

Simulación de sistemas Multi-Agente mediante un esquema Monte Carlo basado en ecuaciones diferenciales ordinarias

Ekaitz Zulueta Guerrero*, Asier González González**, Jose Manuel Lopez-Guede * Isidro Calvo Gordillo*

* *Departamento de ingeniería de Sistemas y Automática, E.U. Ingeniería de Vitoria-Gasteiz, C/ Nieves Cano, 12, 01006, Vitoria-Gasteiz, España*
(e-mail: {ekaitz.zulueta, jm.lopez, isidro.calvo@ehu.es})

** *Fundación LEIA C.D.T., Parque Tecnológico de Álava C/ Leonardo Da Vinci, 11, 01510, Miñano (Álava), España*
(e-mail: asierg@leia.es)

Resumen: En este trabajo se expone una metodología para modelar un sistema Multi-Agente (SMA), para que sea equivalente a un sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDO), mediante un esquema basado en el método de Monte Carlo. Se muestra que el SMA puede describir con mayor riqueza modelos de sistemas dinámicos con variables cuantificadas discretas. Estos sistemas son muy acordes con los sistemas biológicos y fisiológicos, como el modelado de poblaciones o el modelado de enfermedades epidemiológicas, que en su mayoría se modelan con ecuaciones diferenciales. Los autores piensan que las ecuaciones diferenciales no son lo suficientemente apropiadas para modelar este tipo de problemas y proponen que se modelen con una técnica basada en agentes. Se plantea un caso basado en un modelo matemático de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) que se transforma en un SMA equivalente. Se realiza una simulación de los dos modelos (SMA y EDO) y se compara los resultados obtenidos.

Palabras Clave: ecuaciones diferenciales, modelo basado en agentes, Monte Carlo.

1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo se propone un nuevo enfoque en el modelado de sistemas biológicos dinámicos con variables cuantificadas discretas. Estos sistemas se ajustan, principalmente, a una gran cantidad de modelos dinámicos de tipo biológico y fisiológico, como el modelado de poblaciones (Murray, 2002a) o el modelado de enfermedades epidemiológicas (Murray, 2002b).

Para el modelado de los sistemas biológicos dinámicos se usan diferentes técnicas matemáticas, entre las más destacadas están las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), las ecuaciones diferenciales parciales y modelos basados en procesos estocásticos (Komarova, 2005). De estas técnicas de modelado, el presente trabajo se centra en el modelado con EDO.

En la visión de los autores, modelar con ecuaciones diferenciales los sistemas biológicos dinámicos con variables cuantificadas discretas, no es adecuado y se plantea un nuevo enfoque basado en un sistema multi-agente (SMA). Este enfoque basado en agentes, que es equivalente al modelado de un sistema de EDO, modela el sistema de forma más realista.

Se presenta un caso práctico que compara los resultados obtenidos con estos dos sistemas: SMA y sistema de EDO. El caso práctico se basa en un modelo matemático de la Leucemia Mieloide Crónica (Pavón Morán, 2005).

1.1. La problemática del modelado con ecuaciones diferenciales

Existe una amplia bibliografía que trata el tema del modelado de sistemas biológicos dinámicos con ecuaciones diferenciales. En

(Basse, 2007) se modela un sistema de ecuaciones en derivadas parciales que gobierna la cinética de una población de células y la densidad de éstas en determinadas fases del ciclo de división celular. En (Spencer, 2004) se analiza un modelo de EDO que explora el equilibrio entre la angiogénesis, las tasas de muerte celular, las mutaciones genéticas y las tasas de reproducción en el desarrollo del cáncer. Otros modelados matemáticos de células tumorales con ecuaciones diferenciales pueden consultarse en (Nagy, 2004; Bunimovich-Mendrazitsky, 2008; Szymanska, 2009).

Como antes se ha expuesto, modelar con ecuaciones diferenciales este tipo de sistemas, no es lo suficientemente adecuado y es debido a varios factores:

- Un modelo basado en un sistema de ecuaciones diferenciales describe el sistema de forma determinista mediante valores promedio de las variables de estado. El modelo sólo considera el comportamiento medio de todos los individuos y sin tener en cuenta la varianza de la población (Oksendal, 2003). Esto es debido a que se asume que en una población grande la diferencia entre unas células y otras se reduce a cero.
- En el modelado de poblaciones y de enfermedades epidemiológicas existe una aleatoriedad explicada en parte por el fenómeno físico del efecto del movimiento browniano (Lewis, 1975). Las poblaciones de bacterias (Li, 2008) y de animales (Horne, 2007) están influidos por este efecto. De hecho, la distribución espacial de los elementos que conforman el modelo influye notablemente en su evolución, cuestión ésta, que no se contempla fácilmente en las ecuaciones diferenciales ordinarias, y que se puede plantear con naturalidad en nuestro enfoque.
- La aleatoriedad en la toma de datos reales y su repercusión

en los parámetros del modelo con ecuaciones diferenciales (Schilling, 2005).

- La estimación de los parámetros de un modelo de ecuaciones diferenciales no es sencillo (Donaldson, 2008; Schittkowski, 2002; Gennemark, 2007).
- La imprecisión de las condiciones iniciales (El-Gohary, 2009).
- Existe la posibilidad de que en un instante de tiempo alguna variable independiente del modelo de EDO dé un resultado negativo. Si se modela poblaciones o enfermedades epidemiológicas, esta situación no es correcta. Por ejemplo, no tiene sentido que el resultado a la cantidad de células que existen en un momento determinado sea negativa.
- Un sistema de EDO usa las variables independientes dentro del rango de los números reales. Modelar de esta manera poblaciones o enfermedades epidemiológicas es un error porque las variables dinámicas son discretas. Por ejemplo, si modelamos poblaciones de células no tiene sentido que el número de células sea fraccionario.
- En ocasiones el modelado con ecuaciones diferenciales hace que el sistema de ecuaciones sea muy complejo y cueste llegar a una solución por el elevado número de ecuaciones diferenciales o por la complejidad de éstas.

Por estas razones los autores creen que para modelar correctamente los sistemas biológicos dinámicos con variables cuantificadas discretas no es posible únicamente con ecuaciones diferenciales y es necesario buscar otro enfoque en el modelado de este tipo de sistemas.

1.2. Trabajos relacionados

Existen algunos trabajos que comparan las ecuaciones diferenciales con modelos multi-agente (Meyer-Hermann, 2008). También existen trabajos de modelos híbridos de ecuaciones diferenciales y agentes (Banerjee, 2009).

El presente trabajo muestra la metodología para transformar un sistema de EDO en un SMA equivalente y muestra la comparativa de los dos modelos mediante un caso práctico basado en un modelo matemático con un sistema de EDO de Leucemia Mieloide Crónica.

2. ARQUITECTURA

La arquitectura genérica equivalente que se propone, se basa en un modelo multi-Agente o SMA que se construye a partir de un sistema de EDO. Se considera para simplificar el desarrollo que todas las ecuaciones diferenciales son EDO de primer orden.

Primeramente, asumimos que se parte de un modelo con un sistema de una o varias EDO que describen correctamente el comportamiento medio de un sistema biológico dinámico con variables cuantificadas discretas.

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (1)$$

A partir de este modelo de ecuaciones diferenciales se construye un SMA, un sistema de múltiples agentes autónomos, heterogéneos, que interactúan entre sí y con el entorno, buscando cada uno sus propios objetivos (Wooldridge, 2002).

El modelo Multi-Agente más sencillo y que reproduce el comportamiento de un modelo con EDO, está compuesto por tres elementos: los agentes, las diferentes conexiones y el entorno. A continuación se describe en detalle cada elemento del modelo.

2.1. Agentes

Un agente es una entidad de software situado en un entorno virtual capaz de actuar, comunicarse, reproducirse y en general tener un comportamiento autónomo. Un agente, en función de las percepciones y de sus recursos, interactúa con el entorno y con otros agentes (Ferber, 1999).

En la figura 1 puede verse el esquema que sigue un agente en cada iteración. Primero percibe, luego decide y por último actúa.



Figura 1. Proceso que sigue cada agente en cada iteración.

En la arquitectura que se propone, los agentes del SMA corresponden a las variables de (1) de la siguiente manera:

- El número de especies diferentes de Agentes del SMA corresponde al número de variables independientes “n” en el sistema de EDO.
- La suma del número de individuos de cada especie en el SMA corresponde a las variables independientes de sistema de EDO ‘ x_1, x_2, \dots, x_n ’.

2.1.1. Percepciones

Cada agente recibe en cada iteración una serie de datos que son recogidos del entorno aunque de forma indirecta pueden ser datos que provienen de otros agentes.

Para transformar el sistema de EDO en un SMA, cada agente percibe del entorno la información del número de agentes que existen de cada especie.

2.1.2. Decisiones

En función de las percepciones, cada agente toma unas decisiones. Estas decisiones se toman en función de las probabilidades de su máquina de estados interna (Cai, 2008), que puede tener o no memoria. La toma de decisiones es la parte central de su comportamiento.

Cada agente tiene al menos dos máquinas de estados, con probabilidades de transición entre los estados. Las máquinas de estados son dependientes del número de agentes de cada especie y del tiempo. Estas dos máquinas de estados son denominadas “Vivir-Morir” y “Reproducir-Abortar”.

Pueden añadirse otras máquinas de estados. Sin embargo, el caso más simple, que se detalla a continuación, es con dos máquinas de estados.

2.1.2.1. Máquina de estados “Vivir-Morir”

La máquina de estados “Vivir-Morir” está definida por dos estados “Vivo” y “Muerto”.

- Si un agente pasa a un estado “Muerto”, este agente se borra y desaparece. La probabilidad de que un agente “i” pase al estado “Muerto” se representa por ‘ $P_{i,m}$ ’.
- Si un agente está en el estado “Vivo”, existe y puede desplazarse por el entorno. La probabilidad de que un agente ‘i’ permanezca en el estado “Vivo” se representa por ‘ $P_{i,v}$ ’ y se calcula como:

$$P_{i,v} = 1 - P_{i,m}, \text{ para } i = 1, \dots, n. \quad (2)$$

En la figura 2 puede verse los dos estados y las probabilidades de transición. El estado “Muerto” es un estado absorbente, del cual el agente no puede salir.

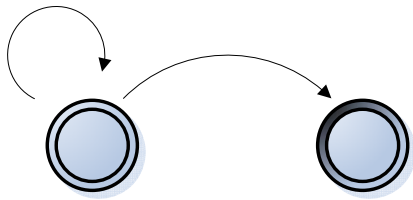


Figura 2. Máquina de estados “Vivir- Morir”.

2.1.2.2. Máquina de estados “Reproducir-Abortar”

La segunda máquina de estados “Reproducir-Abortar” tiene dos estados: “Reproduce” y “Aborto”.

- Un agente puede generar a partir de sí mismo un nuevo agente, a este estado lo llamamos “Reproduce”. La probabilidad de que un agente ‘i’ esté en el estado “Reproduce” se representa por ‘ $P_{i,r}$ ’.
- Si un agente no genera otro agente a partir de si mismo está en el estado “Aborto”. La probabilidad de que un agente “i” esté en el estado “Aborto” se representa por ‘ $P_{i,a}$ ’ y se calcula como:

P_v

$$P_{i,a} = 1 - P_{i,r}, \text{ para } i = 1, \dots, n. \quad (3)$$

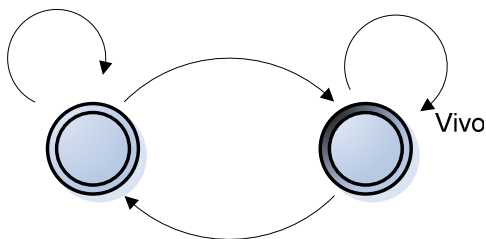


Figura 3. Máquina de estados “Reproducir-Abortar”.

2.1.3. Acciones

Las acciones representan las decisiones que toma un agente basándose en el estado en el que se encuentra. El caso más simple lo compone un agente que realiza las acciones de las máquinas de estados “Vivir- Morir” y “Reproducir-Abortar”.

Si un agente permanece en el estado “Vivo” de la máquina de

estados “Vivir- Morir”, realiza la acción de desplazarse por el entorno. Los agentes se desplazan por el entorno describiendo diferentes trayectorias. A cada especie de agente puede asignarse un tipo de movimiento característico. El movimiento browniano describe de forma realista las trayectorias de elementos biológicos o fisiológicos.

Si un agente pasa al estado “Reproduce” genera a un nuevo agente de la misma especie que se posiciona dentro del entorno en una ubicación muy cercana al agente que lo ha creado.

2.2. Entorno

Las entradas que un agente recibe, provienen del entorno y del mismo modo, las salidas que un agente produce van al entorno.

El modelado del entorno puede ser representado mediante una malla de celdas en la que cada celda puede haber un agente. Una celda es una zona delimitada desde la cual cada agente puede percibir las entradas del entorno y realizar las acciones (Weyns, 2005; Weyns, 2006). Se considera que en una misma celda no puede existir más de un agente.

2.3. Conexiones

Las comunicaciones entre agentes son el centro de las interacciones. Un agente sin comunicación está aislado, sin percepción de su entorno y sin capacidad para actuar correctamente. Los agentes pueden cooperar debido a que se comunican. La cooperación permite coordinar sus acciones y organizarse para alcanzar un objetivo común.

2.4. Modelado del tiempo

El tiempo se modela discretamente y evoluciona con respecto a una constante de tiempo. El intervalo de tiempo entre dos eventos puede ser cualquier número real. En el SMA todos los agentes actúan e interactúan al mismo tiempo con respecto al principio de causalidad (Fianyo, 1998).

3. CALCULO DE LAS PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN

Inicialmente es necesario transformar una ecuación diferencial continua en una ecuación diferencial discreta mediante la aproximación por diferencias finita. Muerte

$$\frac{dx}{dt} \approx \frac{\Delta x}{\Delta t} \quad (4)$$

Por otro lado, para el cálculo de las probabilidades de las máquinas de estados de cada agente en cada iteración, se utiliza un esquema Monte Carlo.

Un modelo basado en un esquema de Monte Carlo es un modelo que se basa en un generador de números aleatorios con una determinada distribución para realizar una previsión, estimación o análisis (Fishman, 1996).

El generador de números aleatorios que se utiliza para simular el SMA propuesto por los autores, devuelve números pseudo aleatorios con una distribución uniforme en el intervalo (0, 1). Haciendo uso de este generador se logra crear los eventos con

las probabilidades que corresponden a cada agente en un instante dado.

3.1. Probabilidades si $f(x_1, \dots, x_n, t) < 0$

Si ' $f(x_1, \dots, x_n, t) < 0$ ', ningún agente se reproduce en este instante de tiempo ' t '. Por tanto, los únicos eventos posibles son la supervivencia o la muerte de un agente mediante la máquina de estados "*Vivir-Morir*".

Las probabilidades de transición de la máquina de estados "*Vivir-Morir*" son definidas como un proceso binomial, porque los agentes pueden estar en el estado "*Vivo*" o pueden pasar al estado absorbente "*Muerto*" con una probabilidad.

$$G(M_i) = \binom{x_i}{M_i} \cdot (P_{i,m})^{M_i} \cdot (1 - P_{i,m})^{x_i - M_i} \quad (5)$$

Para $i = 1, \dots, n$, siendo:

- ' M_i ' es el número de agentes de la especie ' i ' que mueren en el siguiente instante de tiempo.
- ' x_i ' es el número total de agentes de la especie ' i ' en un instante de tiempo ' t '.
- ' $P_{i,m}$ ' es la probabilidad de muerte de un agente de la especie ' i ' en el siguiente instante de tiempo.
- ' $G(M_i)$ ' es la probabilidad de que ' M_i ' agentes mueran.

El valor medio del número de agentes que mueren en el siguiente instante de tiempo sigue una distribución binomial. La esperanza matemática o valor esperado de ' M_i ' es:

$$E(M_i) = x_i \cdot P_{i,m}, \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (6)$$

La esperanza o valor esperado de ' M_i ' es igual al valor medio del número de agentes de la especie ' i ' que mueren entre los instantes ' t ' y ' $t + \Delta t$ ', y a la vez es igual al valor absoluto del decremento de la variable independiente ' x_i ' de la ecuación diferencial. Empleando (4), (5) y (6) se obtiene:

$$x_i \cdot P_{i,m} = E(M_i) = \left| f(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t, \quad (7)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (7) y despejando ' $P_{i,m}$ ' se obtiene:

$$P_{i,m} = \frac{\left| f(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (8)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (2) y (8) se calcula el valor de ' $P_{i,v}$ ':

$$P_{i,v} = 1 - \frac{\left| f(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (9)$$

para $i = 1, \dots, n$.

3.2. Probabilidades si $f(x, t) > 0$

Si ' $f(x_1, \dots, x_n, t) > 0$ ', ningún agente muere en este instante de tiempo ' t '. Por tanto, los únicos eventos posibles son la supervivencia o la reproducción de un agente mediante la máquina de estados "*Reproducir-Abortar*".

Las probabilidades de transición de la máquina de estados "*Reproducir-Abortar*" son definidas también como un proceso binomial, porque los agentes pueden estar en el estado "*Reproduce*" o en el estado "*Aborto*" con una probabilidad de transición.

$$G(R_i) = \binom{x_i}{R_i} \cdot (P_r)^{R_i} \cdot (1 - P_r)^{x_i - R_i} \quad (10)$$

Para $i = 1, \dots, n$, siendo:

- ' R_i ' es el número de agentes de la especie ' i ' que nacen en el siguiente instante de tiempo.
- ' x_i ' es el número total de agentes de la especie ' i ' en un instante de tiempo ' t '.
- ' $P_{i,r}$ ' es la probabilidad de que un agente de la especie ' i ' muera en el siguiente instante de tiempo.
- ' $G(R_i)$ ' es la probabilidad de que ' R_i ' agentes se reproduzcan.

El valor medio del número de agentes que nacen en el siguiente instante de tiempo sigue una distribución binomial. La esperanza matemática o valor esperado de ' R_i ' es:

$$E(R_i) = x_i \cdot P_{i,r}, \quad \text{para } i = 1, \dots, n. \quad (11)$$

La esperanza o valor esperado de ' R_i ' es igual al valor medio del número de agentes de la especie ' i ' que entre los instantes ' t ' y ' $t + \Delta t$ ' y a la vez es igual al incremento de la variable independiente ' x_i ' de la ecuación diferencial. Empleando (4), (10) y (11) se obtiene:

$$x_i \cdot P_{i,r} = \left| f(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t, \quad (12)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (12) y despejando ' $P_{i,r}$ ' se obtiene:

$$P_{i,r} = \frac{\left| f(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (13)$$

para $i = 1, \dots, n$.

Empleando (3) y (13) se calcula el valor de ' $P_{i,a}$ ':

$$P_{i,a} = 1 - \frac{\left| f(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \right| \cdot \Delta t}{x_i}, \quad (14)$$

para $i = 1, \dots, n$.

3.3. Probabilidades si $f(x_1, \dots, x_n, t) = 0$

Si $f(x_1, \dots, x_n, t) = 0$, no se produce ninguna defunción ni ningún nacimiento. En este caso se puede introducir un comportamiento aleatorio cuya varianza se puede modular ajustándose a la realidad del sistema modelado.

4. MODELO DE LMC CON UN SMA EQUIVALENTE SISTEMA DE EDO EQUIVALENTE A SMA

Un sistema de EDO, que modela la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), es utilizado para ser comparado con el SMA. La LMC es un cáncer que afecta las células que circulan en el sistema inmune.

El modelo de EDO elegido consiste en 3 poblaciones de células: las células T vírgenes, las células T activadas específicamente para la LMC y las células cancerígenas de LMC. El modelo de LMC, con los parámetros utilizados en el presente trabajo y las condiciones iniciales de las EDO, está descrito en profundidad en (Moore, 2004). A continuación se muestra el sistema de EDO elegido.

$$\begin{cases} \frac{dT_n}{dt} = s_n - d_n \cdot T_n - k_n \cdot T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \\ \frac{dT_e}{dt} = \alpha_n \cdot k_n \cdot T_n \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) + \alpha_e \cdot T_e \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) - d_e \cdot T_e - \gamma_e \cdot C \cdot T_e \\ \frac{dC}{dt} = r_c \cdot C \cdot \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - d_c \cdot C - \gamma_c \cdot C \cdot T_e \end{cases} \quad (15)$$

Siendo:

- ' t ' representa el tiempo medido en días.
- ' T_n ' representa el número de "células T vírgenes" (naive T cells) por ' μl '.
- ' T_e ' representa el número de "células T activadas específicamente para la LMC" por ' μl '.
- ' C ' representa el número de "células cancerígenas de LMC" por ' μl '.

4.1. SMA equivalente

Las probabilidades de transición de las máquinas de estados "Reproducir-Abortar" y "Vivir-Morir" son calculadas para las 3 especies de agentes.

4.1.1. Máquina de estados "Reproducir-Abortar"

Las probabilidades de transición de la máquina de estados "Reproducir-Abortar" de la especie de células ' T_n ' son:

$$P_{1,m}(T_n, T_e, C) = \frac{\left(s_n - d_n \cdot T_n - k_n \cdot T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \right)}{T_n} \cdot \Delta t \quad (16)$$

$$P_{1,a}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{1,m}(T_n, T_e, C) \quad (17)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados "Reproducir-Abortar" de la especie de células ' T_e ' son:

$$P_{2,r}(T_n, T_e, C) = \frac{\Delta t}{T_e} \cdot \left(\alpha_n \cdot k_n \cdot T_n \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) + \alpha_e \cdot T_e \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) - d_e \cdot T_e - \gamma_e \cdot C \cdot T_e \right) \quad (18)$$

$$P_{2,a}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{2,r}(T_n, T_e, C) \quad (19)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados "Reproducir-Abortar" de la especie de células ' C ' son:

$$P_{3,r}(T_n, T_e, C) = \frac{\left(r_c \cdot C \cdot \ln \left(\frac{C_{\max}}{C} \right) - d_c \cdot C - \gamma_c \cdot C \cdot T_e \right)}{C} \cdot \Delta t \quad (20)$$

$$P_{3,a}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{3,r}(T_n, T_e, C) \quad (21)$$

4.1.2. Máquina de estados "Vivir-Morir"

Las probabilidades de transición de la máquina de estados "Vivir-Morir" de la especie de células ' T_n ' son:

$$P_{1,m}(T_n, T_e, C) = \frac{\left(s_n - d_n \cdot T_n - k_n \cdot T_n \left(\frac{C}{C+\eta} \right) \right)}{T_n} \cdot \Delta t \quad (22)$$

$$P_{1,v}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{1,m}(T_n, T_e, C) \quad (23)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados "Vivir-Morir" de la especie de células ' T_e ' son:

$$P_{2,m}(T_n, T_e, C) = \frac{\Delta t}{T_e} \cdot \left(\alpha_n \cdot k_n \cdot T_n \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) + \alpha_e \cdot T_e \cdot \left(\frac{C}{C+\eta} \right) - d_e \cdot T_e - \gamma_e \cdot C \cdot T_e \right) \quad (24)$$

$$P_{2,v}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{2,m}(T_n, T_e, C) \quad (25)$$

Las probabilidades de transición de la máquina de estados “Vivir-Morir” de la especie de células ‘C’ son:

$$P_{3,m}(T_n, T_e, C) = \frac{\left[r_c \cdot C \cdot \ln\left(\frac{C_{\max}}{C}\right) - d_e \cdot C - \gamma_c \cdot C \cdot T \right]}{C} \cdot \Delta t \quad (26)$$

$$P_{3,v}(T_n, T_e, C) = 1 - P_{3,m}(T_n, T_e, C) \quad (27)$$

4.2. Simulación

La simulación del sistema de EDO y del SMA es realizada con los siguientes parámetros que son propuestos por (Moore, 2004).

Tabla 1. Los valores para los parámetros de la simulación.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidades
‘s _n ’	Fuente de ‘T _n ’	0.071	$\frac{\text{celulas}}{\mu\text{l} \cdot \text{días}}$
‘d _n ’	Índice de mortalidad de ‘T _n ’	0.050	días^{-1}
‘d _e ’	Índice de mortalidad de ‘T _e ’	0.12	días^{-1}
‘d _c ’	Índice de mortalidad de ‘C’	0.68	días^{-1}
‘k _n ’	Diferenciación de ‘T _n ’	0.063	días^{-1}
‘H’	Michaelis-Menten	43	$\frac{\text{celulas}}{\mu\text{l}}$
‘α _n ’	Proliferación ‘T _e ’	0.56	
‘α _e ’	Reclutamiento ‘T _e ’	0.53	días^{-1}
‘C _{max} ’	‘C’ máximo	190000	$\frac{\text{celulas}}{\mu\text{l}}$
‘r _c ’	Crecimiento de C	0.23	días^{-1}
‘γ _e ’	Perdida de ‘T _e ’ debido a C	0.0077	$\frac{\mu\text{l}}{\text{celulas} \cdot \text{días}}$
‘γ _c ’	Perdida de C debido a ‘T _e ’	0.047	$\frac{\mu\text{l}}{\text{celulas} \cdot \text{días}}$

Las siguientes condiciones iniciales son usadas para la simulación de los dos modelos (SMA y sistema de EDO):

- $T_n = 1510 \frac{\text{células } T \text{ vírgenes}}{\mu\text{l}}$ EDO):
- $T_e = 20 \frac{\text{células } T \text{ activadas específicamente para la LMC}}{\mu\text{l}}$

- $C = 10000 \frac{\text{células cancerígenas de LMC}}{\mu\text{l}}$

El movimiento browniano es elegido para el desplazamiento de los agentes por el entorno porque es un modelo biológico de una población de células que interactúan dentro de un fluido sanguíneo. En esta aplicación, si bien se han introducido agentes móviles, no se ha contemplado los valores que cada agente puede obtener a nivel local. Por tanto las probabilidades de muerte o reproducción de las células de la misma especie en un determinado instante van a ser las mismas, independientemente de la posición que ocupen en el entorno.

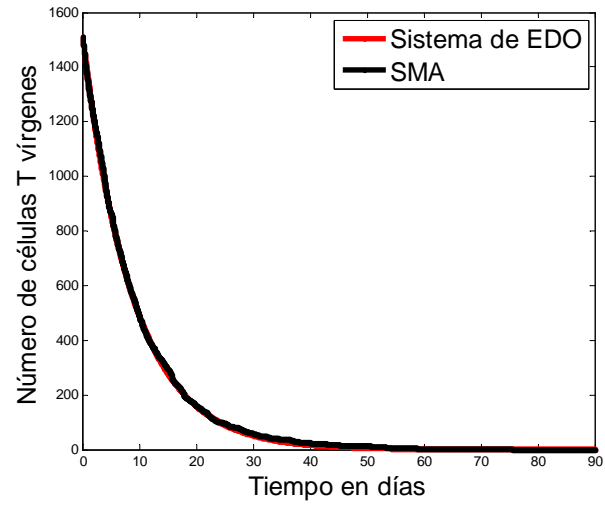


Figura 4. Comparativa entre el SMA y el sistema de EDO en la evolución de las “células T vírgenes”.

En la figura 4 puede observarse que el modelo de EDO y SMA se comportan de forma similar al modelar el número de “células T vírgenes”.

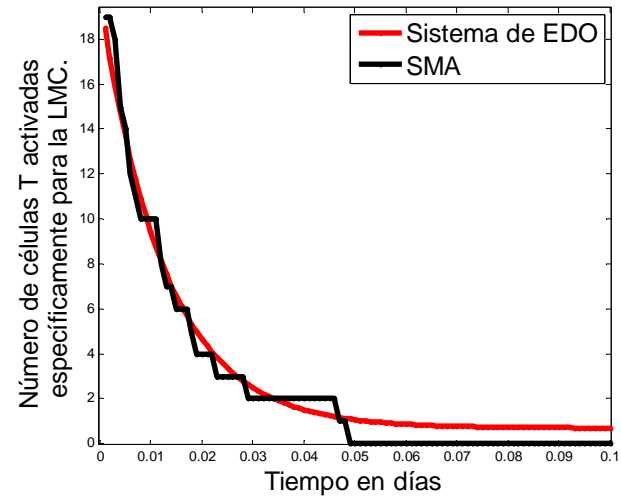


Figura 5. Comparativa entre el SMA y el sistema de EDO en la evolución de las “células T activadas específicamente para la LMC”.

Al modelar el número de “células *T* activadas específicamente para la LMC” el SMA y el modelo de EDO se comportan de forma distinta como puede observarse en la figura 5. En la figura 5 se muestra el intervalo de tiempo entre 0 y 0.1 días porque es el intervalo más significativo.

El modelo de EDO no define con claridad el instante en el que las “células *T* activadas específicamente para la LMC” se extinguen porque estas células tienden a cero pero sin llegar a alcanzarlo en ningún momento.

El SMA define claramente el instante en el que las “células *T* activadas específicamente para la LMC” se extinguen. En esta simulación el instante en el que se extinguen está en torno a los 0.05 días.

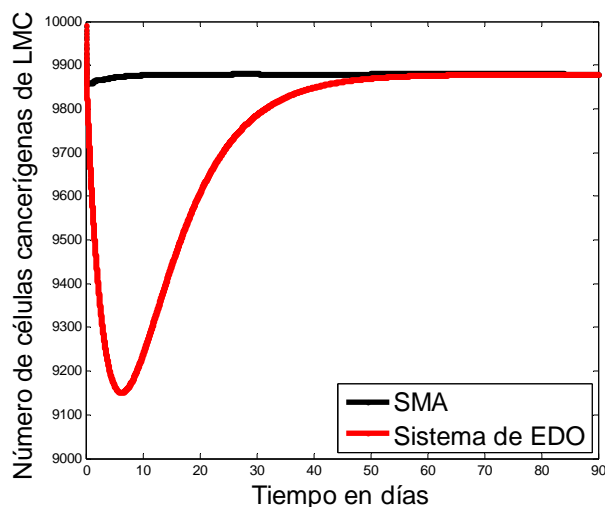


Figura 6. Comparativa entre el SMA y el sistema de EDO en la evolución de las “células cancerígenas de LMC”.

Al modelar el número de “células cancerígenas de LMC” el modelo de EDO y SMA no se comportan de la misma forma aunque los dos modelos tienden hacia el mismo punto de equilibrio, tal y como se observa en la figura 6.

El diferente comportamiento de los modelos se explica porque en el SMA las “células *T* activadas específicamente para la LMC” se extinguen completamente en el instante 0.05 días, mientras que en el modelo de EDO el número de “células *T* activadas específicamente para la LMC” a partir de ese instante es un número fraccionario menor que uno.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo se muestra la metodología para transformar un sistema de EDO en un SMA equivalente y las ventajas de modelar, sistemas biológicos dinámicos con variables cuantificadas discretas, con este tipo de sistema basado en agentes.

Según se muestra en este trabajo, el SMA modela poblaciones o enfermedades epidemiológicas de un modo más realista porque cada variable dinámica del sistema de EDO equivale al número de agentes de esa especie. De esta forma, el SMA modela las variables de un modo discreto y dentro del rango de los números

positivos.

El SMA se modela por medio de una ley estocástica o distribución estadística, describiendo el sistema de una forma más realista, porque tiene en cuenta no solo el comportamiento medio, sino también la dispersión de la población. Esta aleatoriedad se consigue por un lado, mediante las interacciones entre los agentes y por otro, mediante los movimientos que describe cada agente dentro del entorno. En el ejemplo propuesto no se ha contemplado la influencia de la distribución espacial de los agentes por simplicidad en la exposición del modelo.

Con el SMA es posible estimar la probabilidad de cada posible solución y dar una probabilidad de un evento concreto, ya que se disponen de las probabilidades de transición en cada instante. Esta propiedad es especialmente importante cuando se quiere conocer la probabilidad de eliminación completa de las células de un tumor en concreto en tratamientos de cáncer.

Las ideas que se han expuesto simulan un SMA sencillo y equivalente a un sistema de EDO pero se pueden fácilmente generalizar con agentes más complejos, donde su comportamiento dependa más de los valores locales que de valores promedio generales, haciendo que la distribución espacial de los agentes sea una cuestión relevante.

6. REFERENCIAS

- Murray J. D. (2002). Models for Interacting Populations. *Mathematical biology: I. An introduction* (3rd ed). p. 79-118. Springer.
- Murray J. D. (2002). Dynamics of Infectious Diseases. *Mathematical biology: I. An introduction* (3rd ed). p. 315-394. Springer.
- Wodarz D. and Komarova N. L. (2005). Mathematical modeling of tumorigenesis. *Computational Biology Of Cancer: Lecture Notes And Mathematical Modeling* (1rd ed). p. 13-26. World Scientific Publishing Company.
- Pavón Morán V, Hernández Ramírez P., Martínez Antuña G., Agramonte Llanes O., Jaime Fagundo J. C. y Bravo Regueiro J. (2005). Leucemia mieloide crónica: Actualización en Citogenética y Biología Molecular. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, vol. 21, n. 2.
- Basse B. and Ubezio P. (2007). A Generalised Age- and Phase-Structured Model of Human Tumour Cell Populations Both Unperturbed and Exposed to a Range of Cancer Therapies. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 69, p. 1673-1690.
- Spencer S. L., Berryman M. J., García J. A. and Abbott D. (2004). An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 231, p. 515-524.
- Nagy J. D. (2004). Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 66, p. 663-687.
- Bunimovich-Mendrazitsky S., Byrne H. and Stone L. (2008). Mathematical Model of Pulsed Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 70, p. 2055-2076.
- Szymanska Z., Urbanski J. and Marciniak-Czochra A. (2009). Mathematical modelling of the influence of heat shock proteins on cancer invasion of tissue. *Journal of Mathematical Biology*, vol. 58, p. 819-844.

- Oksendal B. (2003). Stochastic differential equations : an introduction with applications. Springer. Berlin.
- Lewis J. and Pulè J. (1975). Dynamical theories of Brownian motion. p. 516-519.
- Guanglai L., Lick-Kong T., Jay X. T. (2008). Amplified effect of Brownian motion in bacterial near-surface swimming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **vol. 105**, p. 18355-18355.
- Horne J. S., Garton, E. O., Krone S. M. and Lewis J. S. (2007). Analyzing animal movements using Brownian bridges. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **vol. 88**, p. 2354-2363.
- Schilling M., Maiwald T., Bohl S., Kollmann M., Kreutz C., Timmer J. and Klingmuller U. (2005). Computational processing and error reduction strategies for standardized quantitative data in biological networks. *Febs Journal*, **vol. 272**, p. 6400-6411.
- Donaldson R. and Gilbert D. (2008). A Model Checking Approach to the Parameter Estimation of Biochemical Pathways. *Lecture notes in bioinformatics*, **vol. 5307**, p. 269-287. 6th International Conference on Computational Methods in Systems Biology Rostock, Springer-Verlag Berlin
- Schittkowski K. (2002). *Numerical data fitting in dynamical systems: a practical introduction with applications and software*. Kluwer Academic Publishers.
- Gennemark P. and Wedelin D. (2007). Efficient algorithms for ordinary differential equation model identification of biological systems. *Iet Systems Biology*, **vol. 1**, p. 120-129.
- El-Gohary A. and Alwasel I. A. (2009). The chaos and optimal control of cancer model with complete unknown parameters. *Chaos, Solitons & Fractals*, **vol. 42**, p. 2865-2874.
- Meyer-Hermann M. (2008). *Agent-based models or differential equations: two ways to learn about selection mechanisms in germinal centres*. World Scientific Publ Co Pte Ltd.
- Banerjee S. and Moses M. (2009). A Hybrid Agent Based and Differential Equation Model of Body Size Effects on Pathogen Replication and Immune System Response. *Lecture Notes in Computer Science*, **vol. 5666**, p. 14-18.
- Wooldridge M. (2002). *Introduction to MultiAgent Systems*. John Wiley & Sons.
- Ferber J. (1999). *Multi-Agent Systems: An Introduction to Distributed Artificial Intelligence*. Addison-Wesley Professional.
- Cai Z., Lu W., Chen A. and Wen Z. (2008). *Multi-agent based dynamic multi-target cooperative tracking method, involves selecting deterministic finite automation by compound multi-agent for maintaining action state of compound multi-agent*. CN101303589-A.
- Weyns D., Parunak H.V., Michel F., Holvoet T. and Ferber J D. (2005). Environments for Multiagent Systems State-of-the-Art and Research Challenges. *Lecture Notes in Computer Science*, **vol. 3374**, p. 1-47.
- Weyns D, Schelfhout K and Holvoet T (2006). Exploiting a Virtual Environment in a Real-World Application. *Lecture notes in artificial intelligence*, **vol. 3830**, p. 218-234.
- Fianyo E., Treuill JP., Perrier E. and Demazeau Y. (2006). Multi-agent Architecture Integrating Heterogeneous Models of Dynamical Processes: The Representation of Time. *Lecture Notes in Computer Science*, **vol. 1534**, p. 226-236.
- Fishman G. (1996). *Monte Carlo: Concepts, algorithms, and applications*. Springer-Verlag.
- Moore H. and Li N. K (2004). A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction. *Journal of Theoretical Biology*, **vol. 227**, p. 513-523.