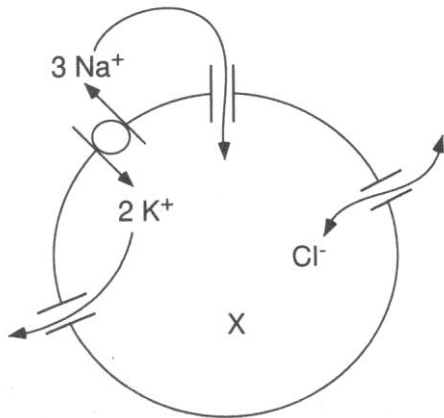


El Modelo de Hodgkin-Huxley de membrana de Axón

Modelización de sistemas biológicos

La Bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+$

- Ingreso de $2 \times \text{K}^+$ por cada $3 \times \text{Na}^+$ que saca
- $1/3$ de la energía de la célula



Ecuación de Nernst

- Describe cómo una diferencia en la concentración iónica puede resultar en una diferencia de potencial

$$V_n = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[N]_e}{[N]_i} \right)$$

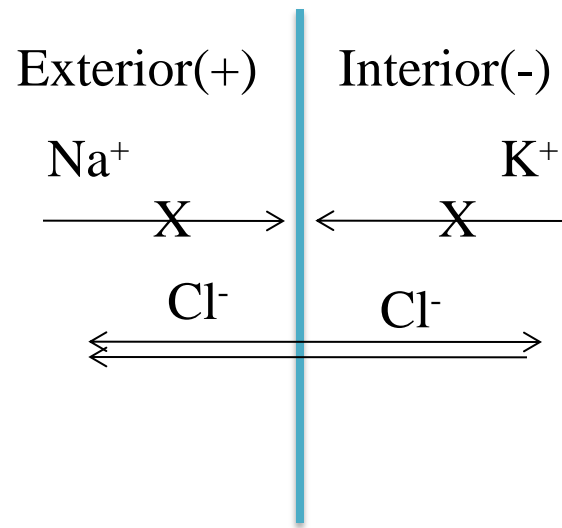
R : constante universal de los gases

T : temperatura absoluta

z : carga en el ión N

F : constante de Faraday

Fuerza de arrastre



El potencial de membrana

- Estado de equilibrio
- Control del volumen
- Balance entre Difusión y Diferencia de Potencial Eléctrico

$$V_m = -\frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{Na} [Na^+]_i + P_K [K^+]_i + P_L [Cl^-]_e}{P_{Na} [Na^+]_e + P_K [K^+]_e + P_L [Cl^-]_i} \right)$$

Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

P_n : permeab. de la membrana al ión

μ : movilidad del ión

b : coeficiente de partición aceite/agua

a : espesor de la membrana

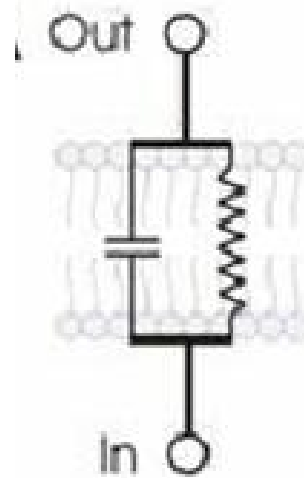
Sustancia muy soluble en aceite $\rightarrow b$ grande

$$P_n = \mu b \frac{RT}{aF}$$

- No hay corriente neta a través de la membrana debido a que la difusión es balanceada por la diferencia de potencial eléctrico

Modelo del circuito eléctrico de la membrana

- La membrana separa cargas → Capacitor aprox. ($1\mu\text{F}/\text{cm}^2$)
- Hay difusión pasiva (escape) de iones → Resistencia

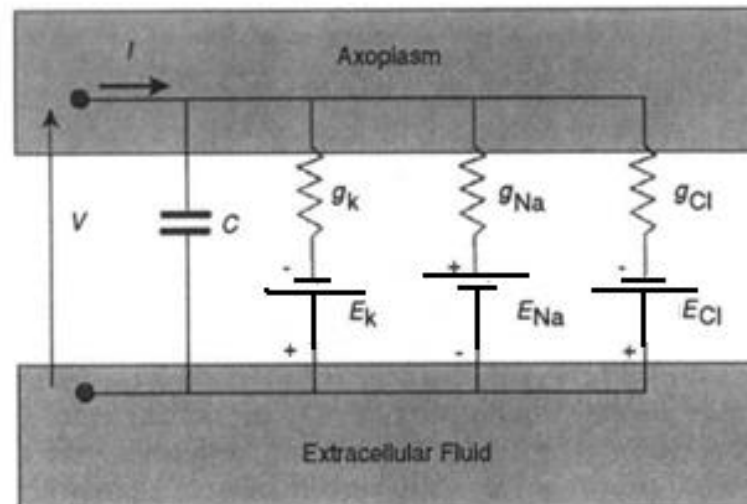


$$C_m \frac{dV}{dt} + I_R = 0$$

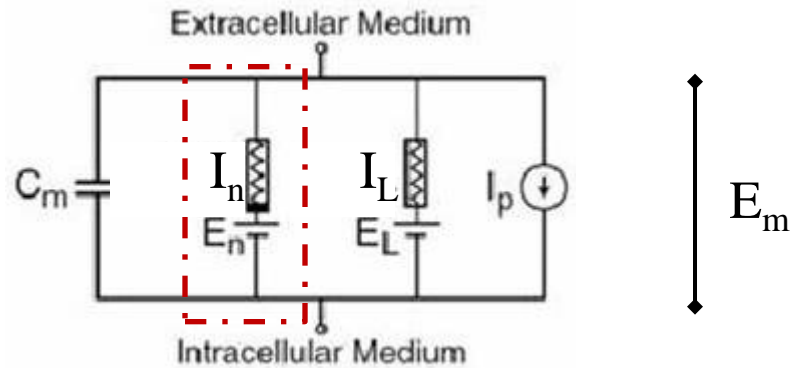
Circuito Equivalente de la Membrana en Reposo

$$P_n = \mu b \frac{RT}{aF} \quad V_n = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[N]_e}{[N]_i} \right)$$

Ión	Permeabilidad	Potenc. de Nernst
K ⁺	6x10 ⁻⁶	-72 mV
Na ⁺	8x10 ⁻⁹	55 mV
CL ⁻	1	-50 mV



Membrana en reposo



$$E_m = r_n I_n + E_n$$

$$I_n = g_n (E_m - E_n)$$

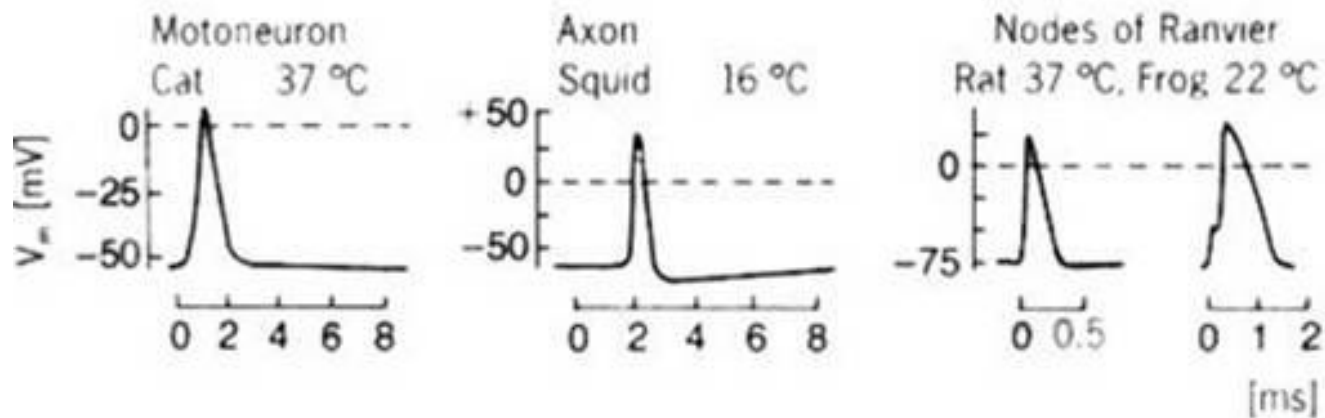
$$g_K = 0.367 \text{ mS/cm}^2$$

$$g_{Na} = 0.01 \text{ mS/cm}^2$$

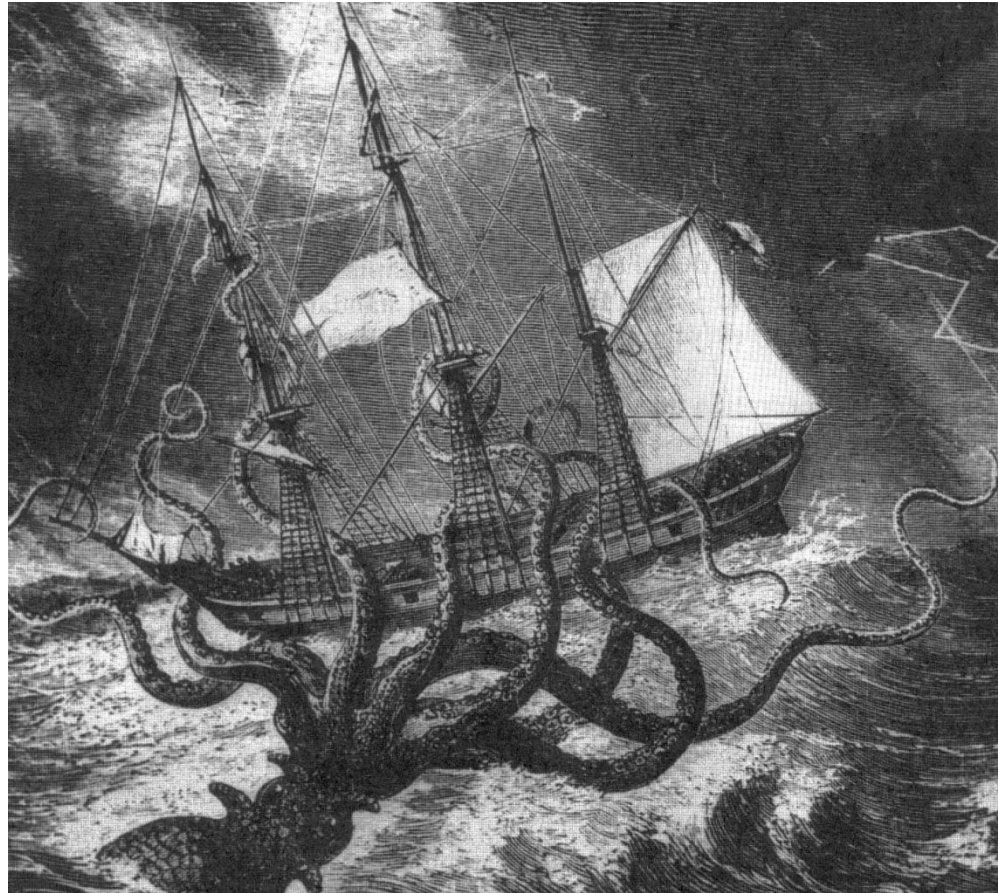
$$g_L = 0.30 \text{ mS/cm}^2$$

Potencial de acción

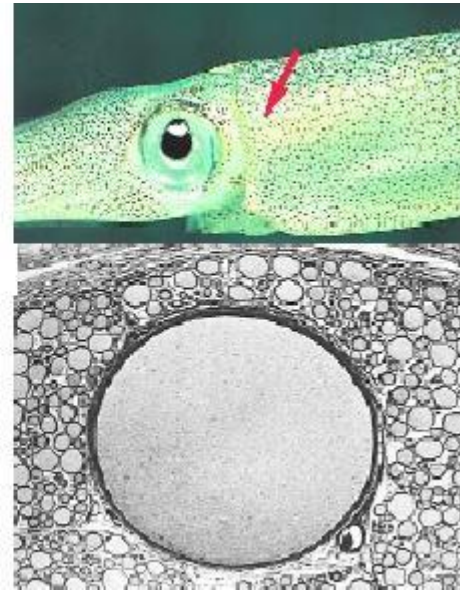
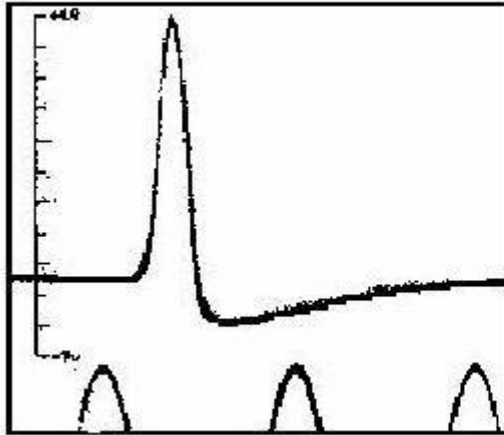
- Tejidos excitables
- Saca del estado de equilibrio
- Señaliza



Hodgkin y Huxley (1939)



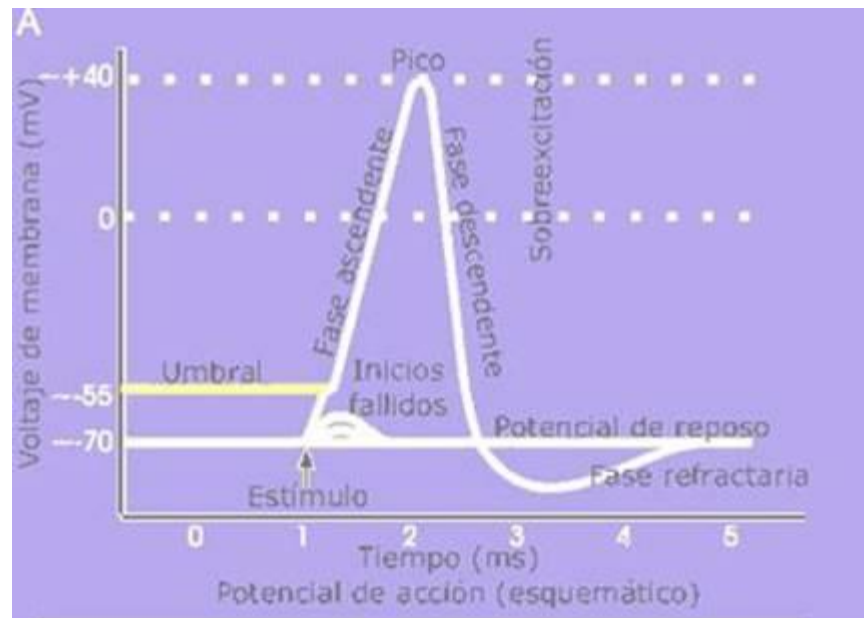
Hodgkin y Huxley (1939)



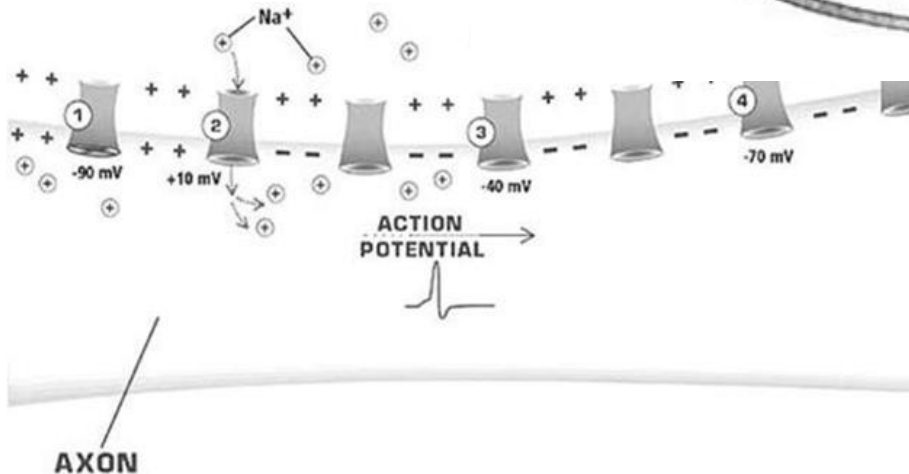
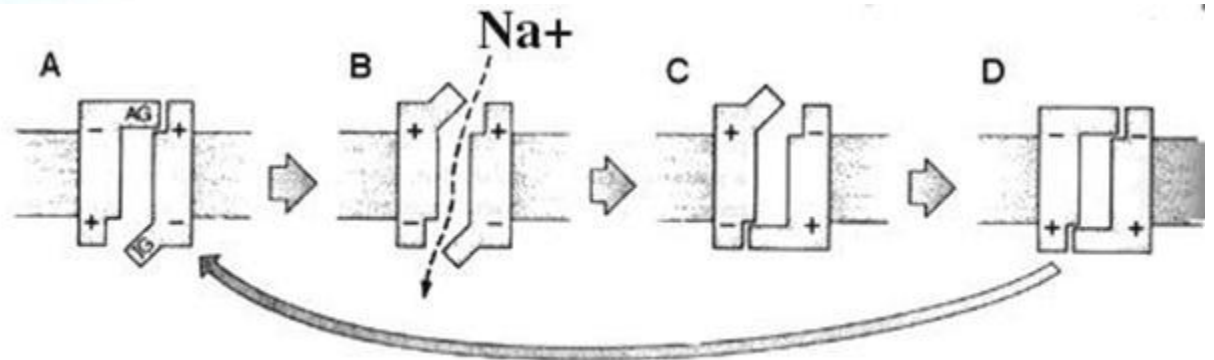
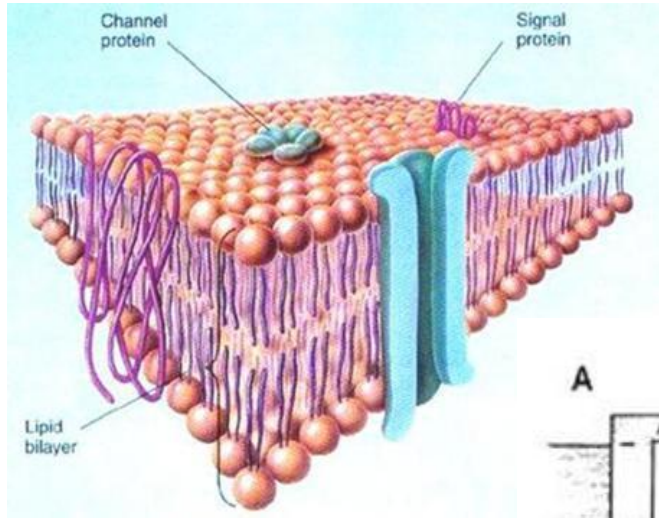
1mm

Hodgkin-Huxley

- Existe un *umbral*
- Existe un *período refractario*
- El potencial de acción puede *propagarse* (de 20 a 120 m/seg).



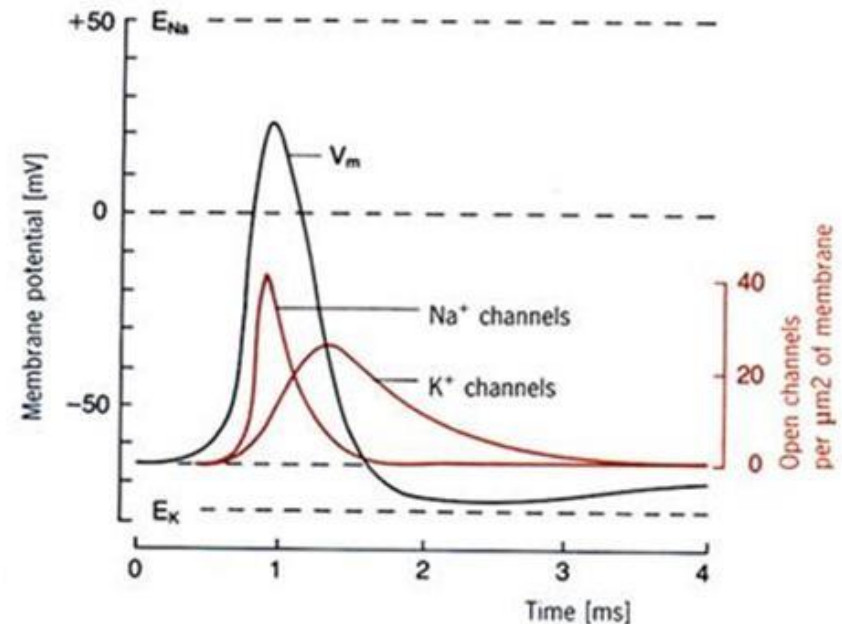
Potencial de acción



Hodgkin-Huxley

(1957, premio Nobel 1963)

- Pinzado de voltaje ("*voltage clamp*")
- Umbral
- Corrientes selectivas
 - Corriente explosiva de entrada de Na^+
 - Corriente lenta de salida de K^+
- Permeabilidades (g_n) son función de V_m y t

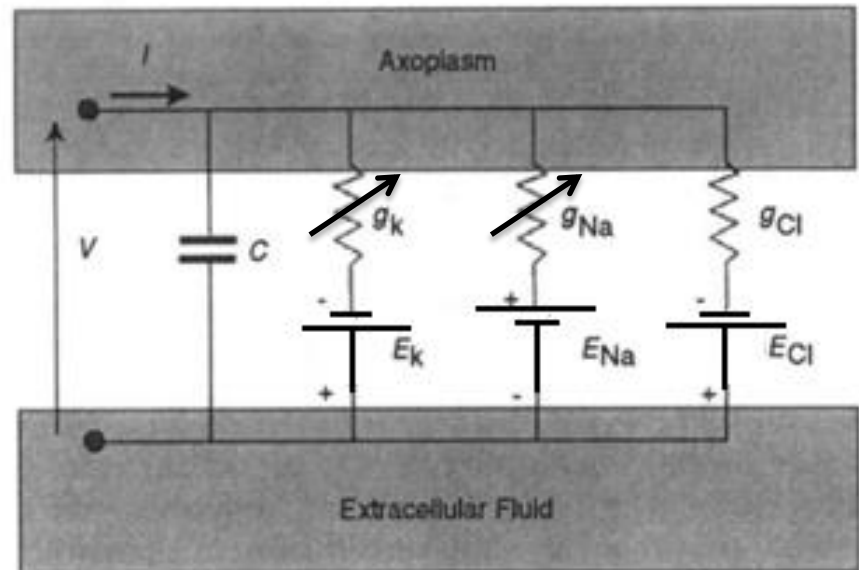


Potencial de acción

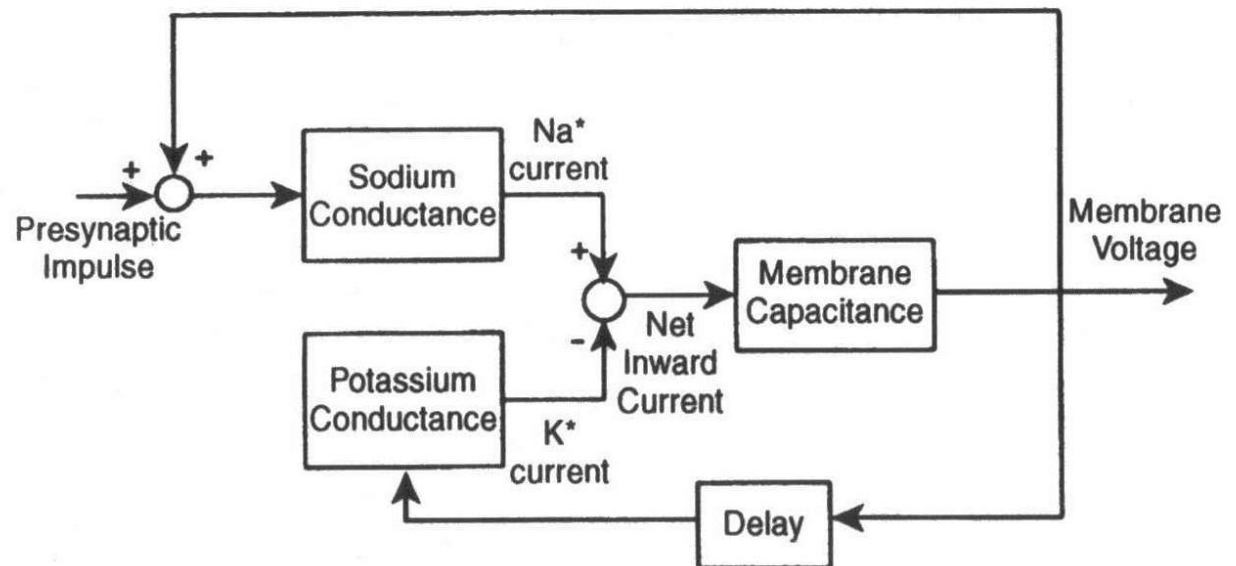
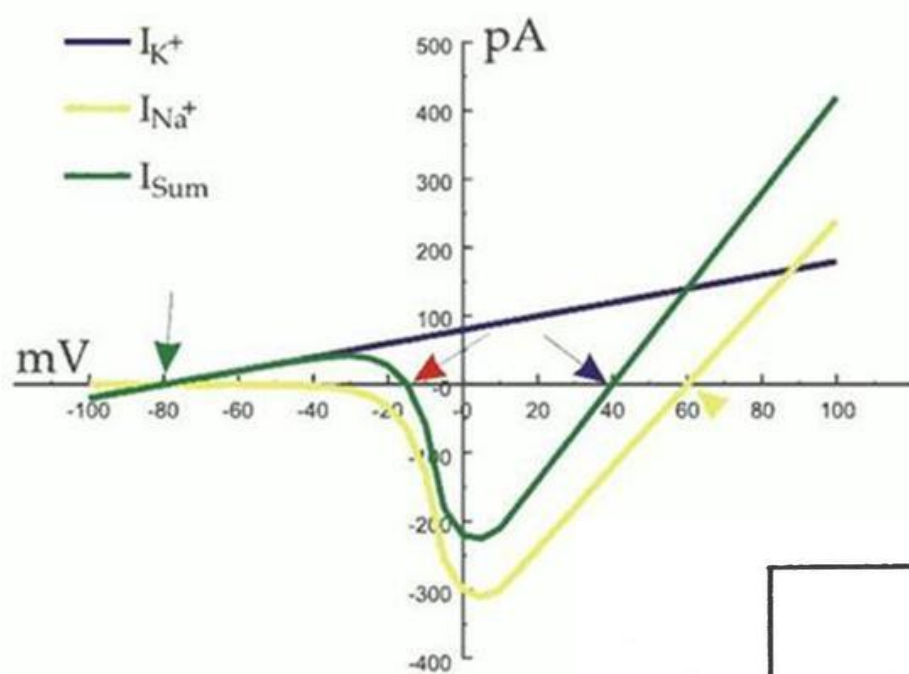
Variación de V_m

Varían Conductancias

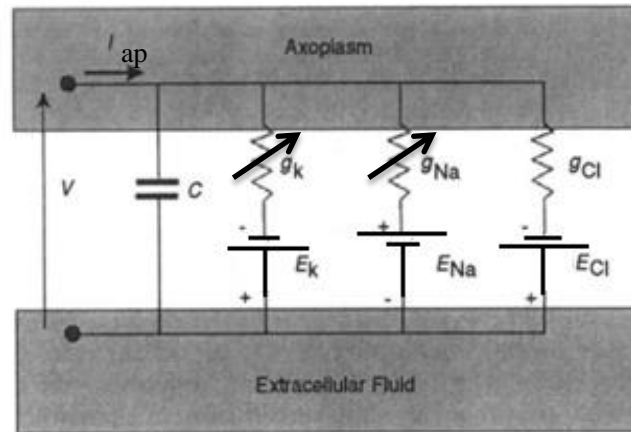
Varían Potenciales de Nernst



Potencial de Acción



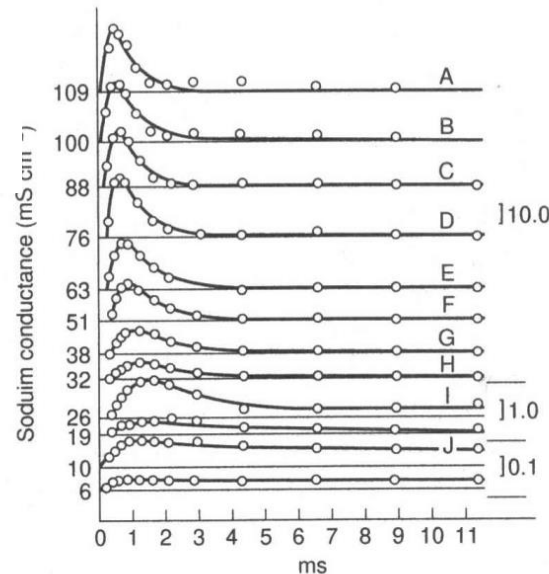
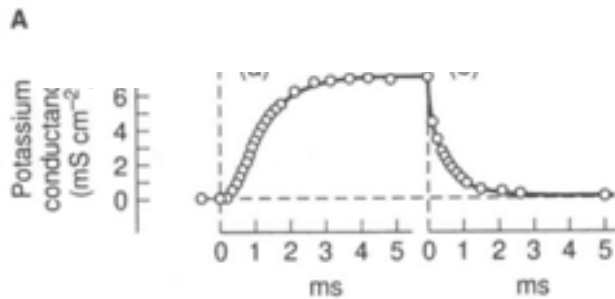
Modelo Matemático



Por Kirchhoff

$$I_{ap} = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_K(t) \cdot [V_m(t) - E_K(t)] + g_{Na}(t) \cdot [V_m(t) - E_{Na}(t)] + g_{cl} \cdot [V_m(t) - E_{cl}(t)]$$

Modelo Matemático: Corriente de K^+



Resultados del Pinzado de Voltaje

La g_k se mantiene
mientras el V_m se
mantenga
(no se inactiva)

La dinámica de la
apertura de los canales
de K^+ es una sigmoidea
de 4° orden

$$g_k(v) = \bar{g}_k n^4$$

Canales abiertos

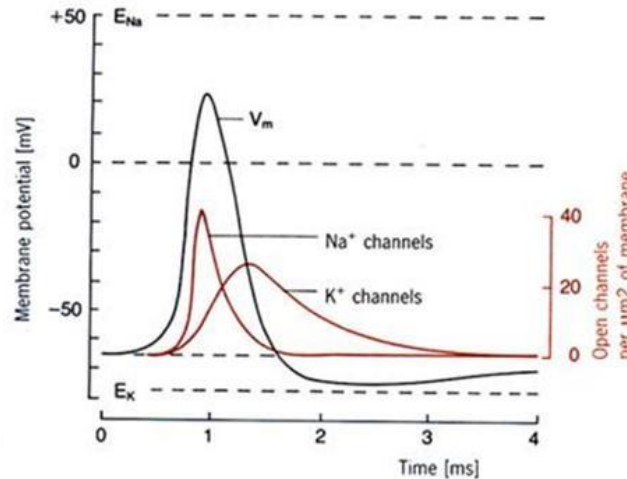
$$\beta \downarrow \quad \uparrow \alpha$$

Canales cerrados

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n$$

α y β dependen de V_m

Modelo Matemático: Corriente de Na^+



Canal abierto

$\beta_m \downarrow$ $\alpha_m \uparrow$

Canal cerrado

$\beta_h \downarrow$ $\alpha_h \uparrow$

Canal Inactivado

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

α y β dependen de V_m

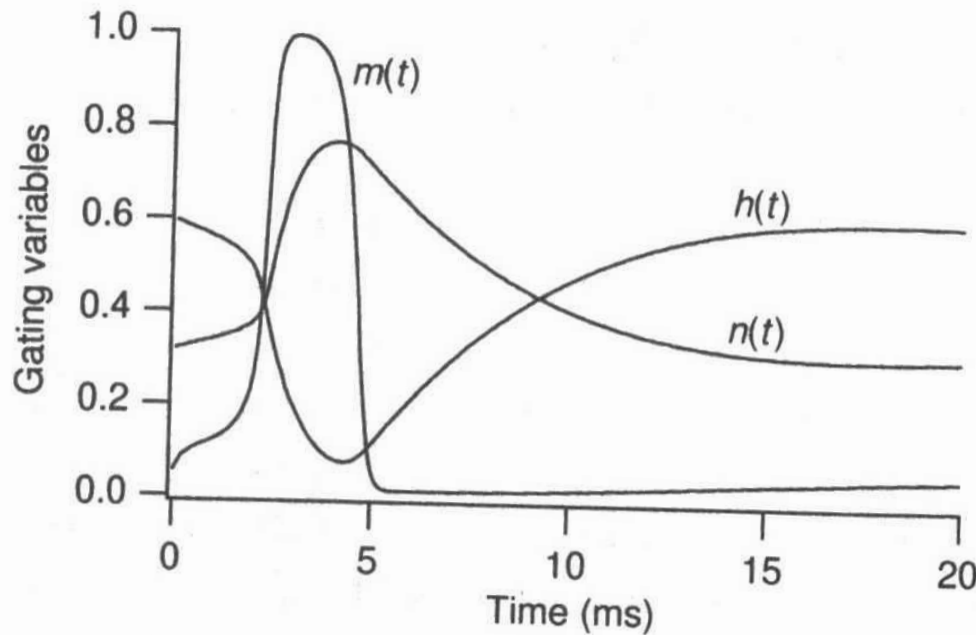
Resultados del Pinzado de Voltaje

La g_{Na} es explosiva e inmediata pero se inactiva por tiempo

La dinámica de la apertura de los canales de Na^+ es de 3° orden con inactivación

$$g_{Na} = \overline{g_{Na}} m^3 h$$

Modelo Matemático



$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

$$g_k = \bar{g}_k n^4$$

$$g_L = \bar{g}_L$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1-m) - \beta_m m$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h$$

$$\alpha_m(v) = 0.1(45+v)/(1-e^{-((45+v)/10)}),$$

$$\beta_m(v) = 4e^{-((70+v)/18)},$$

$$\alpha_n(v) = 0.01(v+60)/(1-e^{-((60+v)/10)}),$$

$$\beta_n(v) = 0.125e^{-((70+v)/80)}$$

$$\alpha_h(v) = 0.07 e^{-((70+v)/20)},$$

$$\beta_h(v) = 1/(1+e^{-((40+v)/10)})$$

Suponiendo la evolución normal del potencial de acción

Modelo Matemático

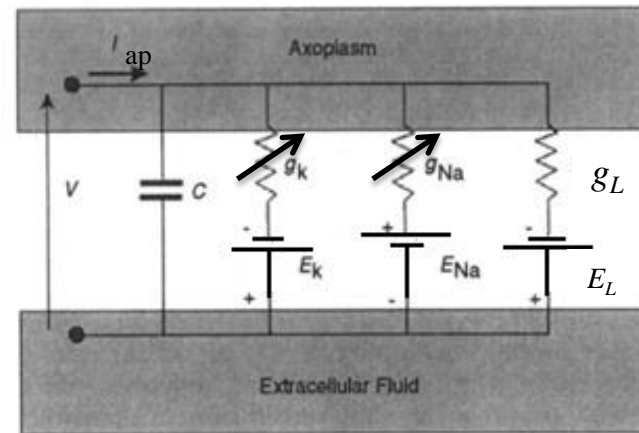
$$I_{ap}(t) = C_m \frac{dv}{dt} + g_K(t) \cdot [v(t) - E_K] + g_{Na}(t) \cdot [v(t) - E_{Na}] + g_L \cdot [v(t) - E_L]$$

$$I_{ap}(t) = C_m \frac{dv}{dt} + g(v - E_m)$$

donde

$$g = g_{Na} + g_K + g_L$$

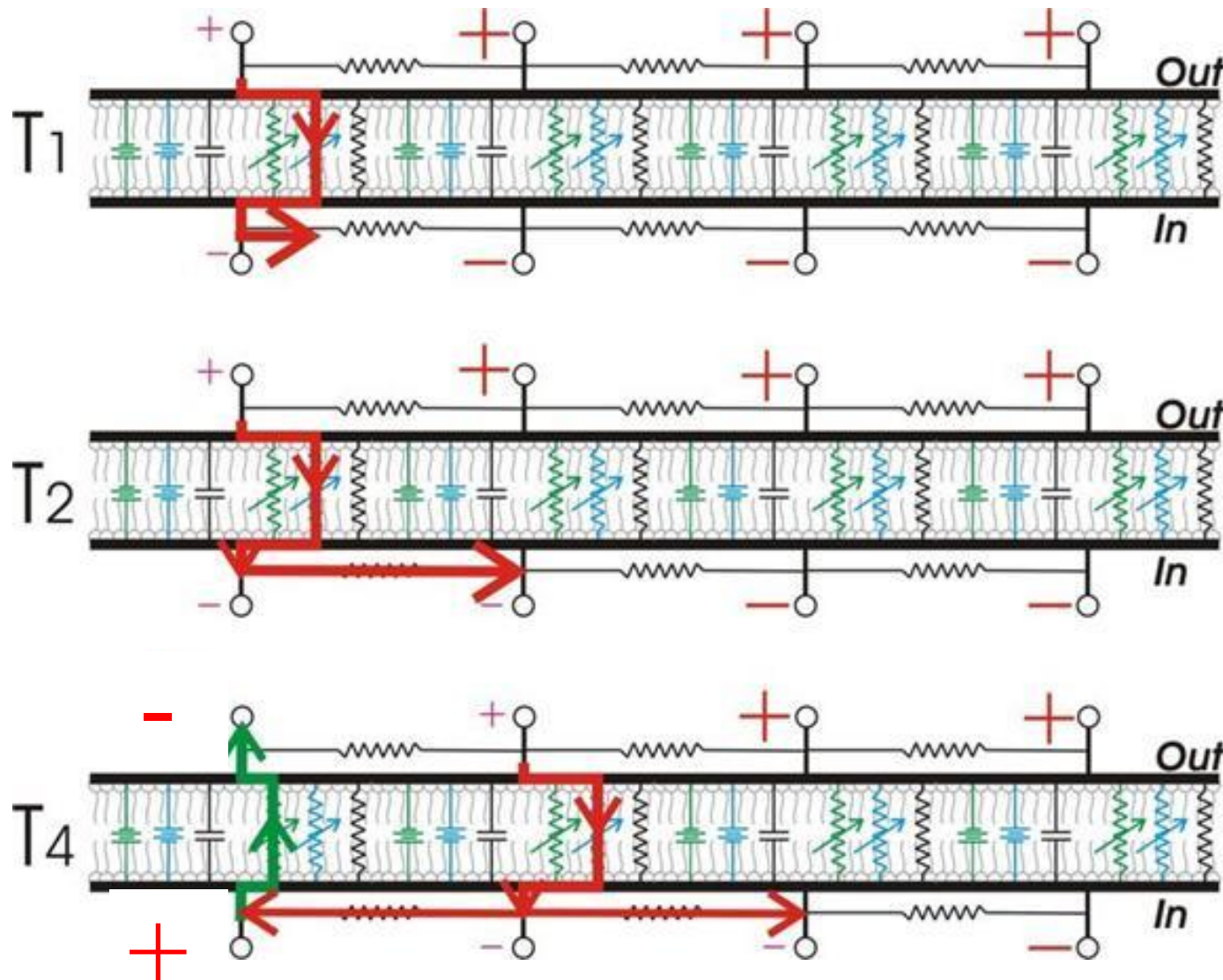
$$E_m = \frac{g_{Na} E_{Na} + g_K E_K + g_L E_L}{g_{Na} + g_K + g_L}$$



$$\begin{aligned} g_{Na} &= \bar{g}_{Na} m^3 h \\ g_K &= \bar{g}_K n^4 \\ g_L &= \bar{g}_L \end{aligned} \quad \begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1-n) - \beta_n n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h h \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \alpha_m(v) &= 0.1(45+v)/(1-e^{-((45+v)/10)}), \\ \beta_m(v) &= 4e^{-((70+v)/18)}, \\ \alpha_n(v) &= 0.01(v+60)/(1-e^{-((60+v)/10)}), \\ \beta_n(v) &= 0.125e^{-((70+v)/80)}, \\ \alpha_h(v) &= 0.07 e^{-((70+v)/20)}, \\ \beta_h(v) &= 1/(1+e^{-((40+v)/10)}) \end{aligned}$$

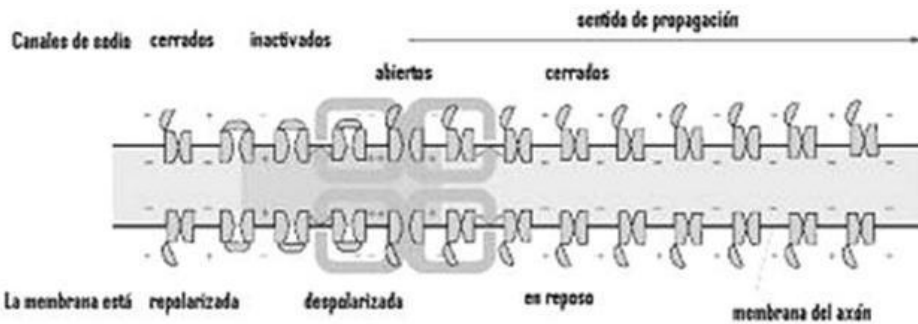
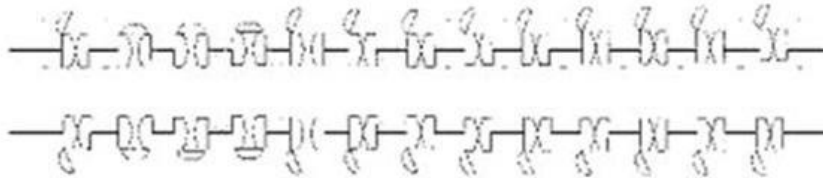
Modelo del cable



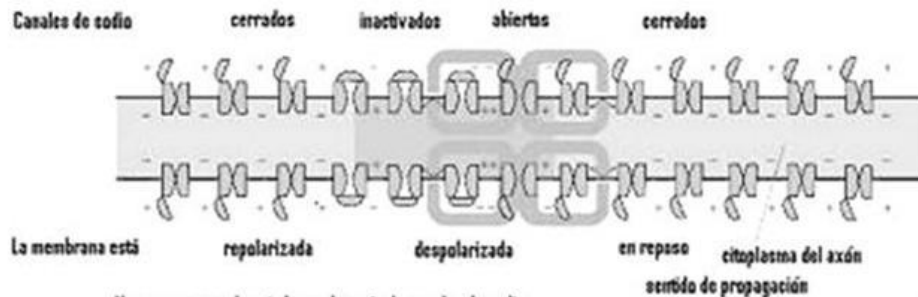
Error de la gráfica: según el modelo de H-H las conductancias están en serie con los potenciales de Nernst

Conducción saltatoria

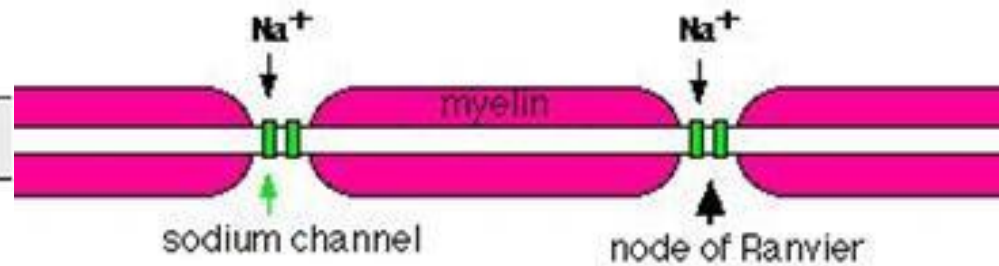
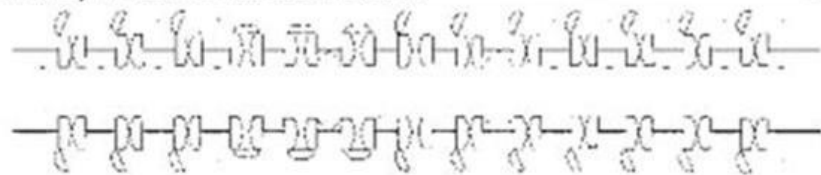
Esquema de estados en la serie de canales de sodio:



... transcurrido alrededor de un milisegundo...



Nuevo esquema de estados en la serie de canales de sodio



Bibliografía

- **“Physiological Control Systems”, Michael C. Khoo, IEEE Press, 2000.**
- **"Introducción a la Bioingeniería", Marcombo-Boixareu Editores, 1988.**
- **“Mathematical Physiology”, J. Keener – J. Sneyd, Volume 8, Springer, 1988**
- **Modelling with Diferencial Equations", Burghes-Borrie.**
- **"An introduction to Mathematical Modelling", Bender.**
- **"Elementos de Biomatemática", Engel, Sec Gral de la OEA., Programa Regional de Desarrollo Científico, 1979.**
- **"Modelling and Control in Biomedical Systems", Cobelli-Mariani, 1988.**
- **"Dynamics of Physical systems", R. Cannon, McGraw-Hill.**
- **"Farmacocinética Clínica", John G. Wagner, Ed. Reverté, S.A., 1983.**
- **"Drugs and Pharmaceutical Sciences", Gibaldi**