

*Ini Inv*, 1: r1 (2006)

Dinámica de Sistemas Biológicos: modelando complejidad

Joaquín Goñi^{1,2}, Juan Martín García³

Programa de Doctorado "Curso de especialización en Dinámica de Sistemas".

³*Cátedra UNESCO - Universidad Politécnica de Cataluña. ¹Laboratorio de Neuroinmunología (CIMA, Pamplona). ²Dpto. Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial - Facultad de Informática - Universidad del País Vasco.*

jgoni@unav.es, jmg@grn.es

Resumen

El estudio de la dinámica de los sistemas biológicos es, desde hace décadas, uno de los grandes objetivos en los que han aunado sus fuerzas las Ciencias de la Vida y las Ciencias de la Complejidad. La elaboración de modelos que reflejen dinámicas esperadas, lejos de ser un mero ejercicio de autocomplacencia, resulta un paso esencial para la comprensión de cualquier sistema. Un sistema del cual tenemos muchos datos experimentales, no es un sistema del cual tenemos gran conocimiento, sino gran cantidad de información. La síntesis de dicha información para lograr confirmar o desechar las hipótesis previas y la búsqueda de representaciones adecuadas que capturen la esencia del comportamiento son las bases para un buen modelo, y, por tanto, para una adquisición de conocimiento.

En este artículo se presentan dos metodologías muy útiles para la modelización de sistemas biológicos: la Dinámica de Sistemas y los Sistemas Basados en Agentes. Ambas son de muy distinta naturaleza, y vienen a representar una gran disyuntiva a la hora de realizar un modelo: modelar las poblaciones o modelar los individuos. Es importante comprender la naturaleza y el contexto de estos paradigmas, para ser conscientes de cuándo es adecuado aplicar cada uno de ellos, explotando así sus virtudes y tratando de evitar sus carencias.

INTRODUCCIÓN

La complejidad de los sistemas biológicos en sus diferentes niveles de abstracción (desde moléculas a ecosistemas) ha hecho necesaria la utilización de todo un abanico de metodologías y aproximaciones para poder entender su verdadera realidad relacional. En este contexto, la modelización ha adquirido un especial protagonismo. El objetivo, el nivel de conocimiento a priori del sistema, y los datos de los que se dispone serán determinantes para la elección de las herramientas apropiadas. En este artículo, además de sentar las bases fundamentales de cómo elaborar un modelo, se presentarán las metodologías de modelización en Dinámica de Sistemas y en Sistemas Basados en Agentes.

Antes de entrar en los aspectos propios de la modelización, es importante definir que tipo de entidades podemos modelar. Puede resultar sorprendente comprobar que cualquier entidad que observemos en el mundo que nos rodea puede catalogarse bien como un sistema o bien como un proceso. (Lahoz-Beltrá, 2004, Bioinformática, Simulación, vida artificial e inteligencia artificial, Díaz de Santos Ed., pp. 13)

¿Qué es un sistema? Son muchas las definiciones existentes, si bien en esencia son semejantes (revisado en Martin, 2004, Sysware, pp. 55).

“Sistema es un conjunto de elementos interrelacionados” (Ludwig Von Bertalanffy)

“Conjunto de partes que trabajan para lograr un objetivo común” (Forrester)

“Un sistema es un todo integrado, aunque compuesto de estructuras diversas, interactuantes y especializadas” (‘IEEE Standard Dictionary of Electrical and Electronic Terms’)

Siguiendo estas definiciones, se pueden distinguir sistemas a muy distintos niveles. Mitocondrias, células, órganos, animales, y ecosistemas son claros ejemplos de ello.

¿Qué es un proceso?

“Un proceso (del latín processus) es un conjunto de actividades o eventos que se realizan o suceden con un determinado fin. Este término tiene significados diferentes según la rama de la ciencia o la técnica en que se utilice” (Wikipedia: Enciclopedia Libre, <http://es.wikipedia.org/wiki/Proceso>)

Ejemplos de procesos son: reacciones metabólicas, aprendizaje, reproducción y evolución. En concreto, la evolución biológica es el proceso continuo de transformación de las especies (sistemas) a través de cambios producidos en sucesivas generaciones, y que se ve reflejado en el cambio de las frecuencias alélicas de una población (revisado en Wikipedia: Enciclopedia Libre, http://es.wikipedia.org/wiki/Evoluci%C3%B3n_biol%C3%B3gica).

MODELIZACIÓN

Es experiencia sin parangón con otras que pudiera escribir, lo mejor que puede acontecer a un científico, comprobar que algo ocurrido en su mente corresponde punto por punto a algo que ocurre en la naturaleza. Sobresalta siempre que sucede. Asombra que una criatura de la mente de uno goce de vida en el honrado y limpio mundo exterior. Una gran impresión, y una grande, grandísima alegría.

(Leo Kadanoff.)

Un modelo es una abstracción o representación formal de un sistema o de un proceso. Por tanto, un modelo representa algún aspecto particular de la realidad convirtiéndose en un referente de la misma, que permite a los usuarios comprender e interactuar con la realidad, aunque de una forma simplificada y exenta de la complejidad y riesgos potenciales del mundo real.

La utilidad de un modelo deriva del propósito o finalidad para el cual fue formulado. Por ejemplo, hay modelos cuya finalidad no es otra que explicar o describir el significado de un sistema o proceso teniendo por tanto un propósito meramente cognitivo. Por el contrario, en ocasiones el modelo es formulado con el objetivo de encontrar la solución óptima de un determinado problema. Finalmente, en otros casos un modelo encuentra su utilidad a la hora de establecer una predicción o pronóstico del estado futuro de un sistema. En el caso particular de la

Biología, un modelo es más valorado cuando además de proporcionar una explicación de la estructura u organización de un sistema, permite la posibilidad de establecer predicciones (aunque éstas sean cualitativas) que más tarde puedan ser contrastadas de modo experimental u observacional. (revisado en Lahoz-Beltrá, 2004, *Bioinformática, Simulación, vida artificial e inteligencia artificial*, Díaz de Santos Ed., pp. 13-46)

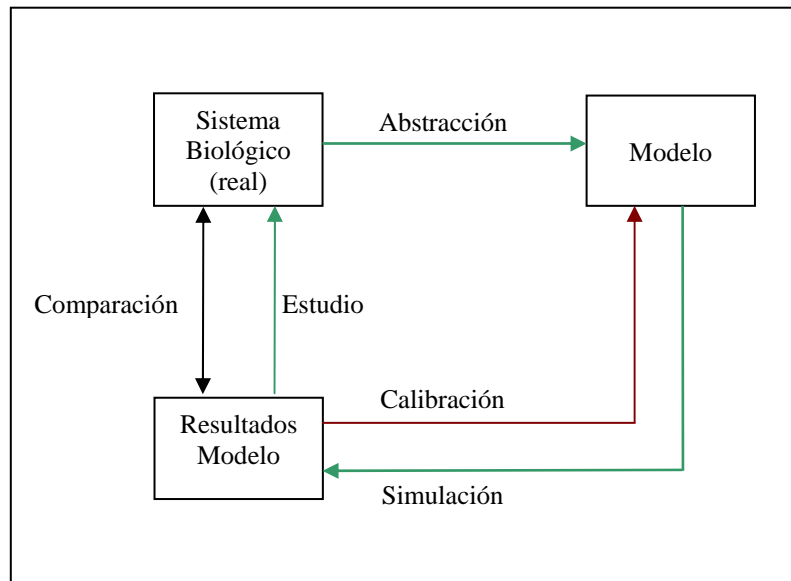


Figura 1. Diagrama para la construcción de un modelo representativo de un sistema biológico real.

En la Figura 1 se pueden identificar las fases que sigue la elaboración de un modelo. La primera es realizar un estudio profundo del sistema. Mediante este estudio, se seleccionan las variables más importantes, las relaciones, e incluso los comportamientos esperados. A continuación se realiza el modelo (lo cual implica un importante ejercicio de abstracción y traducción), para finalmente realizar simulaciones sobre dicho modelo. Si los resultados no son satisfactorios (normalmente porque no se corresponden con los reales o con los esperados), es fundamental volver a analizar el sistema biológico real y plantearse si faltan por añadir elementos y/o relaciones que puedan ser relevantes. Este bucle formado por estudio → abstracción → simulación no debe alterarse hacia un bucle (no representado en figura 1) de simulación → modificación del modelo. El motivo es que con suficientes grados de libertad (suficientes variables) y un alto conocimiento en modelización, es posible aproximar en gran medida la simulación de un modelo a la salida deseada. El problema estriba en algo tan trivial como recordar que ese no era el objetivo inicial. El objetivo era crear un modelo que explique y se comporte como el sistema biológico real, y no tener un aproximador de funciones (casi universal) cuyo funcionamiento interno nada tenga que ver con el biológico. Como fase final, una vez que al menos cualitativamente el resultado es satisfactorio, se pueden calibrar los parámetros siempre dentro de los rangos conocidos (lo cual además permitirá ir comprobando la sensibilidad del sistema).

DINÁMICA DE SISTEMAS

Son varias las definiciones existentes de Dinámica de Sistemas, si bien hay dos que logran representar muy bien la esencia de esta metodología:

“Es una metodología de uso generalizado para modelar y estudiar el comportamiento de cualquier clase de sistemas y su comportamiento a través del tiempo con tal de que tenga características de existencias de retardos y bucles de realimentación”. (Martínez y Requema. “Simulación dinámica por ordenador” Alianza Editorial, Madrid, 1988.)

“Es un método en el cual se combinan el análisis y la síntesis, suministrando un ejemplo concreto de la metodología sistémica. La dinámica de sistemas suministra un lenguaje que permite expresar las relaciones que se producen en el seno de un sistema, y explicar como se genera su comportamiento”. Aracil y Gordillo. “Dinámica de sistemas”, Alianza Editorial, Madrid, 1997.

La Dinámica de Sistemas usa conceptos del campo del control realimentado para estructurar información en un modelo de simulación por ordenador. Un ordenador ejecuta los papeles de los individuos en el mundo real. La simulación resultante revela implicaciones del comportamiento del sistema representado por el modelo. A nivel numérico, debajo de un modelo en Dinámica de Sistemas subyacen ecuaciones diferenciales, cuyas integrales a lo largo del tiempo muestran las dinámicas del sistema que se ha modelado. Los modelos en Dinámica de Sistemas constan de Diagramas Causales y Diagramas de Flujo.

Los Diagramas Causales (aunque no son estrictamente necesarios) son una primera aproximación que proporciona bastante información acerca del futuro modelo que se va a realizar. Principalmente sirve para detectar la detección de ‘feedbacks’ positivos y negativos de las variables principales. En un modelo depredador-presa (ver Figura 2) el sistema se rige por un bucle negativo (ya que el número de relaciones negativas del bucle es impar). Esto significa que mientras haya presencia de ambas especies, hay una tendencia natural del sistema hacia el equilibrio. La potencia de este análisis radica en que se puede detectar comportamientos cualitativos sin haber escrito ni una sola ecuación y sin haber incluido ni un solo dato.

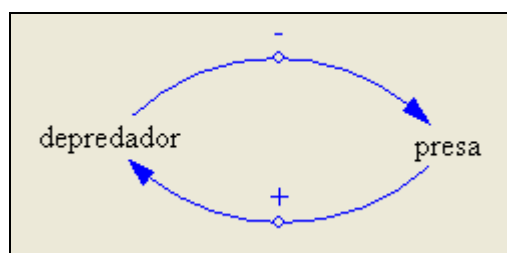


Figura 2: diagrama causal de un modelo depredador-presa. Presencia de un bucle negativo.

Los Diagramas Causales son de más ayuda a medida que el modelo es más complejo, y los comportamientos ya no son tan intuitivos como el caso del sistema depredador-presa (ver Figura 3).

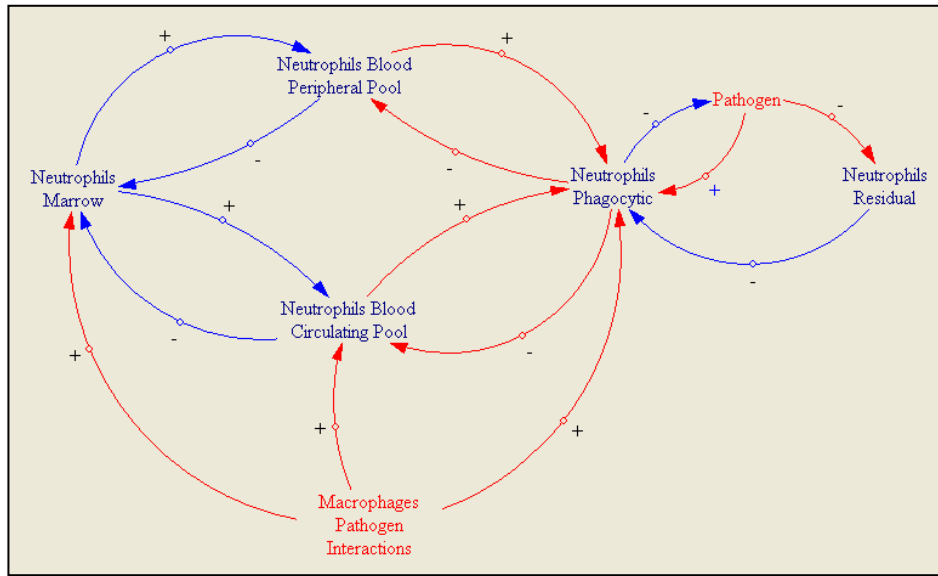


Figura 3: diagrama causal de los neutrófilos del sistema inmune innato (humano).

El Diagrama de Flujos, también conocido como Diagrama de Forrester, consta principalmente de 3 elementos: niveles, flujos y variables auxiliares (ver figura 4). En un ejemplo muy sencillo.

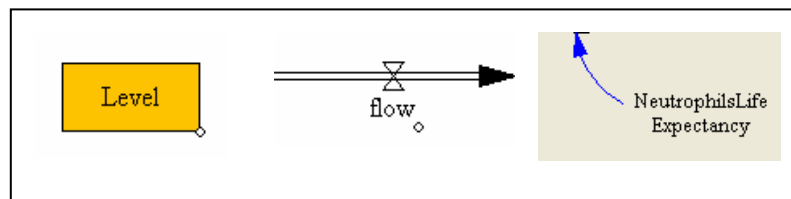


Figura 4: Niveles, flujos y variables auxiliares son los elementos del Diagrama de Flujos

Tanto en el libro de Aracil, (Aracil, 1986, Introducción a la Dinámica de Sistemas, Alianza Ed.) como en el de Juan Martín, Sysware, se pueden adquirir las pautas adecuadas para modelar Diagramas de Flujos de forma correcta. Como pequeña introducción, en la figura 5 se puede observar cómo implementar en un Diagrama de Flujos el clásico crecimiento exponencial de una bacteria (Pathogen=P) a un ritmo (proliferationRate=alfa).

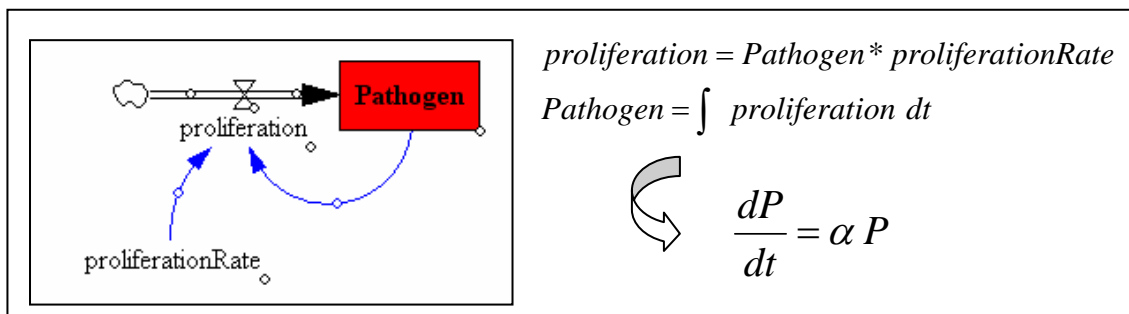


Figura 5: Equivalencia entre un Diagrama de Forrester y una ecuación diferencial.

Teniendo en cuenta que un modelo en Dinámica de Sistemas se puede expresar en ecuaciones diferenciales, ¿Dónde está, por tanto, la ventaja de la Dinámica de Sistemas? Principalmente en la forma de diseñar. Las ecuaciones diferenciales que rigen el sistema no son más que la consecuencia del diseño del Diagrama Causal y del Diagrama de Flujos. De esta forma, plasmar el conocimiento de un sistema en un modelo se realiza de una forma mucho más natural, aun cuando se sea un experto en ecuaciones diferenciales. Una vez terminado el modelo, será el momento de extraer las ecuaciones para realizar estudios analíticos, de puntos de equilibrio, etc. Se puede decir que la Dinámica de Sistemas es respecto a las ecuaciones diferenciales como la programación orientada a objetos lo es a la programación de medio-bajo nivel (véase C, ensamblador, etc.). Si para hacer un modelo/programa uno se basta con escribir directamente ecuaciones diferenciales / instrucciones C, no necesita ningún nivel de abstracción mayor. Cuando la complejidad del modelo/programa lo requiere, soluciones de alto nivel del tipo Dinámica de Sistemas / Java son de gran utilidad.

A esto hay que añadir que la legibilidad del modelo como transferencia de conocimiento es muy alta en Dinámica de Sistemas. Expertos del sistema que se está modelando (médicos, biólogos, etc.) pueden aportar conocimiento y puntos de vista, sin ser conscientes de que en consecuencia están corrigiendo ecuaciones diferenciales.

SISTEMAS BASADOS EN AGENTES

"Confieso no saber más de lo que ocurre en la mente humana que lo que sé de la mente de una hormiga. Ahora que lo pienso, ése podría ser un buen punto de partida."

(Lewis Thomas, 1973)

La evolución de reglas simples (en un nivel de abstracción) a complejas (en un nivel superior) es lo que se denomina "emergencia". Para estudiar propiedades emergentes de sistemas, la modelización basada en agentes resulta ser la más adecuada.

Los Sistemas Basados en Agentes ofrecen una perspectiva muy diferente al resto de metodologías. Las reglas que rigen el sistema no son "grupales" si no que se aplican a cada individuo o agente. Esta estrategia sigue la idea de que el comportamiento a nivel grupal es más que el producto del comportamiento de cada individuo en base a unas reglas y a una información local que nada tienen que ver con una conciencia de grupo. Bajo esta perspectiva, la definición de sistema de Jay Forrester *"Conjunto de partes que trabajan para lograr un objetivo común"* habría que generalizarla a *"conjunto de partes que interactúan y producen resultado global (sea o no su objetivo)"*.

Tratemos, desde este punto de vista, un modelo depredador-presa (ver Figura 6). Un depredador come las presas que encuentra, se aparea, y muere por vejez o inanición. Estas reglas que rigen su vida (a un nivel muy básico), junto con las reglas fundamentales para la presa, producen una macroconducta observable a nivel grupal muy conocida. Esto es, si buscamos configuraciones en las que ambas especies sobrevivan, encontramos dinámicas poblacionales oscilatorias como consecuencia emergente. Esta propiedad no se podía extrapolar a partir de las reglas de cada agente, que nada tenían que ver con equilibrios oscilatorios y sí con su propia supervivencia.

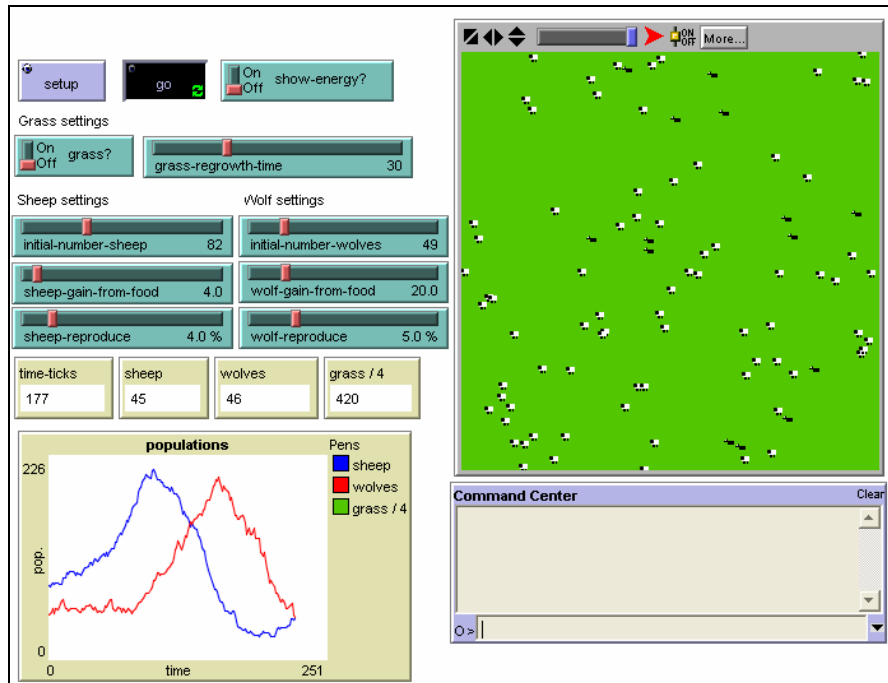


Figura 6: NetLogo, modelo 'Wolfsheep Predation' (Wilensky, U. (1998). NetLogo Wolf Sheep Predation model. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/WolfSheepPredation>. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL.)

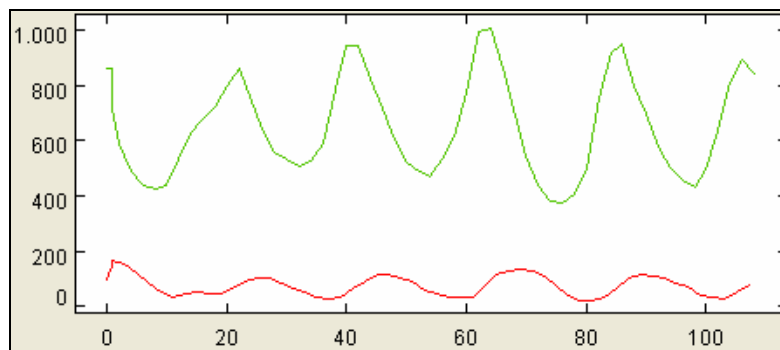


Figura 7: ejemplo de un modelo depredador-presa obtenido mediante un modelo basado en agentes

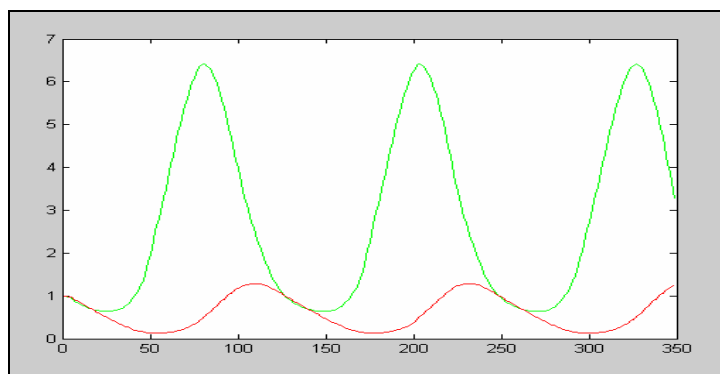


Figura 8: ejemplo de un modelo depredador-presa obtenido mediante la integración de un sistema de ecuaciones diferenciales.

Tal y como reflejan las figuras 7 y 8, las dinámicas obtenidas por modelos depredador-presa con Sistemas Basados en Agentes y con ecuaciones diferenciales (incluyendo Dinámica de Sistemas) se muestran sustancialmente distintas en su desarrollo. Mientras que en las ecuaciones diferenciales la existencia de un equilibrio (aunque éste sea oscilatorio) hace que el sistema sea totalmente determinista una vez que conocemos un periodo, el modelo basado en agentes conlleva de forma intrínseca la estocasticidad de que los agentes interactúen, proliferen y/o mueran, lo cual hace que las dinámicas no sean exactamente iguales periodo tras periodo. En este sentido, las dinámicas de los Sistemas Basados en Agentes parecen ser más realistas para los sistemas complejos, dado que rara vez resultan ser ni totalmente deterministas ni perfectamente periódicos.

Como ejemplos, el sistema inmune, el sistema nervioso central, las colonias de hormigas, e incluso las ciudades, son sistemas con propiedades emergentes. En este contexto, es evidente que en muchas ocasiones el objetivo no es tan sólo representar fielmente las propiedades emergentes de un sistema. La tarea más ambiciosa consiste en ser capaz de orientar el sistema emergente hacia comportamientos deseados a partir de reglas básicas a nivel de agente. Desde los años 90, ya se construyen sistemas emergentes que nos recomiendan libros, nos encuentran amigos, o tratan de vencernos en algún videojuego. El siguiente gran reto es controlar los que se producen en los sistemas biológicos, la mayoría de ellos muy robustos y resistentes al cambio. (revisado en Johnson, 2001, *Sistemas emergentes*, Turner Ed., pp. 13-23)

Existen diversas herramientas gratuitas para la implementación de modelos basados en agentes. Destacar StarLogo (<http://education.mit.edu/starlogo/>) desarrollada en el MIT, y NetLogo (<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>) desarrollado en la Universidad de Northwestern.

DISCUSIÓN

A modo de síntesis, se puede afirmar que los modelos son de gran utilidad para comprender las dinámicas de sistemas y procesos biológicos. Es importante destacar que un modelo nunca debe tener como objetivo suprimir la parte experimental. La razón es que los datos experimentales son precisamente la fuente de riqueza del modelo, y también su validación. Modelos y experimentos necesitan los unos de los otros, o mejor dicho, la investigación necesita de ambos para comprender y tratar de controlar sistemas y procesos tan complejos como los biológicos.

En lo que a modelización se refiere, las dos metodologías presentadas provocan una disyuntiva obligada, muy bien resumida por Schieritz et al. en el artículo "Modelar el bosque o modelar el árbol" (Shieritz et al., 'Modeling the forest or modeling the trees. A comparison of System Dynamics and Agent-Based Simulation'). En efecto, el nivel de abstracción elegido determina en gran parte el enfoque del modelo. Las fuentes de datos disponibles y el tipo de propiedades que queremos comprender determinarán la metodología más adecuada.

En los últimos años, la necesidad de comprender sistemas y procesos relacionados con la Biología ha dado lugar a multitud de disciplinas. La más conocida es la Bioinformática (término ampliamente extendido en el ámbito científico), cuya acepción se ha reducido al ámbito de Genómica, Proteómica (análisis y predicción) y desarrollo de grandes plataformas de gestión de bases de

datos biológicos. También han surgido nuevas disciplinas como Inmunoinformática (del inglés 'Immunoinformatics') que ya va por su segundo symposium internacional (<http://www.bu.edu/bioinformatics/symposium/index.html>), o Neuroinformática (del inglés 'Neuroinformatics') que ya cuenta con un fantástico portal de recursos (<http://www.neuroinf.org/>). En realidad, todas las áreas de conocimiento relacionadas con Biología y Ciencias de la Vida son susceptibles de avances gracias a la elaboración de modelos, y es muy posible que en el futuro inmediato surjan nuevas disciplinas. En concreto, la modelización matemática ha dado grandes avances en campos como el estudio del sistema inmune y su respuesta en diferentes contextos. Investigadores de la talla de Alan Perelson, Martin Nowak o el recientemente fallecido Lee Segel han realizado trabajos que han supuesto grandes aportaciones para la Inmunología. También los estudios realizados durante los últimos años por Antonio Bru y sus colaboradores están dando sus frutos en la comprensión del crecimiento de tumores y su interacción con el sistema inmune innato (Bru et al., 2003, 'The universal dynamics of tumor growth', *Biophysical Journal* 85:2948-2961).

Los grupos interdisciplinarios formados por biólogos, físicos, ingenieros, médicos y estadísticos parecen ser los más preparados para afrontar el estudio de sistemas biológicos (complejos y con propiedades emergentes) con las mayores garantías posibles. El futuro inmediato mostrará si vamos por buen camino...

AGRADECIMIENTOS

Jorge Sepulcre y Pablo Villoslada, Laboratorio de Neuroinmunología-Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA, Pamplona).