

Uso de NetLogo como un entorno multiagente para el desarrollo de modelos de polielectrolitos

Using NetLogo as a multiagent environment for simulations of polyelectrolyte models

Rousse, Roberto^{1,*}; Villegas, Juan Carlos¹ y Lárez, Cristóbal²

¹Grupo de Química Teórica: Quimicofísica de Fluidos y Fenómenos Interfaciales (QUIFFIS)

²Grupo de Polímeros.

Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. Mérida 5101, Venezuela

*rrousse@ula.ve

Resumen

NetLogo en un entorno programable orientado al modelado de sistemas multiagente. Esta herramienta fue utilizada para construir y desarrollar simulaciones basadas en dos modelos discretos de polielectrolitos. En los modelos se definen diversos tipos de agentes que se actualizan a través de reglas de autómatas celulares. El primer modelo considera las conformaciones espaciales de cadenas simples de polielectrolitos en tres dimensiones y en medios con apantallamiento de cargas, observándose las conformaciones colapsada, estirada y de "collar de perlas" reportadas en la literatura usando otras técnicas de simulación. El segundo sistema modela un dispositivo bidimensional de liberación controlada de medicamentos donde el principio activo se encuentra embebido en una matriz de hidrogel, los perfiles de liberación obtenidos se corresponden cuantitativamente a los reportados por otros autores, usando un lenguaje de propósito general (MATLAB).

Palabras Clave: NetLogo, autómatas celulares, sistemas multiagente, polielectrolitos, hidrogel

Abstract

NetLogo is a programming environment for modelling multiagent systems. This tool was used to build and develop simulations based on two discrete polyelectrolyte models. Several types of agents are defined along with cellular automata actualization rules. The first model considers the three-dimensional spatial conformations of single chain polyelectrolytes inside a charged screened medium. The observed collapsed, elongated and "pearl necklace" conformations are in agreement with results reported in literature obtained with other simulation techniques. The second system models a bidimensional device for controlled drug release, where the active principle is embedded in an hydrogel matrix, the release profiles agree quantitatively with the ones reported by other authors using a general purpose language (MATLAB).

Keywords: NetLogo, cellular automata, multiagent systems, polyelectrolytes, hydrogel

1 Introducción

En las ciencias de la computación y en la teoría de juegos, el concepto de agente se refiere a entidades autónomas que interactúan entre sí y con su ambiente. Las acciones de los agentes son de corto alcance y están orientadas a aumentar su valor de utilidad. El concepto de utilidad es general, dependiendo del contexto del modelo y se puede asociar a distintos factores. Por ejemplo, si los agentes representan organismos biológicos, su utilidad se puede referir a su aptitud reproductiva.

La interacción de muchos agentes en un entorno da origen a fenómenos globales observados en todo el sistema, pero que no pueden deducirse del comportamiento individual de cada agente. Estas propiedades globales

son conocidas también como propiedades emergentes y constituyen el principal objetivo de estudio de los sistemas multiagentes.

El uso de los sistemas multiagentes surge desde disciplinas como las ciencias de la computación y la economía. Con el paso del tiempo su uso se ha ido extendiendo a la sociología y la ecología. En fisicoquímica se han propuesto distintos modelos que hacen uso del esquema multiagente para representar sistemas poliméricos a distintas escalas (Ostrovsky et al., 2001; Echeverría et al., 2006; Laaksonen et al., 2009). En estos trabajos, los modelos se desarrollaron utilizando herramientas generales de software. Específicamente, en el caso de (Laaksonen et al., 2009), se hace referencia al uso de un programa escrito en MATLAB.

Según (Gilbert y Banks, 2002) este esquema de trabajo, donde el software se implementa con lenguajes de propósito general, dificulta el ciclo de desarrollo de los modelos multiagentes. Para cada modelo se necesita re-implementar los algoritmos básicos y en consecuencia el código resultante es accesible a aquellas personas con conocimiento del lenguaje particular en el cual se desarrolló el modelo.

En la actualidad están disponibles librerías de software y entornos de desarrollo específicamente diseñados para el modelado de sistemas multiagentes. Entre estas herramientas destacan: SWARM (Minar et al., 1996) (Java y Objective C), REPAST (Nort et al., 2006) (Java) y NetLogo (Wilensky, 1999) (Java y Scala), entre otros.

En este estudio particular se utilizará el entorno de simulación multiagente NetLogo como alternativa al uso de programas escritos en lenguajes de programación generales (FORTRAN, C, C++, Python, Ruby, entre otros). En la siguiente sección se justifica el uso de esta herramienta computacional. A manera de aplicaciones en el área de fisicoquímica, se desarrollan: un modelo tridimensional de polielectrolitos (Sección 3) y el modelo de (Laaksonen et al., 2009) (Sección 4). Por último, se discute la capacidad de NetLogo como un entorno de desarrollo para simulaciones fisicoquímicas basadas en sistemas multiagentes.

2 NetLogo

NetLogo (Wilensky, 1999) es un entorno de simulación diseñado para trabajar con sistemas multiagente. Deriva del lenguaje Logo (Logo, 1967) para gráficos de “tortuga”, pero con capacidad adicional para manipular muchos agentes. De allí deriva su prefijo “Net” (red en inglés) que hace referencia a los fenómenos multiagentes, descentralizados e interconectados que se pueden modelar en este entorno.

La elección de NetLogo sobre otras librerías multiagente como SWARM y REPAST (Minar et al., 1996; Nort et al., 2006), se basa principalmente en tres características que resultan ventajosas respecto a los otros sistemas:

- Al operar sobre la máquina virtual Java es independiente de la plataforma.
- La visualización de los modelos está incluida por defecto.
- Posee herramientas para la construcción sencilla de una interfaz gráfica que permite controlar los modelos y monitorear su comportamiento.

NetLogo permite construir modelos bidimensionales y tridimensionales. Además, posee funciones para exportar los modelos como “applets” Java que pueden integrarse en páginas web.

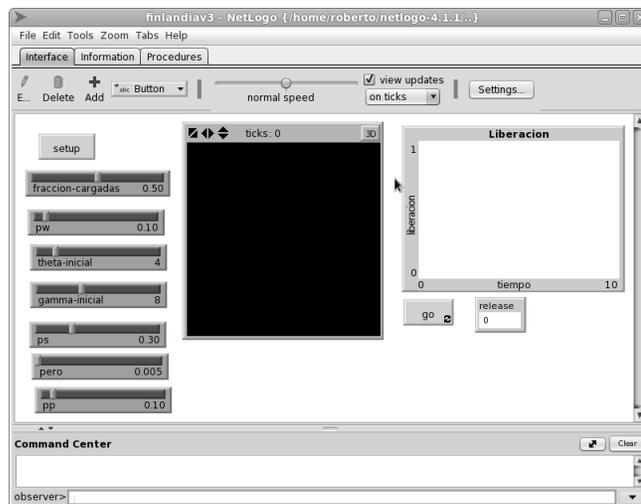


Fig. 1. Interfaz gráfica para un modelo de NetLogo en dos dimensiones, diseñado para este trabajo.

Los modelos en NetLogo se construyen con distintos tipos de agentes:

- Agentes móviles denominados “tortugas”.
- Agentes fijos denominados “parches”, sobre los cuales se mueven las “tortugas”.
- Enlaces entre los agentes móviles.
- Un agente observador que actúa como interfaz entre los componentes del sistema (tortugas, parches y enlaces) y el operador externo.

Aparte de la interfaz gráfica donde se puede seguir el desarrollo de un solo modelo, se cuenta con la herramienta BehaviorSpace en la cual se diseñan “experimentos”, definiéndose el barrido de variables, el número de repeticiones, etc. Los resultados de los experimentos se recopilan en archivos de texto.

NetLogo cuenta con una extensa librería de modelos, que ejemplifica las capacidades de la plataforma para abordar el estudio de diversos sistemas planteados con el paradigma multiagente. En el campo de la fisicoquímica existen modelos para cinética de reacciones, movimiento de polímeros, reacciones oscilatorias, cristalización, decaimiento radioactivo, entre otros.

En la Fig. 1 se muestra un ejemplo de la interfaz gráfica construida por nosotros, para el modelo bidimensional desarrollado en la sección 4.

A continuación se muestra la aplicación de NetLogo en el desarrollo de dos modelos de sistemas polielectrolíticos.

3 Conformaciones de polielectrolitos

Los polimeros son macromoléculas formadas por la unión repetitiva de un gran número de moléculas más sencillas, denominadas monómeros. A través de reacciones de polimerización, los monómeros se asocian generando una cadena de n unidades repetitivas, donde n representa el grado de polimerización de la molécula.

Cuando una fracción f de unidades repetitivas de una cadena polimérica posee grupos funcionales ionizables, se dice que la macromolécula es un polielectrolito. En presencia de solventes polares, como el agua, estos grupos ionizables se disocian generando una carga eléctrica neta sobre la cadena a la vez que se liberan contraiones al seno de la solución.

Las conformaciones espaciales de los polielectrolitos, son consecuencia de las interacciones de corto alcance entre las unidades monoméricas no cargadas y las interacciones electrostáticas de largo alcance entre las cargas presentes sobre la cadena y en solución.

La combinación de estos efectos de corto y largo alcance no es trivial. En consecuencia, las conformaciones no se pueden describir de manera sencilla con expresiones simples de escalamiento (dependientes de n).

Generalmente la simulación de polielectrolitos se hace a través de Dinámica Molecular (Limbach y Holm, 2003) o de los métodos Monte Carlo (Uyaver y Seidel, 2009). En estos enfoques se calculan fuerzas de interacción para la actualización temporal, debido al largo alcance de las fuerzas coulómbicas y al gran número n de unidades repetitivas, requiriéndose utilizar muchos recursos de cálculo.

Una alternativa se basa en usar métodos de autómatas celulares (Ostrovsky et al., 2001; Echeverría et al., 2006). En estos casos, la actualización se hace a través de reglas que dependen únicamente de la distribución espacial de los vecinos.

En la representación de un polímero por autómatas celulares cada unidad repetitiva está representada por una célula. Las reglas de actualización deben cumplir, sin embargo, con dos principios fundamentales:

- Respetar el volumen excluido de las unidades repetitivas.
- Mantener la conectividad.

En la librería de modelos de NetLogo existe una implementación del modelo de (Ostrovsky et al., 2001), citada en (Bar-Yam, 2003), denominada Polymer Dynamics (Wilensky, 2005). Este sistema es bidimensional y eléctricamente neutro, sus reglas de actualización son completamente aleatorias, y por ello el modelo representa a un polímero en condiciones de solvente "theta". Un solvente theta es aquel donde un polímero se comporta como una cadena ideal, donde virtualmente no existen interacciones con el solvente ni con las otras unidades repetitivas. En este trabajo no utilizamos esta librería, si

no que la construimos ad hoc bajo la plataforma NetLogo.

En el caso del modelo propuesto por (Echeverría et al., 2006) los autores consideran un polielectrolito en un sistema tridimensional. Proponen una regla de actualización para las unidades neutras donde la posición preferente es aquella que presenta mas cantidad de unidades repetitivas en su vecindad. Este comportamiento es representativo de una cadena en condiciones de solvente "pobre", donde las unidades repetitivas tienen mas afinidad por ellas que por el solvente. El efecto de esta regla promovería un colapso de la cadena en sistemas neutros y de baja carga.

La regla para unidades neutras de (Echeverría et al., 2006) considera, aparte de los espacios de la vecindad que cumplen con las condiciones de exclusión de volumen y conectividad, la posición actual de la unidad repetitiva. Esto genera acumulaciones locales en los extremos de la cadena que se mantienen inmóviles, y es por ello que reportan conformaciones estiradas aun en condiciones de baja carga.

Para representar el polielectrolito en tres dimensiones, se modifica la regla de las unidades neutras de (Echeverría et al., 2006) para que no se inmovilicen los extremos de la cadena y se propone una regla para las unidades cargadas que refleje el comportamiento en un sistema con apantallamiento de cargas. Este apantallamiento puede deberse a varios factores como: el carácter dieléctrico del medio, la naturaleza de los grupos disociables o la presencia de electrólitos disueltos en el medio.

Se utilizan tres tipos de agente, los cuales representan las unidades repetitivas neutras, las unidades cargadas y los contraiones que neutralizan la carga. En NetLogo estos se consideran agentes móviles ("tortugas"). Las unidades neutras y cargadas que conforman la cadena, están unidas a través de "enlaces".

La actualización temporal del sistema se hace aplicando las reglas de movimiento sobre cada una de las unidades repetitivas seleccionadas al azar. Al seleccionar una unidad se verifican a través de rutinas de parche los espacios disponibles para moverse (vecinos mas cercanos no ocupados por otros agentes), luego se verifica la posición de los vecinos con los que está enlazado y se filtran las posiciones, quedándose con los sitios desocupados donde no se rompe la conectividad. Dependiendo si la unidad es neutra o cargada, se aplican los siguientes criterios de actualización:

- Unidad neutra: la nueva posición es aquella donde el agente queda con más unidades en su entorno más cercano.
- Unidad cargada: se elige el sitio con menor cantidad de cargas iguales. Las cargas en la cadena se cuentan en un radio l_D que representa la longitud de la interacción electrostática, mientras que los contraiones se cuentan dentro del mismo radio l_D

pero con una probabilidad inversamente proporcional a su distancia respecto a la partícula central.

En el caso del movimiento de los contraiones, no hace falta verificar la conectividad. Simplemente, cuando se mueve su unidad cargada asociada, el contraión se ubica en una posición al azar que esté desocupada y dentro del rango de interacción electrostática l_D .

Para verificar las conformaciones en cada paso de tiempo, se calcula el radio de giro R_G (Teraoka, 2002), definiéndose éste como la desviación de las posiciones de las unidades repetitivas respecto al centro de masa de la molécula:

$$R_G = \left(\frac{1}{n+1} \sum_{i=0}^n (r_i - R_{cm})^2 \right)^{1/2} \quad (1)$$

donde r_i es la posición de una unidad repetitiva, y R_{cm} la posición del centro de masa, definida como:

$$R_{cm} = \frac{1}{n+1} \sum_{i=0}^n r_i \quad (2)$$

La Fig. 2 muestra las conformaciones espaciales, calculadas y determinadas con NetLogo, utilizando las



Fig. 2. Conformaciones para un polielectrolito con $f = 0.33$. De arriba a abajo: Glóbulo colapsado ($l_D = 3$), Collar de perlas ($l_D = 7$) y Cadena estirada ($l_D = 15$).

reglas de actualización anteriormente mencionadas. Se observa claramente el estiramiento desde estructuras colapsadas cuando las interacciones eléctricas son de cor-

to alcance ($f = 0.33$ y $l_D = 3$), hasta conformaciones estiradas cuando las interacciones son de largo alcance ($f = 0.33$ y $l_D = 15$); pasando por estructuras con colapsos locales, llamadas “collares de perlas” por (Limbach y Holm, 2003; Uyaver y Seidel, 2009), en condiciones intermedias como ($f = 0.33$ y $l_D = 7$), por ejemplo.

Esta tendencia puede verse también en la Fig. 3, cuando observamos el radio de giro (R_G) como función de f ,

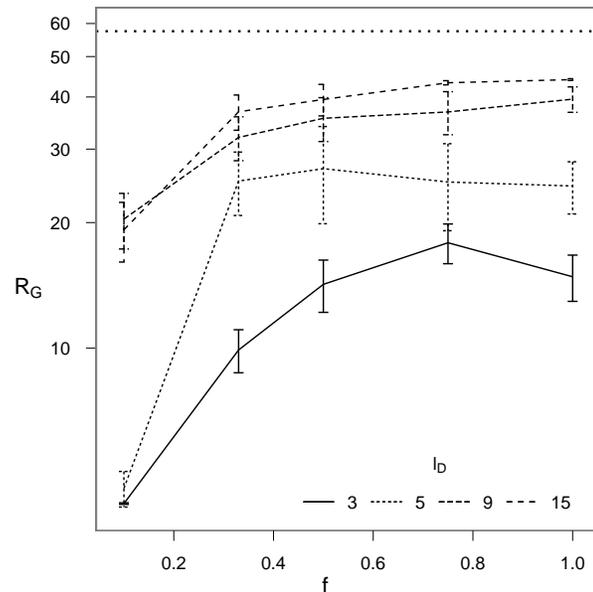


Fig. 3. Dependencia de R_G respecto a f para distintos valores de l_D . La línea recta muestra el valor máximo del radio de giro para una conformación lineal.

a través de cuatro valores de $l_D = 3, 5, 9$ y 15 . En este caso, como era de esperarse, el radio de giro es pequeño para conformaciones de glóbulo colapsado, y grande para cadenas de polielectrolito estiradas. La estructura de “collar de perlas” presenta radios de giro intermedios. El incremento del parámetro de apantallamiento l_D promueve la elongación del polielectrolito.

4 Liberación controlada de medicamentos

Los sistemas tradicionales de administración de medicamentos siguen cinéticas de liberación donde el principio activo es liberado de manera completa y descontrolada. Para lograr un mejor control se empezaron a desarrollar los sistemas de liberación inteligente de medicamentos (Peppas y Byrne, 2003), siendo el objetivo de éstos mantener la concentración del medicamento en un valor deseado y durante un período de tiempo específico. En este sentido, uno de los principales soportes

para la liberación controlada de medicamentos lo constituyen los hidrogeles (Laaksonen et al., 2009).

Los hidrogeles basados en polielectrolitos, están formados por redes poliméricas entrecruzadas. El entrecruzamiento provee una fuerza elástica restauradora, opuesta a la repulsión electrostática, que tiende a elongar y separar las cadenas, evitando efectivamente que se solubilizcen. Al no solubilizarse, los hidrogeles absorben grandes cantidades de solvente y aumentan su tamaño en un fenómeno denominado hinchamiento (“swelling”).

El hinchamiento es el factor principal que determina las condiciones de liberación de los principios activos. El modelado de este comportamiento es complejo porque puede involucrar el movimiento de tres frentes distintos: el de erosión, el de difusión y el frente de hinchamiento.

El frente de erosión se refiere a la interfaz solvente/gel donde el polímero se erosiona. El frente de difusión se localiza en la interfaz medicamento sólido/medicamento disuelto, mientras que el frente de hinchamiento se ubica en la interfaz xerogel/gel hinchado. A los efectos de la liberación de medicamentos, el parámetro más importante es el ancho de la capa gel; esto es, la diferencia entre los frentes de erosión y difusión. La difusión dentro del gel y el gradiente de concentración de la droga en esta fase, determinan la cinética de liberación.

Dada la cantidad de interfaces que hay que considerar, resulta más sencillo estudiar este sistema desde una perspectiva de agentes interactuantes en lugar del esquema común de ecuaciones diferenciales, donde para cada condición específica del dispositivo se requiere definir las condiciones de borde. Un modelo de autómatas celulares para este sistema fue propuesto recientemente por (Laaksonen et al., 2009), representándose aquí la sección transversal de un sistema de liberación controlada de medicamentos (una tableta).

Los agentes móviles representan dominios macroscópicos del sistema. En este caso se consideran seis tipos de agentes interactuantes. En la tabla 1 se definen los parámetros considerados y en la tabla 2 las reglas de actualización del sistema.

Tabla 1. Parámetros utilizados en el modelo de liberación controlada de medicamentos (Laaksonen et al., 2009)

Parámetro	Descripción
θ	Concentración del medicamento
γ	Potencial de hinchamiento del hidrogel
p_p	Permeabilidad del hidrogel respecto al medicamento
p_w	Permeabilidad del hidrogel respecto al agua
p_s	Probabilidad de hinchamiento del polímero húmedo
p_e	Probabilidad de erosión del polímero húmedo

En la Fig. 4 se muestra la evolución temporal de un sistema desde sus condiciones iniciales hasta 15×10^3 pasos de tiempo. Esta secuencia se obtuvo implementando las reglas de (Laaksonen et al., 2009) en la plataforma NetLogo. El comportamiento observado es similar al reportado en la Fig. 2 del trabajo citado, para el caso

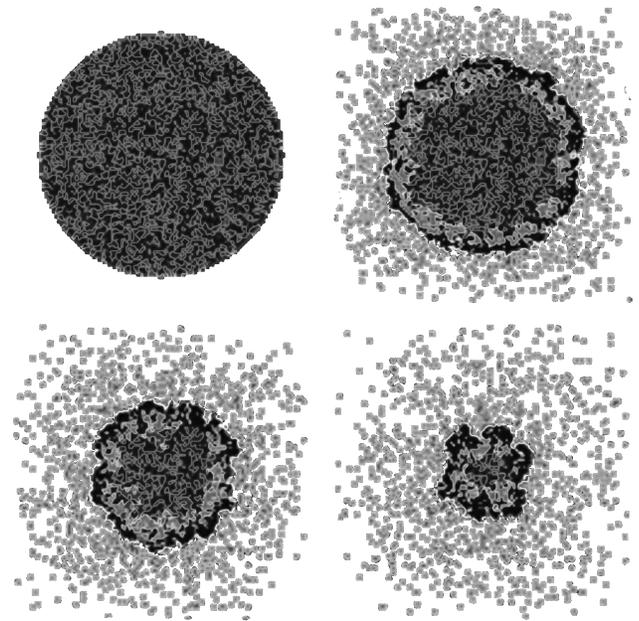


Fig. 4. Evolución en intervalos de 5×10^3 pasos de tiempo, de un sistema con 50% de medicamento. El conjunto de parámetros: $\theta = 4$, $\gamma = 6$, $p_e = 0.005$, $p_p = 0.10$, $p_s = 0.30$ y $p_w = 0.10$.

cuando se permite la “erosión” de la matriz polimérica portadora.

En la Fig. 5 se muestra la dependencia del porcentaje de carga de medicamento en el perfil de liberación usando NetLogo. Para fracciones menores al 50%, la liberación es lenta pero sigue una evolución lineal, que

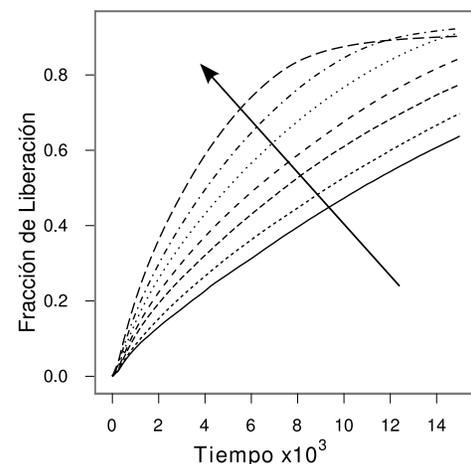


Fig. 5. Efecto de la fracción de medicamento en los perfiles de liberación, desde 20% hasta 80%, en incrementos de 10% siguiendo el sentido de la flecha. Los parámetros son los mismos que en la Fig. 4.

Tabla 2. Reglas para el modelo de liberación controlada de medicamentos (Laaksonen et al., 2009)

Estado de la célula	Símbolo	Regla de actualización	Valores θ y γ
Agua	W	Sin reglas.	$\theta = 0$ y $\gamma = 0$
Medicamento sólido	D	En contacto con una célula W , p o O se convierte en medicamento disuelto	$\theta = \theta_0$
Medicamento disuelto	d	Se mueve aleatoriamente a una célula W y la convierte en una célula d . Se puede ubicar en una unidad de polímero húmedo p con una probabilidad p_p formando una célula O . Si alcanza el borde del área de simulación se elimina y se cuenta para la construcción del perfil de liberación.	Cuando $\theta = 0$ se convierte en W
Polímero	P	En contacto con W se convierte en polímero húmedo p con una probabilidad p_w .	$\gamma = \gamma_0$
Polímero húmedo	p	Se puede hinchar con una probabilidad p_s si $\gamma > 1$. Tiene una probabilidad p_e de ser erosionado. Proporcional al número de células W a su alrededor.	Si el hinchamiento tiene lugar se incrementa en uno el γ de una celda vecina mientras que el propio disminuye en uno. Se convierte en W si $\gamma = 0$
Polímero húmedo con medicamento	O	Sigue las mismas reglas que d y p .	Si θ se hace 0 se convierte en p . Si γ se hace 0 se convierte en d

es la cualidad que se busca para la liberación controlada del medicamento. Para las fracciones mayores, de 60% a 80%, la liberación es abrupta en un principio, pero luego se estabiliza a medida que la dinámica avanza.

5 Conclusiones

La plataforma NetLogo, basada en la técnica de autómatas celulares, con sus herramientas de interfaz de visualización gráfica, y la función BehaviorSpace, resulta ser una herramienta que provee al físico-químico la capacidad de diseñar experimentos y monitorear su evolución temporal, aún antes de llevarlos a cabo en el laboratorio; controlando variables muy sensibles como la fracción de carga sobre el polielectrolito, la naturaleza de los monómeros y las condiciones óptimas de liberación de fármacos, partiendo de una matriz polimérica o polielectrolítica.

El comportamiento emergente de los sistemas estudiados: el colapso y el estiramiento de las cadenas de polielectrolitos (cuantificado por el radio de giro R_G) y el perfil de liberación de medicamentos controlado por hinchamiento y erosión, obtenidos y recopilados utilizando la plataforma NetLogo, resultan ser cualitativamente equivalentes a los reportados en la literatura usando técnicas con mayor demanda de recursos computacionales.

Referencias

- Echeverría C, Olivares W, Tucci K, 2006, Cellular automata simulation of the spatial conformations of polyelectrolytes, *Ciencia*, Vol. 14, No. 4, pp. 452-458.
- Gilbert N, Bankes S, 2002, Platforms and methods for agent-based modelling, *PNAS*, Vol. 99, No. 3, pp. 7197-7198.
- Laaksonen H, Hirvonen J, Laaksonen T, 2009, Cellular automata model for swelling controlled drug release, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 380, pp. 25-32.
- Limbach H-J, Holm C, 2003, Single-chain properties of polyelectrolytes in poor solvents, *Journal of Physical Chemistry*, Vol. 107, pp. 8041-8055.
- Logo Foundation, <http://el.media.mit.edu/logo-foundation/>, Consultado noviembre 2010.
- Minar N, Burkhart R, Langton C, Askenazi M, 1996, The SWARM simulation system: a toolkit for building multi-agent simulations, Santa Fe Institute, Working Paper 96-06-042.
- North M, Collier N, Vos J, 2006, Experiences creating three implementations of the REPAST modeling toolkit, *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation*, Vol. 16, No. 1, pp. 1-25.
- Ostrovsky B, Crooks G, Smith M, Bar-Yam Y, 2001, Cellular automata for polymer simulation with application to polymer melts and polymer collapse including implications for protein folding, *Parallel Computing*, Vol. 27, pp. 613-641.
- Peppas N.A, Byrne M.E, 2003, New biomaterials for intelligent biosensing, cognitive drug delivery and therapeutics, *Bull. Gattefossé*, Vol. 96, pp. 23-35.
- Teraoka I, 2002, *Polymer Solutions: an introduction to physical properties*, John Wiley & Sons, Inc, New York.
- Uyaver S, Seidel C, Effect of varying salt concentration of the behavior of weak polyelectrolytes in a poor solvent, *Macromolecules*, Vol. 42, pp. 1352-1361.
- Wilensky U, 1999, <http://ccl.northwestern.edu/nlogo>, Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Consultado octubre 2011.

Wilensky U, 2005, NetLogo Polymer Dynamics model. /netlogo-4.1.3/models/PolymerDynamics. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Consultado octubre 2011.

Bar-Yam Y, 2005, Dynamics of complex systems, West-

view Press, Boulder CO.

Recibido: 20 de julio de 2011

Revisado: 18 de octubre de 2011

