



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

---

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUTACIÓN

Modelación y simulación de movimiento  
celular en actividad neuronal usando  
autómatas celulares

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**Maestría en Ciencias de la Computación**

PRESENTA:

**Ing. Jorge Alberto Herrera Magaña**

TUTORES:

Dr. Juan Carlos Chimal Eguía.

Dra. Norma Sánchez Salas



Centro de Investigación  
en Computación  
Instituto Politécnico Nacional

México, Ciudad de México, 2016



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 10:00 horas del día 05 del mes de diciembre de 2016 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación del:

### **Centro de Investigación en Computación**

para examinar la tesis titulada:

**“Modelación y simulación de movimiento celular en actividad neuronal usando autómatas celulares”**

Presentada por el alumno:

**HERRERA**

Apellido paterno

**MAGAÑA**

Apellido materno

**JORGE ALBERTO**

Nombre(s)

Con registro:

|   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B | 1 | 4 | 0 | 4 | 6 | 1 |
|---|---|---|---|---|---|---|

aspirante de: **MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

### LA COMISIÓN REVISORA

Directores de Tesis

Dr. Juan Carlos Chimal Egúía

Dra. Norma Sánchez Salas

Dr. Carlos Fernando Aguilar Ibáñez

Dr. Ricardo Barrón Fernández

M. en C. Germán Téllez Castillo

Dr. Gilberto Lorenzo Martínez Luna

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES



Dr. Marco Antonio Ramírez Salinas



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de México el día 14 del mes Diciembre del año 2016, el (la) que suscribe Jorge Alberto Herrera Magaña alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias de la Computación con número de registro B140461, adscrito al Centro de Investigación en Computación, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del Dr. Juan Carlos Chimal Eguía y la Dra. Norma Sánchez Salas y cede los derechos del trabajo intitulado Modelación y simulación de movimiento celular en actividad neuronal usando autómatas celulares, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [jaherrera@yahoo.com.mx](mailto:jaherrera@yahoo.com.mx). Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Nombre y firma



*A aquellas víctimas de extrañas enfermedades, a ellos quienes necesitan las explicaciones como una cura parcial a sus padecimientos.*  
*Jorge A. Herrera.*



# Resumen

---

El sistema nervioso ha sido objeto de estudio a lo largo de la historia de la humanidad por diversas culturas, así mismo, las patologías neuronales también han brindado muchas preguntas a diversas áreas de investigación. Tomando en cuenta que las neuronas figuran como la unidad básica de funcionamiento del sistema nervioso y que se ha demostrado que las sinápsis son la manera mediante la cual estas células se comunican y hacen funcionar no sólo al cerebro sino a todo el organismo, es preciso decir que un estudio detallado del proceso sináptico bien podría brindar respuestas a muchas preguntas que aún siguen sin resolverse. De la misma manera, estudios en torno al tema de las células gliales han destacado su importancia fisiológica, puesto que en mayor medida aseguran diversos procesos en el sistema nervioso por lo que hasta la fecha siguen siendo objeto de estudio.

Los glioblastomas son en su mayoría tumores que conllevan desenlaces fatales para los pacientes, hasta la fecha no se cuenta con terapias eficientes puesto que aún con todo lo que se sabe de los tumores su dinámica sigue guardando muchos misterios, en este trabajo se propone crear un modelo partiendo de otro trabajo semejante referente al tema, el cual pueda describir la dinámica de las células en un glioma lo cual puede derivar en una buena herramienta de experimentación futura.

Así mismo, se ha demostrado en algunas investigaciones que las alteraciones en el mecanismo sináptico podrían ser un punto clave para tratar de explicar y comprender enfermedades neurológicas, de las cuales hasta la fecha se conoce poco y no tienen cura. Así desde algunos años atrás la simulación y modelación matemática ha formado parte de las áreas que proporcionan aportes científicos a la neurología brindando modelos que intentan dar respuestas y solucionar problemas en esta rama de estudio de las ciencias biomédicas, teniendo posibilidad en un futuro de formar parte en los laboratorios para realizar experimentación de forma sencilla o incluso de brindar protocolos de tratamiento.



# Abstract

---

The nervous system has been studied throughout the history of mankind by different cultures, and neural pathologies have also given many questions to various research areas. Taking into account that neurons are listed as the basic unit of functioning of the nervous system and that synapses have been shown to be the way in which these cells communicate and function not only to the brain but to the whole organism, That a detailed study of the synaptic process may well provide answers to many questions that remain unresolved. In the same way, studies on the subject of glial cells have emphasized their physiological importance, since to a greater extent they assure diverse processes in the nervous system, so to date they are still under study.

Glioblastomas are mostly tumors that lead to fatal outcomes for patients, to date there are no efficient therapies because even with everything that is known of tumors, its dynamics still have many mysteries, in this paper it is proposed to create a Model starting from another similar work referring to the subject, which can describe the dynamics of the cells in a glioma which can lead to a good tool for future experimentation.

Likewise, it has been shown in some studies that the alterations in the synaptic mechanism could be a key point to try to explain and understand neurological diseases, of which until now little is known and have no cure. Thus from a few years ago the simulation and mathematical modeling has been part of the areas that provide scientific contributions to the neurology offering models that try to give answers and solve problems in this branch of study of the biomedical sciences, being possible in the future to be part In laboratories to perform simple experimentation or even to provide treatment protocols.



# Reconocimientos

---

Agradezco especialmente a mi familia y amigos por el apoyo brindado, por otro lado, pero no menos importantes a todos los colegas del laboratorio de Simulación y modelado del CIC-IPN sin los cuales esto no hubiese sido posible.

Al Doctor Juan Carlos Chimal y al Maestro Germán Téllez por ser grandes apoyos, excelentes mentores de diversos temas y muy buenos ejemplos a seguir, así como a la doctora Norma Sánchez por el tiempo dedicado a realizar diversas observaciones en el trabajo.

Al conacyt, al Centro de Investigación en Computación y al Instituto Politécnico Nacional por las facilidades brindadas a lo largo de este tiempo, sin las cuales esto seguramente hubiese sido muy difícil de lograr.

A aquellas víctimas de extrañas enfermedades, a ellos quienes necesitan las explicaciones como una cura parcial a sus padecimientos.



# Índice general

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Índice de figuras</b>  | <b>xI</b> |
| <b>Índice de tablas</b>   | <b>xv</b> |
| <b>1. Introducción</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1. Objetivo . . . . .   | 1         |
| 1.1.1. Dinámica de neurotransmisores . . . . .                                | 1         |
| 1.1.2. Dinámica celular en el crecimiento de gliomas . . . . .                | 2         |
| 1.2. Motivación . . . . .   | 2         |
| 1.2.1. Dinámica de neurotransmisores . . . . .                                | 3         |
| 1.2.2. Dinámica de crecimiento de gliomas . . . . .                           | 4         |
| 1.3. Planteamiento del problema . . . . .                                     | 5         |
| 1.4. Metodología . . . . .  | 5         |
| 1.5. Contribuciones . . . . .   | 6         |
| 1.6. Estructura de la tesis . . . . .   | 7         |
| <b>2. Difusión, caminatas aleatorias y autómatas celulares</b>                | <b>9</b>  |
| 2.1. Difusión y caminatas aleatorias . . . . .                                | 9         |
| 2.1.1. Análisis en tiempo discreto. . . . .                                   | 10        |
| 2.1.2. Análisis en tiempo continuo. . . . .                                   | 11        |
| 2.1.3. Desplazamiento cuadrático medio. . . . .                               | 12        |
| 2.1.4. Teorema de límite central y análisis d-dimensional. . . . .            | 13        |
| 2.2. Autómatas celulares . . . . .  | 15        |
| 2.2.1. Puntos resaltables en la historia de los autómatas celulares . . . . . | 16        |
| 2.2.2. Arquitectura de un Autómata celular . . . . .                          | 18        |
| 2.2.3. Vecindades . . . . .   | 19        |
| 2.2.4. Frontera . . . . .   | 20        |
| <b>3. Sistema nervioso y modelos de la respuesta eléctrica neuronal</b>       | <b>21</b> |
| 3.1. Sistema nervioso, tópicos generales . . . . .                            | 23        |
| 3.1.1. Organización del sistema nervioso . . . . .                            | 23        |
| 3.1.2. Neurona y excitabilidad . . . . .                                      | 24        |
| 3.1.3. Morfología neuronal . . . . .  | 24        |

## ÍNDICE GENERAL

---

|  |           |
|--|-----------|
| 3.1.4. Sinápsis y potenciales de acción . . . . .                              | 25        |
| 3.1.5. Células gliales y glioblastomas . . . . .                               | 26        |
| 3.1.6. Células gliales . . . . .   | 26        |
| 3.1.7. Glioblastomas . . . . .   | 29        |
| 3.2. Modelo de Hodking y Huxley . . . . .                                      | 30        |
| 3.2.1. Datos históricos interesantes . . . . .                                 | 31        |
| 3.2.2. El modelo . . . . .   | 31        |
| 3.3. Modelo de FitzHugh-Nagumo . . . . .                                       | 34        |
| 3.4. Modelo de Izhikevich . . . . .  | 37        |
| 3.5. Modelo de Hindmarsh y Rose . . . . .                                      | 39        |
| 3.5.1. Correcciones en los parámetros constantes . . . . .                     | 43        |
| <b>4. Dinámica celular en el crecimiento de gliomas</b>                        | <b>49</b> |
| 4.1. Modelos de crecimiento de gliomas . . . . .                               | 50        |
| 4.1.1. El modelo de Stein . . . . .  | 50        |
| 4.1.2. Modelo propuesto para el crecimiento de gliomas . . . . .               | 53        |
| 4.1.3. Implementación del autómata . . . . .                                   | 54        |
| 4.1.4. Resultados . . . . .  | 57        |
| <b>5. Dinámica de neurotransmisores liberados en una sinápsis</b>              | <b>61</b> |
| 5.1. Modelos de la dinámica de neurotransmisores . . . . .                     | 62        |
| 5.1.1. Modelo de Savtchenko y Rusakov . . . . .                                | 62        |
| 5.1.2. Hechos fisiológicos entorno al modelo de Savtchenko y Rusakov . . . . . | 63        |
| 5.1.3. El modelo . . . . .   | 63        |
| 5.1.4. Modelo propuesto para la dinámica de neurotransmisores . . . . .        | 67        |
| 5.1.5. Implementación del autómata . . . . .                                   | 68        |
| 5.1.6. Resultados . . . . .  | 70        |
| <b>6. Discusión, conclusiones y trabajo futuro</b>                             | <b>73</b> |
| 6.1. Discusión . . . . .   | 73        |
| 6.2. Conclusiones . . . . .  | 76        |
| 6.3. Trabajo futuro . . . . .  | 77        |
| <b>A. Códigos</b>  | <b>79</b> |
| A.1. Dinámica celular en el crecimiento de gliomas . . . . .                   | 79        |
| A.2. Dinámica de neurotransmisores liberados en una sinápsis . . . . .         | 81        |
| <b>B. Glosario de términos</b>   | <b>83</b> |
| <b>Bibliografía</b>  | <b>87</b> |

# Índice de figuras

---

|   |    |
|---|----|
| 1.1. Evidencia de trepanaciones en cráneos encontrados en la zona arqueológica de Monte Alban, Oaxaca. . . . .  | 3  |
| 2.1. Trayectorias de un caminante aleatorio el cual tiene preferencias de caminar hacia la derecha. . . . .   | 10 |
| 2.2. Trayectorias de un caminante aleatorio confinado en un círculo de radio $r = 500$ . . . . .  | 12 |
| 2.3. Simulación del modelo presa-depredador mediante un autómata celular.[Mario Martínez Molina (22)] . . . . .   | 15 |
| 2.4. Modelo celular de Von Neumann[Tempesti (41)]. . . . .  | 16 |
| 2.5. Estructura estática formada a partir de las reglas para el juego de la vida. . . . .   | 17 |
| 2.6. Algunas configuraciones iniciales interesantes para el tiempo $t_0$ en el juego de la vida. . . . .  | 17 |
| 2.7. Regla 30 de Wolfram. [Weisstein and W. (43)] . . . . .   | 18 |
| 2.8. Dos tipos de vecindades para un autómata celular en dos dimensiones. a)Vecindad de Von Neumann b)Vecindad de Moore. . . . .  | 19 |
| 3.1. Santiago Ramón y Cajal (1852– 1934) . . . . .  | 21 |
| 3.2. Organización del sistema nervioso en el cuerpo humano [of Liberal Arts (27)]. . . . .  | 23 |
| 3.3. Representación del diagrama esquemático de una neurona con sus componentes principales [Robert M. Berne (32)]. . . . .   | 24 |
| 3.4. Esquema de un terminal pre-sináptico dirigiendo moléculas de neurotransmisores hacia los receptores post-sinápticos [Robert M. Berne (32)]. . . . .  | 25 |
| 3.5. Dos tipos de potenciales receptores, polarizante sub-umbral y el potencial de receptor que alcanza o supera el umbral [Costanzo (8)]. . . . .  | 26 |
| 3.6. Representación esquemática de los elementos no neuronales del Sistema Nervioso Central[Robert M. Berne (32)]. . . . .  | 27 |
| 3.7. Representación esquemática de axones amielínicos rodeados por células de Schwann ( $S_1$ y $S_2$ )[Robert M. Berne (32)]. . . . .  | 28 |
| 3.8. Representación esquemática de un axón mielinizado en el SNP donde se muestra un nódulo de Ranvier $N$ entre dos vainas adyacentes formadas por células de Shwann $S_1$ y $S_2$ [Robert M. Berne (32)]. . . . . | 29 |

|  |    |
|--|----|
| 3.9. Circuito propuesto mediante el cual Hodgking y Huxley modelan la membrana celular. . . . .  | 31 |
| 3.10. A la izquierda, funciones de activación e inactivación, del lado derecho constantes de voltaje dependiente para activación de sodio (verde) $m$ , inactivación $h$ (rosa) y activación de potasio $n$ (negro). . . . . | 34 |
| 3.11. A la izquierda el voltaje de la membrana reproducido por el modelo, a la izquierda, el potencial de activación $m$ (verde) para sodio e inactivación $h$ (rosa) y para la activación de potasio $n$ . . . . .          | 34 |
| 3.12. Soluciones al sistema de ecuaciones diferenciales para el modelo de FitzHugh-Nagumo. . . . .   | 36 |
| 3.13. Retrato de fases de la simulación para el modelo de FitzHugh-Nagumo. . . . .   | 36 |
| 3.14. Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros: $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 6$ y $V = -70$ . . . . .   | 37 |
| 3.15. Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros: $a = 0.2, b = 0.25, c = -65, d = 6$ y $V = -64$ . . . . .   | 37 |
| 3.16. Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros: $a = 0.02, b = 0.2, c = -50, d = 2$ y $V = -70$ . . . . .   | 38 |
| 3.17. Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros: $a = 0.02, b = 0.25, c = -55, d = 0.05$ y $V = -64$ . . . . .   | 38 |
| 3.18. Gráficos obtenidos por experimentación y propuestos para el modelo de Hindmarsh y Rose [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .  | 40 |
| 3.19. Comparación entre ondas correspondientes a datos experimentales a) y datos obtenidos por el modelo de Hindmarsh y Rose [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .  | 42 |
| 3.20. Representación del diagrama de fases en [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .   | 42 |
| 3.21. Datos experimentales propuestos por Hindmarsh y Rose en [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .   | 43 |
| 3.22. Formas de onda correspondientes para $f(x)$ y $g(x)$ (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .   | 45 |
| 3.23. Comparación entre formas de onda correspondientes para $f(x)$ y $g(x)$ con los parámetros corregidos y los datos experimentales del artículo. . . . .  | 46 |
| 3.24. Formas de onda correspondientes para $f(x)$ y $g(x)$ (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .   | 47 |
| 3.25. Formas de onda correspondientes para $f(x)$ y $g(x)$ (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .   | 47 |
| 3.26. Formas de onda correspondientes para $f(x)$ y $g(x)$ (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)]. . . . .   | 48 |
| 4.1. Imágenes de crecimientos tumorales en los experimentos de [(1)] a lo largo de 7 días. . . . .   | 51 |

|  |    |
|--|----|
| 4.2. Comparación entre datos experimentales y datos generados por el modelo en [Andrew M. Stein (1)] . . . . .                     | 53 |
| 4.3. Comparación entre datos experimentales y datos generados por el modelo en [Andrew M. Stein (1)] . . . . .                     | 53 |
| 4.4. Densidad de probabilidad obtenida mediante experimentación con el modelo propuesto. . . . .                                   | 54 |
| 4.5. Representación de la vecindad y las posibilidades de movimiento que tienen la células en el modelo propuesto. . . . .         | 55 |
| 4.6. Representación de las 4 regiones que se pueden distinguir en el autómata propuesto. . . . .                                   | 55 |
| 4.7. Resultados del primer experimento con el modelo propuesto . . . . .   | 57 |
| 4.8. Resultados del segundo experimento con el modelo propuesto . . . . .  | 58 |
| 4.9. Resultados del tercer experimento con el modelo propuesto . . . . .   | 58 |
| 4.10. Resultados del cuarto experimento con el modelo propuesto . . . . .  | 59 |
| 4.11. Resultados obtenidos por medio del quinto experimento . . . . .  | 59 |
| 4.12. Resultados correspondientes al sexto experimento . . . . .   | 60 |
| 5.1. Planteamiento y representación del modelo de Savtchenko-Rusakov. . . . .  | 62 |
| 5.2. Datos teóricos en [Savtchenko and Rusakov (35)] . . . . .   | 63 |
| 5.3. Gráficas de los potenciales post-sinápticos excitatorios obtenidos mediante el modelo [Savtchenko and Rusakov (35)] . . . . . | 66 |
| 5.4. Datos experimentales obtenidos por Savtchenko y Rusakov a partir de simulaciones con su modelo. . . . .                       | 66 |
| 5.5. Densidad de probabilidad obtenida mediante experimentación con el modelo propuesto. . . . .                                   | 67 |
| 5.6. Parámetros implementados en el autómata del modelo propuesto . . . . .  | 68 |
| 5.7. Representación de los receptores en la zona post-sináptica del modelo propuesto . . . . .                                     | 70 |
| 5.8. Comparación de los datos obtenidos con el modelo propuesto y aquellos teóricos que presenta Savtchenko y Rusakov. . . . .     | 71 |
| 5.9. Comparación de los datos obtenidos con el modelo propuesto . . . . .  | 72 |

# Índice de tablas

---

|  |    |
|--|----|
| 3.1. Parámetros para $f(x)$ y $g(x)$ propuestos en el modelo de Hindmarsh y Rose . . . . .             | 41 |
| 3.2. Tablas con los valores experimentales para $f$ y $g$ en el artículo de Hindmarsh y Rose . . . . . | 44 |
| 3.3. Correcciones en los parámetros para $f(x)$ y $g(x)$ del modelo de Hindmarsh y Rose . . . . .      | 46 |
| 4.1. Límites para los parámetros en el modelo de Stein . . . . .                                       | 52 |
| 5.1. Parámetros propuestos en el modelo Savtchenko-Rusakov . . . . .                                   | 64 |



# Introducción

---

## 1.1. Objetivo

El objetivo general es mostrar que los autómatas celulares son una herramienta matemática y computacional útil para modelar fenómenos biológicos en donde el movimiento aleatorio esté presente a lo largo de la dinámica de los mismos; así mismo, plantear esta herramienta como que puede ser adaptado fácilmente a diversas experimentaciones teóricas y brindar resultados biológicamente pausibles que señalen a este tipo de modelos como una buena herramienta para realizar simulación y modelado de diversos fenómenos (particularmente biológicos); de igual forma, realizar la modelación de dos fenómenos biológicos distintos partiendo de un mismo modelo de caminatas aleatorias.

### 1.1.1. Dinámica de neurotransmisores

Como objetivo principal, en este apartado se pretende demostrar que la dinámica de las moléculas de neurotransmisores, liberadas en un proceso sináptico, puede ser modelada mediante movimiento aleatorio y particularmente por medio de caminantes aleatorios los cuales son una versión discreta para este fenómeno (25).

Por otro lado, y como resultado de esta investigación derivar un modelo discreto que mediante implementación y simulación computacional sea adaptable y apegado lo más posible a la dinámica de los neurotransmisores liberados en una sinápsis real; el cual sea sencillo de readaptarse a otras condiciones iniciales, cambios en los parámetros modelados, flexible al momento de implementar nuevas variables y sumado a esta flexibilidad consuma bajos recursos informáticos y tenga una complejidad tanto matemática como computacionalmente baja para poder realizar experimentación de una forma simple.

En concreto, para el modelo, se pretende mostrar que existe una relación entre el tamaño de la hendidura sináptica (aquella determinada por el espacio entre las dendritas de dos neuronas) y la cantidad de moléculas de neurotransmisores que llegan a la dendrita post-sináptica, derivado de ello y como consecuencia analizar la respuesta

## 1. INTRODUCCIÓN

---

eléctrica derivada de la cuantificación de neurotransmisores que llegan a los receptores en la neurona postsináptica y demostrar que dicha respuesta está relacionada tanto con la cantidad de neurotransmisores que llegan a los receptores y con el tamaño de la hendidura sináptica.

### 1.1.2. Dinámica celular en el crecimiento de gliomas

El modelo de la dinámica celular en el crecimiento de gliomas tuvo como principal objetivo probar la capacidad del modelo para adecuarse a fenómenos difusivos, de hecho por medio del trabajo para el crecimiento de gliomas, se desprendió el modelo para la dinámica de neurotransmisores.

Así mismo, mostrar que la dinámica celular en el crecimiento de gliomas tiene como característica el movimiento aleatorio, fue uno de los objetivos planteados en esta parte de la investigación, lo cual el lector podrá ver más adelante, donde por medio de experimentación se comprueba mediante una densidad de probabilidad que esta característica se cumple para este fenómeno. Por otro lado adecuar los parámetros necesarios al modelo con el objetivo de poder obtener datos, como resultados de la simulación y el modelado que fueran lo más apegados posibles a aquellos que se obtuvieron in vitro, esto indicaría que el modelo no sólo se está acercando a datos reales sino que también tiene la capacidad de modelar este tipo de fenómenos (con dinámicas difusivas) haciendo las adecuaciones pertinentes.

El objetivo concreto del modelo de crecimiento de gliomas, es poder modelar un tumor distinguiendo dos dinámicas diferentes para dos poblaciones en el tumor: las células invasivas y las células que se encuentran en el núcleo, de esta forma realizar las simulaciones computacionales y experimentación necesaria para observar el comportamiento del desarrollo e implementaciones que se realizaron de tal forma que al comparar los datos de la densidad en función de la distancia estos se correspondan en cierta medida con aquellos datos obtenidos mediante experimentación in vitro.

## 1.2. Motivación

Durante siglos el sistema nervioso ha sido objeto constante de estudio en diversas culturas al rededor del mundo [Stanley Finger and Bogousslavsky (38)], así mismo, las culturas prehispanicas en América no fueron la excepción [Juvenal Gutierrez Moctezuma (20)]; derivado de ello y con el paso del tiempo los avances en el estudio de la neurología han sido muy constantes, el hecho es que aún con todos los diversos avances existen aún un gran número de fenómenos a los que la investigación y los desarrollos no han podido dar explicación, enfermedades que aún no tienen cura o bien tratamientos poco eficientes, así la motivación principal es poder aportar un poco desde el área de

la computación y las matemáticas<sup>1</sup>.



**Figura 1.1:** Evidencia de trepanaciones en cráneos encontrados en la zona arqueológica de Monte Alban, Oaxaca.

De la misma forma las aportaciones que se presentan en este trabajo podrían ser afinadas en un futuro y dado que, los modelos presentan cierta simplicidad, podrían facilitar trabajo experimental y/o académico.

### 1.2.1. Dinámica de neurotransmisores

Hablando de las patologías neuronales (particularmente la epilepsia) se han visto grandes avances (véase [Emmanouil Magiorkinis (10)]), resultado de investigaciones continuas a lo largo de los años, que además de hacer observaciones importantes son una fuente constante de nuevas preguntas y retos para la investigación multidisciplinaria actual. Esto implica que existen aún muchas preguntas por resolver y más aún, diversos fenómenos a los cuales se les tiene que dar una explicación no sólo para buscar curas o nuevos protocolos de tratamiento, sino para entender las enfermedades por completo.

La neurona figura como la unidad básica de funcionamiento del sistema nervioso [Sofía Xaviera García (37)] y las sinápsis químicas son una de las formas que estas usan para poder comunicarse entre ellas y llevar información de un punto del cuerpo a otro [Sherri and Joanne (36)], estos hechos tienen por tanto implicaciones importantes: en primer lugar existen patologías neurológicas relacionadas muy directamente con el mecanismo sináptico como pueden ser adicciones, autismo, Alzheimer, Parkinson mencionadas en [Myrrhe van Spronsen (26)] y epilepsia [Radwa A.B. Badawy (30, 31)].

---

<sup>1</sup>Existen diversos estudios que sugieren que las culturas prehispánicas estaban muy interesadas en curar enfermedades del cerebro, para una lectura más detallada al respecto se recomienda al lector revisar: [F.J. Carod-Artal (12)] y [Campos (6)]

En concreto, comprender los mecanismos y dinámicas que rigen la conexión sináptica figura como una de las motivaciones principales de este trabajo, ya que a través del entendimiento de cómo se llevan a cabo este tipo de procesos bien se podrían comprender las causas y efectos de diversos tipos de problemas en el sistema nervioso, así como el funcionamiento más básico del mismo, lo que podría llevar a recabar datos interesantes en torno al tema que permitan comprender diferentes procesos y fenómenos implicados en el tratamiento de enfermedades.

Así mismo, el estudio de la respuesta eléctrica neuronal está fuertemente conectado con los procesos químicos que se desarrollan entre neuronas, por lo que el modelo podría brindar nuevas propuestas para abordar el modelado de la respuesta eléctrica, lo que se transmite directamente en un campo amplio de aplicaciones para trabajos futuros en torno a estos estudios.

### 1.2.2. Dinámica de crecimiento de gliomas

Por otro lado, el cáncer ha sido una de las enfermedades que más ha afectado a la población mundial, siendo también uno de los padecimientos que hasta la fecha la cura, depende de tratamientos costosos tanto económicamente como fisiológicamente para los pacientes; de esta forma la simulación y el modelado permiten ver la dinámica de dicha enfermedad más de cerca lo cual, al igual que en el caso de la implementación para la dinámica de neurotransmisores, puede brindar muchas respuestas a diversos tipos de preguntas que hasta la fecha no se pueden contestar de forma directa.

El hecho de poder conocer mediante herramientas matemáticas y computacionales la dinámica de las células (tanto individual como colectiva) en el crecimiento de tumores puede brindar ideas no sólo de como proponer nuevas terapias para combatir la enfermedad, si no también aquellas que puedan centrarse en la prevención. De esta forma un motivo de impulso a orientar los estudios a esta área es primordialmente aportar investigación e implementaciones computacionales y matemáticas que en un futuro puedan ser útiles para hacer de la experimentación algo más simple y menos costoso particularmente cuando se trate de hacer pruebas; pues así como para el modelo que se planteará más adelante para la dinámica de neurotransmisores, aquél que fue implementado para describir el crecimiento de gliomas está pensado para hacer de la experimentación algo que esté al alcance de cualquier persona.

En particular los fenómenos mencionados anteriormente marcan un interesante campo de estudio para el área informática y matemática, más precisamente para el área de la simulación y el modelado y las biomatemáticas donde se hace posible modelar fenómenos del área biomédica para poder hacer experimentación de manera sencilla mediante simulación computacional e incluso predicciones de diversos tipos a través de postulados matemáticos, de esta forma algunos desarrollos e implementaciones de ciertas investigaciones como lo son [Roxana A. Stefanescu (33)] y [E. Castillo-Montiel (9)] que figuran ahora como posibles protocolos de tratamiento que en un futuro podrían ser afinados para ser totalmente confiables en el campo de acción de la medicina.

### 1.3. Planteamiento del problema

Los modelos continuos de pulsos neuronales actualmente tienen cierta complejidad en su análisis matemático [Strogatz (39)], pues son modelados básicamente por medio de sistemas ecuaciones diferenciales, muchas variables y funciones matemáticas (un ejemplo claro es el propuesto por [Huxley (18)]) para los cuales buscar una solución no es una tarea sencilla derivado de ello, las observaciones y la experimentación pudiera no ser algo sumamente viable al momento de cambiar variables o modificar parámetros para estudiar algún otro fenómeno.

Así mismo, la complejidad computacional para la implementación de métodos numéricos podría ser un tema destacable cuando se trata de listar los problemas que se dan al momento de solucionar ecuaciones para modelos continuos. De manera concreta y en resumen la complejidad es un punto a resaltar en el listado de problemas al momento de hacer el modelado y la simulación computacional, esto debido a las limitaciones en hardware y aquellas con ciertos métodos matemáticos para resolución de ecuaciones.

Por otro lado, esto tiene como consecuencia que la experimentación o la implementación de nuevas variables (incluso el cambio de las existentes) o las condiciones de frontera sean algo complicado de implementar tanto matemáticamente como computacionalmente, lo que podría ciertamente dar como resultado dificultades al momento de realizar experimentación bajo nuevas condiciones.

De forma concreta el problema se reduce a crear un algoritmo basado en autómatas celulares el cual mediante un conjunto pequeño de reglas bien precisadas sea capaz de presentar una dinámica biológicamente plausible, apegada a aquella que presentan las células en el proceso del crecimiento de gliomas dando como resultado información relativa a la dispersión de las células así como de la densidad que se presenta en el tumor para diferentes radios del mismo. Por otro lado, se pretende hacer uso de la esencia del mismo algoritmo, una vez que se ha comprobado el correcto funcionamiento del mismo ante el modelado del crecimiento tumoral mencionado anteriormente, para implementar cambios necesarios y comprobar si mediante el mismo algoritmo es posible hacer un modelo de las moléculas de neurotransmisores liberados en una sinapsis.

Para sustentar el funcionamiento de los modelos es necesario tomar referencias de previas investigaciones en el área y apegar la dinámica de los autómatas a aquellas presentadas en cada uno de los fenómenos que se desean modelar, esto conlleva a realizar comparaciones entre los resultados teóricos y/o experimentos in vitro que usan otros autores, un acercamiento a dichos valores llevaría a la plausibilidad biológica de los modelos lo cual es importante puesto que esto acercaría a las implementaciones a tener un comportamiento cercano a la realidad.

### 1.4. Metodología

A lo largo de la elaboración de esta investigación fue necesario abordar principalmente temas médico-biológicos para lo cual se hicieron algunas citas con expertos en

la materia (alumnos y maestros de nivel superior y posgrado) en especialidades como medicina, farmacología, bioquímica neuronal, etc., Además de hacer diversas consultas bibliográficas en el área de interés, esto principalmente con la finalidad de poder reconocer brechas en donde el campo de investigación fuese viable y útil, además de adecuado para el tiempo que dura el programa de posgrado.

La parte teórica para este trabajo se concentró en diversas áreas de estudio principalmente de la neurología, matemáticas, biofísica y computación, siendo todas igual de importantes en el desarrollo de este trabajo y, en algunos tópicos, siendo incluso necesario recurrir a pautas históricas sobre desarrollos (como [Hart (16)]), investigaciones, experimentación, observaciones, de diversos autores para poder guiar esta investigación de la mejor manera posible.

Particularmente en el área de las matemáticas se concentró una exploración muy constante sobre modelos tanto continuos como discretos principalmente de la respuesta eléctrica derivada de una sinápsis; así mismo de la liberación de neurotransmisores y la relación de la dinámica de este proceso con la respuesta eléctrica. Aunque bien cabe mencionar que los datos en algunas investigaciones de otros autores no son del todo realistas, si marcan una brecha para poder dirigir correctamente no sólo este trabajo si no muchos otros que seguramente están siendo desarrollados actualmente.

Diversos tipos de experimentación fueron hechos con el modelo propuesto a manera de obtener resultados previos, prevenir fallas en el código, estructurar el mismo y verificar una relación entre el funcionamiento del programa y la dinámica de un movimiento aleatorio con la finalidad de poder corroborar algunas hipótesis y así mismo estar seguros de poder ofrecer una relación entre los resultados de las experimentaciones y aquellos teóricos con los que se compararán más adelante.

### 1.5. Contribuciones

El presente trabajo tiene como resultado final la simulación y modelado (matemático y computacional) de dos fenómenos biológico mediante una técnica en particular: los autómatas celulares y las caminatas aleatorias. La portabilidad del modelo no sólo permite que la implementación computacional sea una tarea sencilla, si no que también se puedan proponer nuevos cambios en parámetros, condiciones iniciales, incluso en el cambio de reglas para dinámica individual y colectiva de los fenómenos que fueron modelados.

Dichos cambios que se han listado en el párrafo anterior en conjunto con las implementaciones computacionales, quedan como la contribución base para trabajos futuros interesantes de entre los que se contemplan principalmente aquellos relativos a ampliaciones en el modelo, es decir, cambios que logren modelar los fenómenos de forma más compleja con la finalidad de poder acercar la dinámica de los autómatas aún más a los datos reales que se puedan presentar en experimentos de laboratorio realizados con pacientes y/o animales.

Así, al dirigir los modelos hacía un acercamiento a datos presentes en la realidad

mediante nuevas propuestas en su estructura, se puede hacer de las implementaciones de este trabajo una herramienta útil para la experimentación que sea de fácil uso para cualquier persona interesada en los temas aquí abordados.

De esta forma, y como será abordado más adelante el presente trabajo contribuye principalmente en la propuesta de dos modelos discretos realizados en esencia por un mismo algoritmo, lo que muestra la simpleza al momento de hacer uso de los autómatas celulares para la implementación de modelos donde la dinámica del fenómeno a modelar esté gobernada principalmente por el movimiento aleatorio y la difusión.

## 1.6. Estructura de la tesis

La estructura del trabajo aquí presentado se encuentra dividido en 6 capítulos, siendo el presente una breve introducción al mismo donde se presenta los objetivos y ubica al lector en la motivación general para el trabajo, de la misma forma se presenta un planteamiento general del problema y la metodología seguida para realizar el trabajo además de incluir de forma breve un descripción de las contribuciones de este trabajo.

En el capítulo 2 se abordarán temas teóricos relacionados al movimiento aleatorio, difusión y autómatas celulares que fueron de utilidad en las implementaciones de los modelos propuestos; de manera particular se abordará el tema del movimiento aleatorio desde el enfoque discreto y continuo para concluir en una semejanza u conexión entre ambos fenómenos dada por la distribución gaussiana, la cual resulta ser solución a dichos problemas en un enfoque matemático y probabilístico. Respecto a los autómatas celulares se ofrecerá al lector una breve historia del desarrollo de los mismos en donde el lector podrá leer acerca de algunos de los desarrollos y contribuciones de Vonon Neumann, John Conway y Stephen Wolfram al área de los autómatas, así mismo se describirá la arquitectura de esta herramienta con la finalidad de ubicar y brindar un marco teórico referente al tema que sirva para entender de forma más general como funcionarán las implementaciones para este trabajo.

En el apartado 3 se abordará de forma breve y general algunos tópicos relacionados con el sistema nervioso, se revisarán temas acerca de la neurona, su morfología y el sináptico y el potencial de acción relacionado al mismo, dentro de esta breve revisión del sistema nervioso se estudiará de forma breve a las células gliales y los glioblastomas, se analizarán algunos tipos de las células gliales y se describirán de forma breve. Respecto a los glioblastomas serán descritos y se presentará la clasificación acorde a lo que dicta la OMS.

Dentro del mismo capítulo 3 se harán breves análisis de algunos modelos que consideramos importantes sobre la respuesta eléctrica neuronal, esto con la finalidad de ubicar al lector en el trabajo futuro para uno de los modelos presentados, el estudio y análisis de uno de estos modelos llevó al trabajo a realizar algunas correcciones en parámetros propuestos para el artículo de [Hindmarsh and Rose (17)], se presenta al lector la justificación de las correcciones realizadas así como la metodología para realizar los nuevos ajustes, de la misma forma se analizarán los nuevos valores obtenidos

para dicho modelo y serán presentados al final del capítulo.

En el capítulo 4 se analizará el trabajo de [Andrew M. Stein (1)] mismo que fue usado como referencia principal para realizar un modelo discreto para el crecimiento de gliomas, dicho modelo fue apegado a los parámetros y consideraciones del trabajo de Stein et al, y los resultados de las simulaciones computacionales son presentadas y comparadas con datos de experimentación in vitro, se analizarán datos de la variación de la densidad celular conforme el tamaño del tumor crece, lo cual llevaría hacia la explicación de la malignidad del tumor dada su capacidad de invasión.

En el apartado 5 será analizado el trabajo de [Savtchenko and Rusakov (35)] tomando este como un punto de partida para desarrollar un modelo para la dinámica de neurotransmisores liberados en una sinapsis, el modelo que se presenta en este apartado fue desarrollado mediante el mismo algoritmo usado en aquél del capítulo 4, se describe al lector las diferencias entre uno y otro y a su vez se presenta la hipótesis de que el pico de corriente podría estar en función y relacionado con la cantidad de moléculas de neurotransmisores que llegan a una zona activa en la sección post-sináptica. Los resultados arrojados por la simulación computacional en este modelo presentarán una forma semejante a los picos de corriente registrados en los resultados del trabajo de Savtchenko-Rusakov originando un sustento para la hipótesis mencionada.

Para finalizar, el último apartado consta de las conclusiones finales relativas a la investigación y el trabajo de manera general, se presentarán las posibilidades futuras para trabajo que se pueden derivar de este mismo y en el mismo capítulo se aborda una discusión sobre lo que se ha presentado en este documento.

# Difusión, caminatas aleatorias y autómatas celulares

---

## 2.1. Difusión y caminatas aleatorias

La difusión figura como el mecanismo más básico de movimiento en la materia [Boyer (4)], así mismo las caminatas aleatorias permiten entender el fenómeno de difusión a nivel microscópico. Dichas caminatas son emmpleadas como medio para comprender y describir el movimiento browniano de partículas colisionando con moléculas de un líquido que las rodea.

Dentro del conjunto de fenómenos que han sido estudiados por medio de caminatas aleatorias se pueden citar aquellos que pertenecen a diversas áreas de estudio, como son tráfico vehicular, evolución de sistemás bursátiles, y algunos procesos biológicos como la dinámica de células. Esto indica que las caminatas aleatorias pueden ser una buena opción tanto para el estudio de fenómenos (y/o soulción de problemas) que impliquen elementos individuales o bien, colectivos.

“Observa lo que acontece cuando rayos de sol son admitidos dentro de un edificio y cómo arroja la luz sobre los lugares oscuros. Puedes ver la multitud de pequeñas partículas moviéndose en un sinnúmero de caminos... su baile es un indicio de movimientos subyacentes de materia escondidos de nuestra vista... eso origina el movimiento de los átomos en sí mismos. Entonces los pequeños organismos que son eliminados del impulso de los átomos son puestos en marcha por golpes invisibles y a su vez en contra de unos diminutos cañones. Así, el movimiento de los átomos emerge gradualmente de un nivel del sentido, que estos cuerpos están en movimiento como vemos en el rayo de sol, movidos por soplos que parecen invisibles.”

De la naturaleza de las cosas, Lucrecio (60 a.C.)

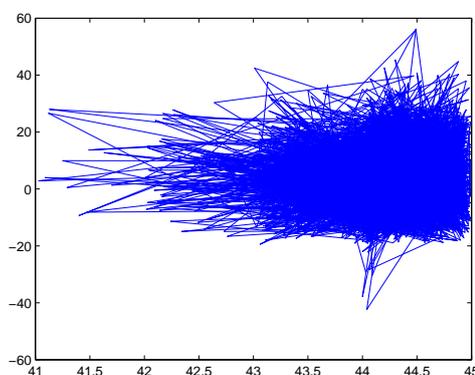
### 2.1.1. Análisis en tiempo discreto.

Considérese una partícula que es capaz de permanecer en posiciones discretas  $x(t_i)$ , las cuales son equidistantes a lo largo de una línea recta, esta partícula tendrá la posibilidad de moverse a lo largo de dicha línea a cada paso de tiempo discreto  $t_i$  a cualquier sitio cercano ya sea hacia la derecha o izquierda con una igual de probabilidad de realizar uno de los dos movimientos de  $1/2$ ; entonces la probabilidad de que una partícula se encuentre en una posición  $p$  donde  $p = (0, \pm 1, \pm 2, \pm 3...)$  está determinada por:

$$P_t(p) = \frac{1}{2}P_{t-1}(p-1) + \frac{1}{2}P_{t-1}(p+1) \quad (2.1)$$

La ecuación 2.1 suma la probabilidad de que al tiempo discreto  $t_i - 1$  la partícula se encuentre en  $p + 1$  haga un movimiento hacia la izquierda, y la probabilidad de que la partícula esté en  $p - 1$  y esta se mueva hacia la derecha. Asumiendo, para las condiciones iniciales una posición  $p = 0$  y un tiempo inicial  $t_0 = 0$ , la probabilidad de haber realizado  $p_d$  pasos a la derecha y  $t - p_d$  pasos a la izquierda después de  $t$  pasos, en un orden cualquiera, se define por la siguiente expresión:

$$P_t(p) = \binom{t}{p_d} \frac{1}{2^t} \quad (2.2)$$



**Figura 2.1:** Trayectorias de un caminante aleatorio el cual tiene preferencias de caminar hacia la derecha.

En la combinatoria anterior se toma en cuenta que para cualquier secuencia de  $t$  pasos hay una probabilidad de  $(\frac{1}{2})^t$  de ocurrir y que la posición  $p$  es  $2p_d - t$  siempre que los valores  $p$  y  $t$  tengan la misma paridad. Asumiendo tiempos grandes  $t \gg 1$  y haciendo uso de la aproximación de Stirling, se obtendrá la distribución normal:

$$P_t(p) \simeq \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{p^2}{4Dt}} \quad (2.3)$$

Donde  $D$  es la constante de difusión.

### 2.1.2. Análisis en tiempo continuo.

A continuación se hará un análisis para tiempos continuos, para empezar, se asumirá que la probabilidad de saltar a la derecha es igual a la de saltar a la izquierda y está dada por  $\alpha dt$  en un intervalo de tiempo  $[t, t + dt]$ . Eligiendo una tasa  $\alpha = 1$ , entonces la evolución de  $P_t(p)$  está dada por la ecuación:

$$\frac{\partial P_t(p)}{\partial t} = P_t(p+1) - 2P_t(p) + P_t(p-1) \quad (2.4)$$

Donde el término  $-2P_t(p)$  hace referencia a que el caminante deje su posición actual  $p$  con probabilidad  $2dt$  en  $[t, t + dt]$ . Ahora para determinar la solución de 2.4 se hace uso de la transformada de Fourier discreta dada por:

$$P(k, t) = \sum_{p=-\infty}^{\infty} P_t(p) e^{ikp} \quad (2.5)$$

De donde se obtiene:

$$\frac{\partial P_t(p)}{\partial t} = [e^{ik} + e^{-ik} - 2]P(k, t) \quad (2.6)$$

Tomando en cuenta que  $P_{t=0} = \delta_{n,0} \Rightarrow P(k, t=0) = 1$  y haciendo esto condición inicial, se integra 2.6 donde:

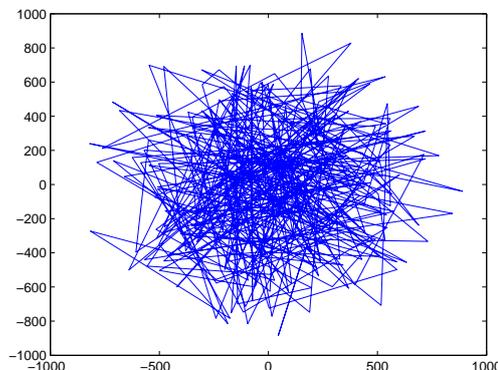
$$P(k, t) = e^{2(\cos k - 1)t} \quad (2.7)$$

La expresión 2.7 se obtiene mediante la identidad:

$$e^{z \cos(k)} = \sum_{n=-\infty}^{\infty} e^{ikn} I_n(z) \quad (2.8)$$

Donde  $I_n$  son las funciones de Bessel modificadas, haciendo una analogía con 2.7 se desprende la siguiente expresión, misma que tiene un comportamiento asintótico para  $t \gg 1$ :

$$P_t(p) = I_n(2t) e^{2t} \quad (2.9)$$



**Figura 2.2:** Trayectorias de un caminante aleatorio confinado en un círculo de radio  $r = 500$

Tomando en cuenta el espacio continuo, se sustituirá la posición  $p$  (entera) por una real  $x$ ; tomando en cuenta que 2.4 es una segunda derivada, esta ecuación puede hacerse una ecuación diferencial parcial como:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P(x, t)}{\partial x^2} \quad (2.10)$$

La expresión anterior se conoce como la ecuación de difusión en donde  $P(x, t)$  es una densidad de probabilidad, es decir  $P(x, t)dx$  es la probabilidad de que la partícula esté entre  $x$  y  $x + dx$  en un instante  $t$ . Por normalización se tiene que:

$$\int_{-\infty}^{\infty} P(x, t)dx = 1 \forall t \quad (2.11)$$

### 2.1.3. Desplazamiento cuadrático medio.

El desplazamiento cuadrático medio se refiere a la cantidad del sistema visitado o explorado por una partícula dada y se determina mediante el segundo momento de la distribución  $P(x, t)$ ; ahora tomando en cuenta los desarrollos de la sección anterior, si la partícula se encuentra en  $x = 0$  cuando  $t = 0 \Rightarrow P(x, t = 0) = \delta(x)$  y la ecuación 2.3 es una solución de la expresión 2.10 para  $t > 0$  cuando se hace  $n = x$ . Como consecuencia y por paridad, la posición media de una partícula dada es cero.

Tomando en cuenta la siguiente expresión:

$$\langle x \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} xP(x, t)dx \quad (2.12)$$

El desplazamiento cuadrático medio está determinado por:

$$\langle x^2 \rangle(t) = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 P(x, t) dx = 2Dt \quad (2.13)$$

En una trayectoria dada, los números de pasos dados a la derecha y a la izquierda por lo general no son iguales y las fluctuaciones estadísticas hacen que estas diferencias crezcan con el paso del tiempo [(4)].

De la expresión 2.13 se desprende aquella que representa la distancia típica entre el camiante aleatorio y su punto de origen al haber transcurrido  $t$  pasos, la cual está dada por:

$$l = \sqrt{\langle x^2 \rangle} \quad (2.14)$$

De donde se sabe que la distancia crece como  $t^{\frac{1}{2}}$  indefinidamente y más lento que una partícula que presenta movimiento uniforme ( $l \sim t$ ).

#### 2.1.4. Teorema de límite central y análisis d-dimensional.

Como ya se vió en los desarrollos anteriores, la distribución gaussiana o normal describe la probabilidad para el desplazamiento  $x$ , aunque esta distribución suele aplicarse normalmente a la suma de variables aleatorias reales e independientes cuando esta tiene un número de términos muy grande. Entonces considérese una suma  $x$  (de posiciones) la cual implica  $N$  pasos:

$$x = \sum_{n=1}^N u_n \quad (2.15)$$

Es importante mencionar que los valores  $u_n$  de 2.15 son generados aleatoriamente por medio de una distribución de probabilidad  $P(u)$  arbitraria, siendo entonces la probabilidad de que  $u$  tome un valor en  $[U, U + dU]$   $p(U)dU$ . De manera general, 2.1 toma la forma:

$$P(x, N) = \int_{-\infty}^{\infty} P(x', N - 1)p(x - x')dx' \quad (2.16)$$

Asumiendo que la integral anterior es una convolución entre  $P$  y  $p$ , y definiendo la transformada de Fourier continua como:

$$f(k) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(x)e^{-ik} dx \quad (2.17)$$

Se desprende:

$$P(k, t) = P(k, N - 1)p(k) \quad (2.18)$$

Resolviendo la ecuación mediante iteración, lo cual implica que con  $N = 0$  la suma  $x$  vale  $x = 0$  con probabilidad 1  $P(x, 0) = \delta x$  o  $p(k, 0) = 1$ , se obtiene:

$$P(k, N) = [p(k)]^N \quad (2.19)$$

Nótese que por normalización:

$$p(k=0) = \int_p (u) du = 1 \quad (2.20)$$

Donde  $|p(k)| < 1$  si  $k \neq 0$  por lo que  $P(k, N)$  es exponencialmente chico cuando  $N \gg 1$  (exceptuando valores de  $k$  cercanos a 0). Ahora, si se desarrolla una serie de Taylor con  $k$  pequeño se obtiene:

$$e^{iku} \simeq 1 - ku - \frac{1}{2}k^2u^2 \quad (2.21)$$

De donde se deduce que:

$$p(k) \simeq 1 - ik\langle u \rangle - \frac{1}{2}k^2\langle u^2 \rangle \quad (2.22)$$

Asumiendo que  $\langle u \rangle = 0$  y que:

$$\langle u^2 \rangle \equiv \int_{-\infty}^{\infty} u^2 p(u) du (< \infty) \quad (2.23)$$

La distribución  $P(x, N)$  se obtiene por medio de la transformada inversa de Fourier de la función 2.19:

$$P(x, N) \simeq \int_{-\infty}^{\infty} [1 - \frac{1}{2N}Nk^2\langle u^2 \rangle]^N e^{ikx} dk \quad (2.24)$$

De donde se desprende la siguiente ecuación:

$$P(x, N) = \frac{1}{\sqrt{2\pi N\langle u^2 \rangle}} e^{-\frac{x^2}{2N\langle u^2 \rangle}} \quad (2.25)$$

La ecuación 2.25 indica que la suma de variables aleatorias, las cuales tienen una varianza finita, generalmente tiende a una distribución de tipo gaussiana, aún sin importar la forma analítica  $p(u)$  de dichas variables.

Para terminar, es posible generalizar los resultados anteriores en espacios  $d$ -dimensionales. Entonces, sustituyendo  $x$  por un vector  $r$  se obtiene la siguiente ecuación:

$$P(x, N) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{\frac{d}{2}}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} \quad (2.26)$$

De donde, finalmente se obtiene el desplazamiento cuadrático medio para  $d$ -dimensiones:

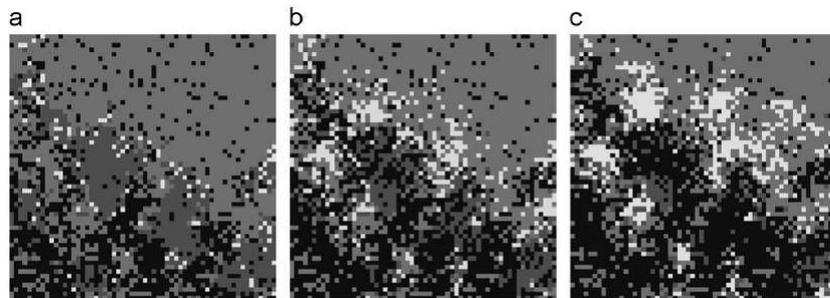
$$\langle r^2 \rangle = 2dDt \quad (2.27)$$

## 2.2. Autómatas celulares

Para la descripción y el estudio de los fenómenos que nos rodean es necesario contar con el desarrollo de modelos y herramientas físico-matemáticas, que generalmente pertenecen al conjunto de sistemas dinámicos por la naturaleza de las cosas y de donde se destaca el estudio de los autómatas celulares.

Así mismo el estudio de dichos fenómenos suele verse asistido por el uso de la informática y la computación, donde en los procesos de cómputo sea posible contar con nuevas entradas de información que determinen el resultado de los procesos y la implementación del sistema en estudio tenga la capacidad de cambiar su comportamiento ante posibles perturbaciones que se le presenten y añadiendo nueva información.

De esta forma, los autómatas celulares son una herramienta matemática y computacional que suele ser de mucha utilidad cuando se piensa estudiar un fenómeno desde ambos enfoques: tanto computacional como matemático, la cual puede asistir a trabajos de investigación en áreas multidisciplinarias, brindando no sólo la facilidad de implementar nuevas variables y datos durante las simulaciones, si no que también son una opción que suele ser menos compleja en el modelado que las ecuaciones diferenciales.



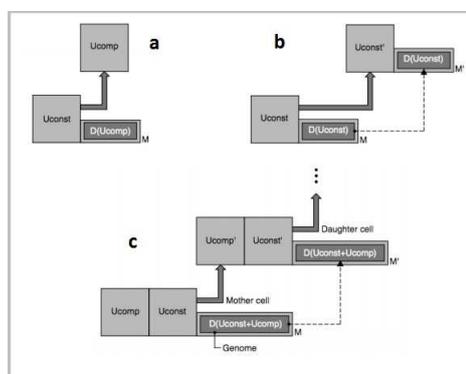
**Figura 2.3:** Simulación del modelo presa-depredador mediante un autómata celular. [Mario Martínez Molina (22)]

El ejemplo mostrado en 2.3 es el resultado de una evolución de un autómata celular mediante el cual se modela y simula matemática y computacionalmente el modelo presa-depredador. Esta imagen presenta los resultados de la ejecución referentes a la migración: a) distribución antes de la migración b) Clusters derivados de las primeras etapas de la migración caracterizadas por "pasos" grandes y por último c) donde se presentan los resultados respectivos a los últimas etapas de migración caracterizadas por pasos pequeños

En las siguientes secciones se abordarán algunos puntos importantes sobre la teoría de los autómatas celulares, esta información será es de utilidad puesto que ayudará a entender un poco mejor la herramienta matemática y computacional que se está estudiando.

### 2.2.1. Puntos resaltables en la historia de los autómatas celulares

Como toda área de estudio, los autómatas celulares tienen su historia, misma que los han llevado a desarrollarse para ser lo que ahora son. El planteamiento de los autómatas celulares comienza con John Von Neumann, quien a principios de los años 50's plantea un análisis para describir una máquina con dos características primordiales: un sistema complejo y además capaz de autoreplicarse (o auto reproducirse), la idea principal se encamina hacia lo que conocemos en la actualidad y se usa como herramienta por medio de la influencia de Stanislaw Ullam cuando él le hace la propuesta a Neuman de hacer la implementación de la nueva teoría en un espacio celular discreto.



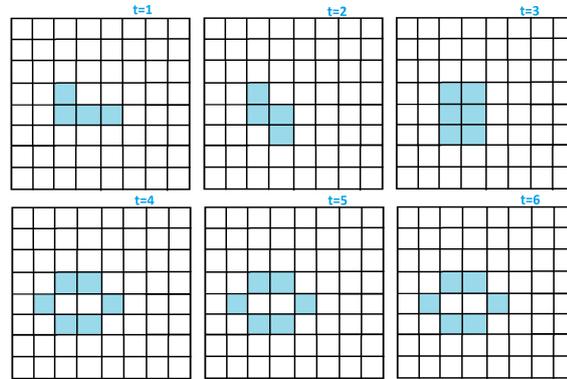
**Figura 2.4:** Modelo celular de Von Neumann [Tempesti (41)].

La estructura mostrada en la fig. 2.4 se refiere al autoconstructor del autómata pensado por Neumann, en el cual se pueden distinguir: la información de la máquina que se va replicar, el constructor mismo y un "brazo de construcción" usado para generar la máquina que se replicará. Entonces en *a*) de la fig. 2.4 se tiene la célula inicial, en *b*) una autoreplicación y por último, en *c* por extensión se muestra un constructor universal de Von Neumann el cual es todavía capaz de auto replicarse.

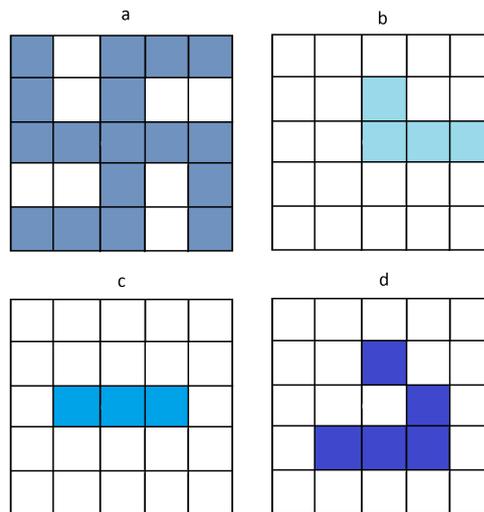
A grandes rasgos, el constructor de Neumann puede verse como un organismo unicelular [Tempesti (41)] el cual contiene información sobre el genoma y el constructor universal es la célula madre, ambos tienen información y capacidad suficiente para realizar una copia de ellos mismos.

Tiempo después a finales de los 60's, la publicación de John Conway sale a la luz en 1969: el autómata celular conocido como "El juego de la vida", el cual se presentó en 1970 como un juego ecológico derivado de algunos resultados establecidos. El autómata celular de Conway comenzó a llamar la atención de la comunidad científica por las estructuras complejas que se obtenían a partir de sus reglas.

Un ejemplo de una evolución interesante del juego de la vida se muestra en la fig. 2.5, donde partiendo de la configuración en  $t = 0$  se puede obtener una estructura estática, para este caso, la misma se forma a partir del tiempo  $t = 3$  que no cambia ni desaparece después de dicho paso discreto y está conformada por 6 células.



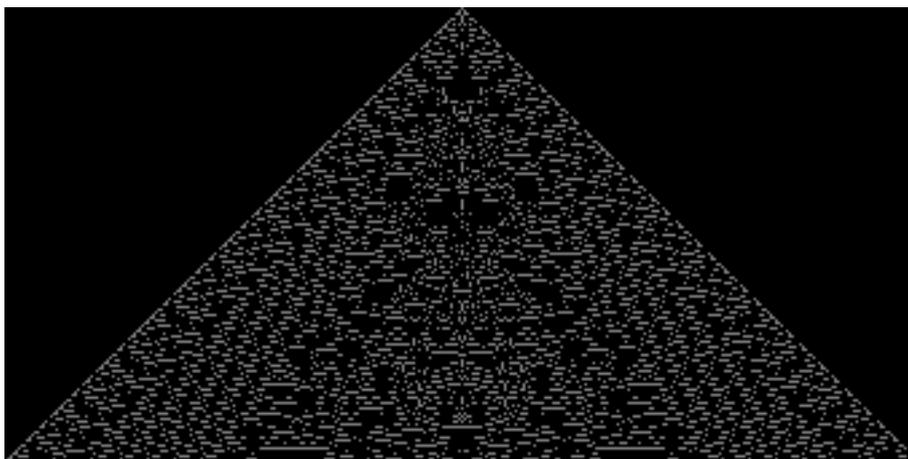
**Figura 2.5:** Estructura estática formada a partir de las reglas para el juego de la vida.



**Figura 2.6:** Algunas configuraciones iniciales interesantes para el tiempo  $t_0$  en el juego de la vida.

Por otro lado, en la figura 2.6 se pueden apreciar algunas configuraciones iniciales para el tiempo  $t_0 = 0$  que son interesantes por los resultados que se obtienen a través de ellas después de su evolución. De estas estructuras iniciales se puede obtener por ejemplo estructuras oscilantes (*c*) en 2.6) (también conocidas como estructuras flip-flop), estructuras que desaparecen a lo largo de su evolución como es el caso de *a*) en 2.6, la configuración inicial ya mencionada en *b*) para las estructuras estáticas, y por último en *d*) se encuentra una estructura al tiempo  $t_0 = 0$  que tras su evolución puede definir un glider o localidad móvil, los cuales son interesantes porque tienen cierto desplazamiento periódico, además de que muchos estudios se centran en las trayectorias que estas estructuras llegan a formar con su evolución en el tiempo discreto.

Por último, Stephen Wolfram a mediados de la década de los 80 inicia investigaciones en áreas dinámica no lineal y mecánica estadística aplicados a los autómatas celulares, una diferencia remarcable de los estudios de Wolfram respecto a los estudios de Conway y Neuman, es que Wolfram realiza un estudio sistemático, donde toma un conjunto de reglas y estudia sus evoluciones [Martínez (23)], lo cual lo lleva a realizar un búsqueda en donde se pueda establecer una clasificación de las evoluciones de los autómatas celulares, conocida como “clases de Wolfram”.



**Figura 2.7:** Regla 30 de Wolfram. [Weisstein and W. (43)]

### 2.2.2. Arquitectura de un Autómata celular

Los autómatas celulares están compuestos por ciertos elementos que definen su funcionamiento (y/o comportamiento) y la respuesta al final del cómputo del mismo. En términos generales el autómata celular puede describirse mediante una cuatupla:

$$ac = \{\bar{C}, L, \bar{S}, \phi\} \quad (2.28)$$

Donde  $\bar{C}$  es un arreglo  $\bar{C} = \{c_1, c_2, c_3, \dots, c_n\}$  y  $\forall$  elemento del mismo se cumple que:  $c_i \in \mathbb{Z}$ .  $\bar{C}$  Es el vector que contiene a las células del autómata.

$L$  Define el lattice o rejilla del mismo, que no es otra cosa más que una representación del espacio dimensional donde evoluciona el autómata; es importante mencionar que  $L \in \mathbb{Z}^d$  (donde  $d$  es la dimensión donde se está trabajando) y suele modelarse como el espacio físico (del fenómeno en estudio) y generalmente está dividido homogéneamente, las divisiones usualmente albergan a células  $c_i \in \bar{C}$ .

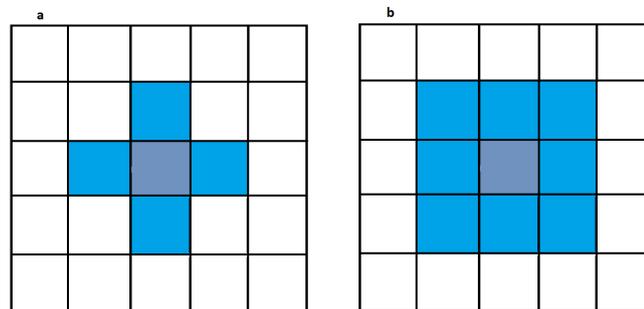
Respecto al arreglo  $\bar{S}$ , este se puede definir como:  $\bar{S} = \{s_1, s_2, s_3, \dots, s_n\}$  y  $\forall$  elemento de  $\bar{S}$  se cumple que  $s_i \in \mathbb{Z}$ . A grandes rasgos es un arreglo finito que contiene el conjunto de estados posibles que puede adoptar cada célula  $c_i$  durante el proceso de evolución del autómata celular.

Para concluir con la descripción de los elementos tenemos a  $\phi$ , la cual es una función de transición. En resumidas cuentas  $\phi$  se encarga de definir el comportamiento general del autómatas celular y a grandes rasgos está definida por una célula central y su vecindario contiguo.

### 2.2.3. Vecindades

Un siguiente tópico que es interesante estudiar son las vecindades, mismas que son definidas por el conjunto de celdas (del lattice) contiguas a una denominada célula central. A grandes rasgos una vecindad brinda información sobre cuántas células próximas tiene dicha célula central por lo que mediante las vecindades nosotros podemos definir las reglas para la función de transición  $\phi$ .

Entonces, de forma más concreta mediante el tipo de vecindad se pueden definir las reglas del comportamiento individual de las células en el autómatas, que, de forma general define (como se mencionó anteriormente) el comportamiento del autómatas celular, de hecho, uno de los modelos que está apegado a estas circunstancias en donde la dinámica está regida en función de las condiciones de la vecindad se puede ver en el juego de la vida de J. Conway.



**Figura 2.8:** Dos tipos de vecindades para un autómatas celular en dos dimensiones.  
a)Vecindad de Von Neumann b)Vecindad de Moore.

Las vecindades generalmente se adaptan al fenómeno que se esté modelando, es decir, estarán en función de la complejidad, la dinámica e incluso será importante contemplar el comportamiento colectivo del fenómeno en cuestión al momento de hacer el modelo, respecto a adaptaciones podemos distinguir entre vecindades con formas geométricas definidas, o incluso algunas en donde se contempla cierto número de vecinos a la célula central.

En la figura 2.8 podemos apreciar 2 de las vecindades más sencillas que pueden encontrarse en las implementaciones de los automátas celulares, donde la célula central es aquella con el color azul oscuro y las vecinas son aquellas que están a su alrededor representadas en el lattice por los cuadros color azul claro.

### 2.2.4. Frontera

Las fronteras en los autómatas celulares usualmente se implementan de acuerdo a los límites físicos del fenómeno que se está modelando y como su nombre lo indica cumplen la función de delimitar al lattice, o bien al medio de evolución de las células en un autómata celular. Como se mencionó anteriormente, regularmente las fronteras están muy bien definidas por los límites físicos del fenómeno a modelarse, de esta forma y por proponer algunos ejemplos: el lattice puede estar confinado en un círculo si se están modelando trabajos en cajas de petri, o entre dos o más límites fuera de los cuales la evolución de las células no será posible.

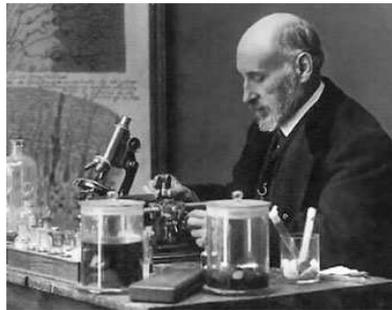
No obstante en algunas aplicaciones, por ejemplo para el modelado de tránsito y las reglas de Wolfram (por mencionar algunas), implementan fronteras abiertas, en donde estas crecen conforme la evolución del autómata celular lo demande, de esta manera, las fronteras abiertas en contraste con las fronteras cerradas tienen la particularidad de que pueden permitir analizar la evolución colectiva de las células en el autómata a tiempos discretos muy grandes.

# Sistema nervioso y modelos de la respuesta eléctrica neuronal

---

En el presente apartado se presentará algo sobre el estado del arte relativo al sistema nervioso, y particularmente sobre la neurona. Una de las principales bases en los estudios de las neurociencias modernas fue brindada por Santiago Ramon y Cajal, quien demostró que las neuronas son células individuales en el sistema nervioso, lo cual trajo consigo un variado número de investigaciones, propuestas hipótesis, etc.

Así, en este apartado se evidenciará la razón de por qué el estudio sobre la neurona y los mecanismos biológicos relativos a ella sean de vital importancia, así mismo, se presentará la teoría acerca del funcionamiento neuronal, la sinápsis y la respuesta eléctrica relacionada a este proceso desde un enfoque médico-fisiológico con la finalidad de poder entender mejor no sólo el funcionamiento del sistema nervioso central, si no también la base teórica biológica que envuelve a los modelos matemáticos presentados más adelante.



**Figura 3.1:** Santiago Ramón y Cajal (1852– 1934)

Por otro lado, se analizarán algunos trabajos realizados anteriormente, los cuales están relacionados al estudio y la modelación matemática de los pulsos eléctricos neuronales, o la respuesta eléctrica neuronal así como la replicación y ajuste de parámetros

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

en [Hindmarsh and Rose (17)] que será tomada como base para investigación futura.

La importancia particular del estudio de los impulsos eléctricos en las células neuronales radica principalmente en el hecho de que brindan un panorama para reconocer los mecanismos por medio de los cuales (y cómo es que) los sentidos se comunican con el cerebro cuando se ponen en funcionamiento, de hecho dos estudios que son un claro ejemplo de ello son: [Pfaffmann (29)] y [H. Keffer Hartline (15)], en donde mediante algunas técnicas de experimentación los autores logran reconocer la forma del impulso eléctrico neuronal particular que se obtiene a partir de la activación del sentido gustativo y del sentido de la vista (respectivamente) en especies diferentes de mamíferos.

Entonces, el modelado matemático y la simulación computacional son herramientas contemporáneas con las que los estudios e investigaciones pueden tener la facilidad de acercarse a aquellos resultados que se obtienen regularmente por medio de protocolos de investigación que algunas veces resultan complejos, costosos y que llevan a la obtención de respuestas después de largos períodos de trabajo.

De esta forma, los desarrollos en el área de la simulación y modelado de fenómenos, particularmente biológicos, son de gran utilidad para brindar un panorama sobre los mecanismos en la dinámica de los mismos, y como se mencionó en el apartado 1, algunos incluso tienen una posibilidad de ser la base, en la actualidad, para posibles herramientas al momento de brindar terapias médicas a pacientes con ciertas patologías.

“Todo lo que sabe la humanidad es producto de una masa de kilo y medio. El arte y todas las expresiones son producto del esfuerzo de esta masa, la cual no se sabe cuándo va a terminar de estudiarse.”

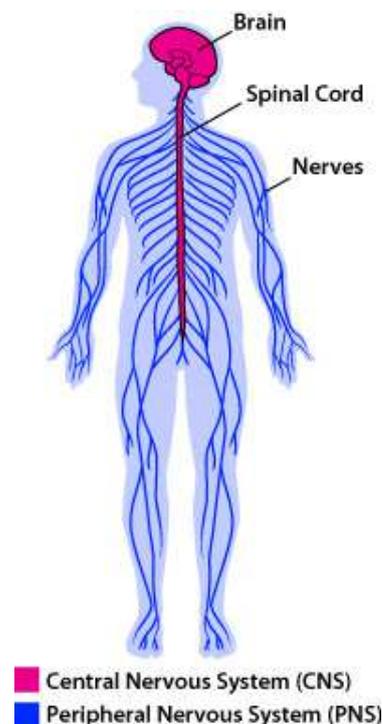
Santiago Ramon y Cajal (1852-1934).

### 3.1. Sistema nervioso, tópicos generales

El sistema nervioso se conforma por una red de comunicaciones y control, mediante la cual el organismo tiene la posibilidad de interactuar con el entorno (mundo externo al cuerpo y organismos en el mismo) de manera adecuada. En términos generales las funciones del sistema nervioso son la detección sensitiva, el proceso de información y la expresión de la conducta [Robert M. Berne (32)].

#### 3.1.1. Organización del sistema nervioso

La organización general del sistema nervioso está constituido en tres partes: el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso autónomo [Sofía Xaviera García (37)]; esta clasificación se debe principalmente a las tareas que realizan áreas específicas del sistema nervioso. El sistema nervioso central se conforma por el cerebro y la médula espinal cubiertas por tres membranas: duramadre, aracnoides y piamadre; por otro lado el sistema nervioso periférico se constituye por nervios sensoriales (denominados también aferentes), las partes periféricas de los nervios espinales, los nervios craneales y el sistema nervioso autónomo.



**Figura 3.2:** Organización del sistema nervioso en el cuerpo humano [of Liberal Arts (27)].

Por último el sistema nervioso autónomo, está conforma por el sistema nervioso

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

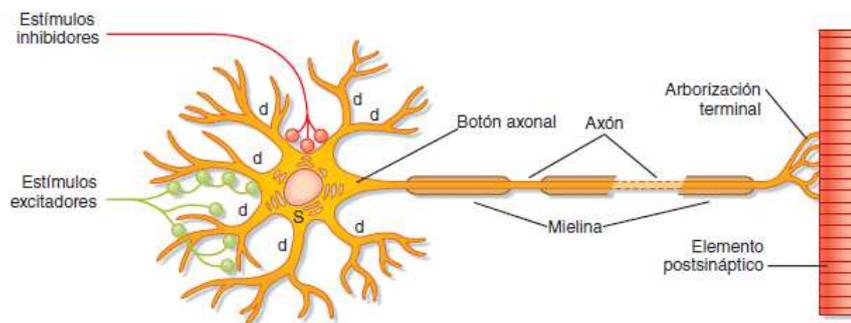
simpático, el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso entérico. Esta fracción del sistema nervioso utiliza partes del SNC y el SNP para llevar a cabo sus funciones y es el encargado de controlar principalmente funciones viscerales, cardiacas, reproductivas, regulación de temperatura, etc.<sup>1</sup>

#### 3.1.2. Neurona y excitabilidad

Tan solo en el sistema nervioso central humano es posible encontrar del orden de  $10^{11}$  neuronas siendo estas los bloques principales y básicos de construcción del mismo [Ganong (13)], en (37) se dice también que la neurona figura como el la unidad funcional del sistema nervioso, pues de la interacción de ellas llevada a cabo mediante la sinápsis, depende el funcionamiento del sistema nervioso, de ahí entonces la importancia en el estudio de la misma así como de todos los procesos relacionados a este tipo de células.

#### 3.1.3. Morfología neuronal

En el sistema nervioso central de los mamíferos las neuronas tienen formas y tamaños diversos, no obstante la morfología de la gran mayoría de ellas obedece a la de la neurona motriz medular (véase fig. 3.1), la cual está comprendida por un soma (o cuerpo celular) que contiene el núcleo de la neurona así como otros elementos encargados de la producción de sustancias químicas importantes para las funciones nerviosas.



**Figura 3.3:** Representación del diagrama esquemático de una neurona con sus componentes principales [Robert M. Berne (32)].

El axón es una prolongación de la célula y cuya función es la de transmitir el impulso eléctrico generado por la neurona presináptica hacia la neurona post-sináptica (o hacia la fibra muscular cuando se trata de una motoneurona), en general cada célula dispone de un único axón con diámetro uniforme [Robert M. Berne (32)]. Además la neurona

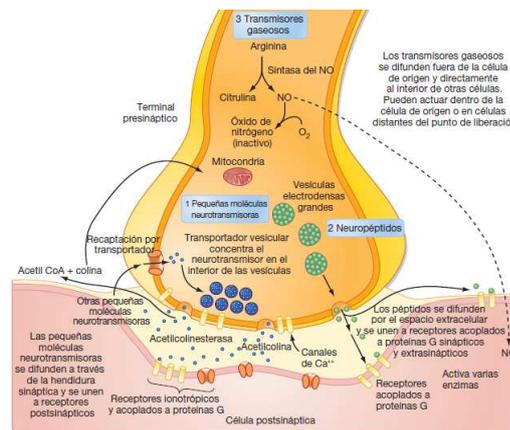
---

<sup>1</sup>Para una descripción más detallada sobre todo lo referente al sistema nervioso autónomo se puede revisar [Sofía Xaviera García (37)] y [Costanzo (8)].

posee un número variable de dendritas que se extienden como ramificaciones desde el extremo del cuerpo celular siendo estas las encargadas de transmitir información hacia el cuerpo celular.

### 3.1.4. Sinápsis y potenciales de acción

La sinápsis entre neuronas se establece gracias a potenciales de acción propagados a lo largo del axón en una neurona, en este proceso se pueden distinguir tres partes fundamentales: una formada por la prolongación neuronal (pre-sináptica), la segunda está conformada por la neurona a la que llega dicho potencia (post-sináptica), y la tercera es el espacio formado entre estas dos, denominado hendidura sináptica o espacio sináptico [Sofía Xaviera García (37)]. Esta región (conformada por las tres partes mencionadas anteriormente), se denomina región sináptica es de suma importancia debido a que ahí se establece la comunicación entre neuronas.



**Figura 3.4:** Esquema de un terminal pre-sináptico dirigiendo moléculas de neurotransmisores hacia los receptores post-sinápticos [Robert M. Berne (32)].

Dependiendo de las condiciones químicas a las que se establezca esta comunicación, el resultado de la sinapsis puede ser excitatorio o inhibitorio, esto se da debido a que en las membranas de las neuronas post-sinápticas será posible encontrar dos tipos de receptores, unos que activarán a la mismas dando como resultado un comportamiento excitatorio, y otros que las inactivarán, generando comportamientos inhibitorios. Por consecuencia, el “mensaje” que pasa de una neurona a otra, no dependerá de estas células en sí, sino del tipo de receptores que se encuentren en las membranas post-sinápticas<sup>1</sup>.

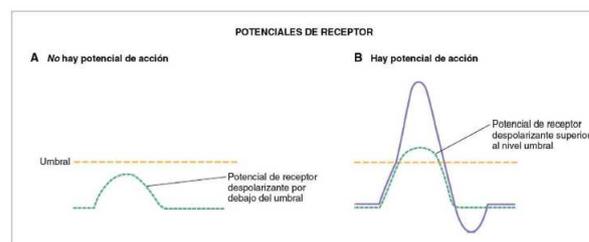
En la figura 3.4 se puede apreciar el esquema de una sinapsis, donde en el terminal pre-sináptico se representan diversas vesículas que contienen neurotransmisores (en

<sup>1</sup>En la referencia [(32)] se menciona que la sinápsis química puede ser bidireccional por lo que se suele hacer referencia a los elementos de la misma como pre-sináptico y post-sináptico.

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

[Robert M. Berne (32)] mencionan que el tamaño y forma de las mismas varían dependiendo del neurotransmisor que contengan). Así mismo en el terminal postsináptico se pueden observar zonas activas las cuales se corresponden con proteínas implicadas en la liberación del neurotransmisor en cuestión. Respecto a las vesículas se puede decir que estas son despolarizadas cuando ocurre un potencial post-sináptico excitatorio o un potencial post-sináptico inhibitor, lo que resulta en la liberación de los neurotransmisores que se encuentran contenidos en las mismas, en cuestiones eléctricas esto deriva en un disparo del potencial de acción o bien, en un incremento de la frecuencia del disparo.



**Figura 3.5:** Dos tipos de potenciales receptores, polarizante sub-umbral y el potencial de receptor que alcanza o supera el umbral [Costanzo (8)].

Los estímulos en los receptores interactúan con los mismos, produciendo cambios en las membranas (polarización o despolarización), generalmente estos cambios tienen como consecuencia el cierre o la apertura de canales iónicos, a grandes rasgos se pueden obtener dos tipos de respuestas de potencial despolarizante el cual, si es un estímulo pequeño denominado subumbral el cual es insuficiente para generar un potencial de acción, o en contraste, si dicho potencial despolarizante presenta una magnitud mayor a la del umbral generará un potencial de acción.

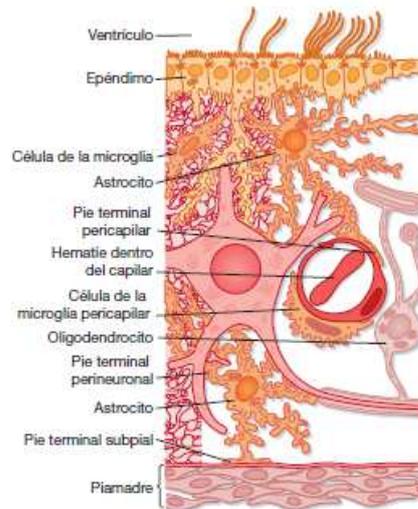
#### 3.1.5. Células gliales y glioblastomas

Esta subsección en el capítulo presente, figura un marco teórico del campo médico biológico, donde de forma breve y concisa el lector puede revisar información esencial referente a las células gliales y los glioblastomas. La información disponible en este punto, será suficiente y necesaria para poder comprender desde el punto anatómico y biológico el problema abordado en las siguientes, además por medio de esta sección será posible entender la importancia de estudiar los fenómenos abordados más adelante.

#### 3.1.6. Células gliales

Cuando Rudolf Virchow estudió el cerebro llegó a la conclusión de que las células (en el mismo órgano) que no eran neuronas, debían ser equivalentes al tejido colectivo de otros órganos, llamándolas en forma colectiva neuroglía; dicha idea trascendió hasta mediados del siglo XX y fue en 1960 cuando se encontraron estudios que indicaban

que el conjunto de células gliales no tenían simplemente el papel de simple relleno [Sofía Xaviera García (37)].



**Figura 3.6:** Representación esquemática de los elementos no neuronales del Sistema Nervioso Central [Robert M. Berne (32)].

Así, los principales elementos no neuronales que conforman el sistema nervioso son las células gliales, las células de la neuroglía en el Sistema Nervioso Central superan en número a las neuronas teniendo  $10^{13}$  células gliales [Robert M. Berne (32)]; el control del entorno local para las neuronas está protegido y cuidado dentro de variaciones normales por las glías mediante funciones amortiguadoras, además estas células también son las encargadas de crear una barrera hematoencefálica (de hecho en el último decenio del siglo XX se comenzaban a obtener datos que apuntaban a que la glía forma puentes entre los vasos sanguíneos del cerebro y las neuronas proporcionando nutrientes otorgados mediante la sangre [Sofía Xaviera García (37)]), regular la circulación en el Sistema Nervioso Central y de asegurar un intercambio entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido extracelular del SNC <sup>1</sup>. De la misma forma, en el Sistema Nervioso Periférico, se encuentran las células de Schwann y las células satélite, consideradas también.

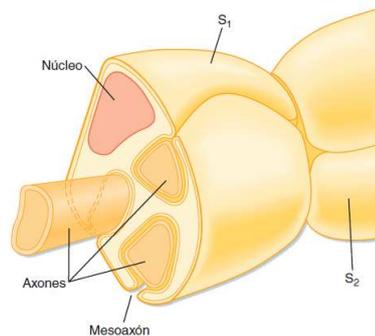
Los astrocitos están encargados principalmente de regular el ambiente en el Sistema Nervioso Central, poseen prolongaciones que contactan con las neuronas y envuelven grupos de terminaciones nerviosas, lo crea un aislamiento de las mismas con las sinapsis adyacentes así como del espacio extracelular; así mismo estas células poseen prolongaciones denominadas podocitos que usualmente están en contacto con los capilares y el tejido conjuntivo de la superficie del sistema nervioso central. Los astrocitos

<sup>1</sup>Si el lector está interesado en el estudio de las funciones específicas propias de los elementos en el Sistema Nervioso Central mencionados en este párrafo se recomienda consultar las referencias sobre fisiología de este documento.

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

captan  $K^+$  y diversos neurotransmisores, sustancias que son capaces de procesar (metabolizar, desechar y/o reciclar), estos elementos forman una especie de amortiguador para el entorno extracelular de las neuronas en el Sistema Nervioso Central; a su vez, las células denominadas satélite encapsulan células ganglionares de la raíz dorsal y de los pares craneales regulando así el microambiente de una manera análoga a la de los astrocitos.



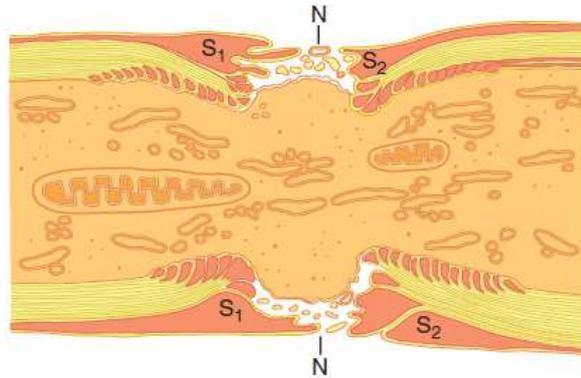
**Figura 3.7:** Representación esquemática de axones amielínicos rodeados por células de Schwann ( $S_1$  y  $S_2$ ) [Robert M. Berne (32)].

En algunos casos existen neuronas las cuales pueden tener sus axones rodeados por una vaina de mielina (veáse figura 3.3), la cual es una recubierta de multiples capas de membrana de las células gliales. Particularmente en el Sistema Nervioso Central, los axones mielinizados, están rodeados por membranas de la oligodendroglía (mientras que los axones amielinizados están desnudos, veáse figura 3.7), en contraste, los axones amelinizados en el Sistema Nervioso Periférico están rodeados por células de Shwann y los mielinizados son rodeados por múltiples membranas de células de Shwann<sup>1</sup>.

Respecto a la microglía, se puede decir que funcionan como macrófagos, particularmente cuando el Sistema Nervioso Central se lesiona, estas células ayudan a desechar los productos celulares dañados en por la lesión recibiendo ayuda de la neuroglía y fagocitos que llegan por medio de la circulación.

---

<sup>1</sup>La importancia particular de la mielina radica en que es la encargada de aumentar la velocidad de conducción de los potenciales de acción. Para dar una revisión más detallada sobre las vainas de mielina y sus funciones se recomienda leer: [Costanzo (8)] y [Robert M. Berne (32)].



**Figura 3.8:** Representación esquemática de un axón mielinizado en el SNP donde se muestra un nódulo de Ranvier  $N$  entre dos vainas adyacentes formadas por células de Schwann  $S_1$  y  $S_2$  [Robert M. Berne (32)].

Así mismo, otro tipo de célula que se consider neuroglial son las células endimarias las cuales conforman una cubierta epitelial de los espacios vesiculares en el encéfalo las cuales contienen líquido cefalorraquídeo, otra razón por la cual son importantes es que por medio de estas mismas células se difunden diversas sustancias, de hecho, tipos especializados de estas mismas son encargadas de secretar el líquido encefalorraquídeo [Robert M. Berne (32)].

### 3.1.7. Glioblastomas

Se definen como aquellos tumores que presentan diferenciación glial y consisten en un espectro de cánceres de grados variados de neoplasia que incluyen astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas, endimomas y otras variantes; siendo los astrocitomas el tipo más común de gliomas comprendiendo el 75 por ciento del total [Bruce A. Chabner and Longo (5)].

Aunque la clasificación dada por la OMS desprende 4 grados para los gliomas (esto dependiendo de su histología), en este apartado se abordará dicha clasificación en 2 tipos mismos que abarcan a los ya mencionados: el glioma de grado bajo (tumores grado I y II) y gliomas malignos o de grado alto (III y IV).

La mayoría de los gliomas de grado bajo (II) se categorizan en: oligodendroglioma, astrocitoma y oligoastrocitoma, estos tumores son muy raros y generalmente se presentan entre la segunda y la cuarta década de vida. Se considera que en un inicio tienen crecimiento lento pero por lo regular siempre progresan hasta llegar a ser tumores de grado alto, e invariablemente fatales con supervivencia media de entre 5 y 10 años.

Según [Bruce A. Chabner and Longo (5)], la radiación figura como un estándar para el tratamiento de los gliomas de grado bajo, los datos sugieren que la radio terapia administrada en el diagnóstico inicial retrasa la progresión del tumor y dado que los

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

pacientes que presentan este tipo de tumores suelen vivir por un largo tiempo se debe considerar muy bien el riesgo de desarrollar efectos adversos relacionados con estas terapias.

Respecto a los gliomas malignos, estos incluyen astrocitomas anaplásticos, oligodendrogliomas anaplásticos y oligoastrocitomas anaplásticos (así como gliomas de grado IV) siendo el glioblastoma aquél tumor cerebral primario más común y maligno. El promedio de edad al momento del diagnóstico se encuentra en los 64 años, aunque el rango de edad para su presentación es variado. La mayoría de los gliomas malignos son producto de alteraciones genéticas que afectan a los genes supresores del tumor y proto oncogenes, relacionando un subgrupo raro de gliomas con síndromes hereditarios.

Por lo general el pronóstico para un paciente con gliomas malignos es malo, la supervivencia media de los pacientes con astrocitomas anaplásticos se encuentra entre los 2 y 3 años, en contraste la media para los pacientes que presentan glioblastoma maligno se ubica entre 10 y 15 meses, formando únicamente una minoría quienes logran supervivencia a largo término.

A pesar de las terapias, la mayoría de los glioblastomas malignos recurren y las terapias de rescate son inefectivas, y según [Bruce A. Chabner and Longo (5)] las estrategias dirigidas a alteraciones moleculares observadas en este tipo de tumores prometen ofrecer terapias más efectivas para pacientes con estas enfermedades.

Como ya se mencionó los diversos tipos de glioblastomas son enfermedades del sistema nervioso, que generalmente afectan a las personas de entre 20 y 60 años, dada la dificultad para su tratamiento, así como las altas tasas de incidencia el estudio de este tipo de tumores es muy importante, pues, mediante diversos análisis y experimentaciones se podría llegar a entender mucho mejor los mecanismos de estos fenómenos y por ende identificar, implementar o proponer nuevas técnicas para combatirlos. Esto no únicamente podría ayudar al tratamiento sino también a la prevención, es decir, en un futuro toda la información respecto a este tipo de problemas, conjuntada podría ser de gran utilidad para diferentes áreas de estudio que están centrando sus esfuerzos en lograr describir las diversas posibilidades que se encuentran en torno a nuevas mutaciones que podrían ser un peligro para el ser humano en un futuro.

#### 3.2. Modelo de Hodking y Huxley

El primer modelo que se abordará es el de Hodking y Huxley [Huxley (18)], el cual fue resultado de varios trabajos que se realizaron con la ayuda de experimentación en el axón de un calamar gigante. Una de las características importantes de este modelo es que brinda una descripción muy apegada de la realidad a dinámica biofísica del fenómeno eléctrico en las células neuronales, esto es algo importante porque en primer lugar es uno de los modelos que proponen a las matemáticas como una herramienta de suma importancia y utilidad para la descripción de fenómenos biológicos; y por otro lado podrían encaminar a las futuras investigaciones a realizar experimentación mediante nuevas técnicas y nuevos protocolos menos costosos y confiables.

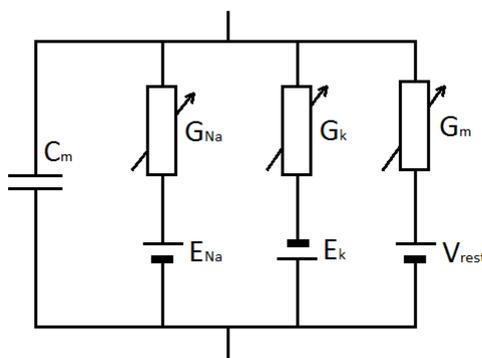
### 3.2.1. Datos históricos interesantes

Antes de comenzar con el análisis del modelo en esta sección vale la pena conocer dos desarrollos fundamentales y decisivos para la elaboración del mismo; primero que nada el desarrollo de Cole y Marmont quienes en 1946 desarrollaron e implementaron el equipo (voltage-clamp) que permitiría el control del potencial en la membrana celular, en segundo lugar pero no menos importante se encuentra el mismo axón gigante de calamar, al cual se le adjudicaron ciertas particularidades anatómicas que fueron descubiertas por el zoólogo inglés JZ Young, dentro de las cuales, la principal fue el tamaño, que, comparado con el de axones de otras especies usadas para la experimentación e investigación resultó tener características de gran interés por las facilidades que podría comenzar a brindar al momento de realizar trabajos de experimentación. <sup>1</sup>

### 3.2.2. El modelo

En términos muy generales y de forma simple, Hodgking y Huxley modelaron la membrana celular del axón gigante de calamar siguiendo la ley de Kirchoff, la cual obedece a la siguiente expresión:

$$I_m(t) = I_{io}(t) + C_m(t) \frac{dv(t)}{dt} \quad (3.1)$$



**Figura 3.9:** Circuito propuesto mediante el cual Hodgking y Huxley modelan la membrana celular.

Tal como lo describe la fig. 3.9, es como se describe la membrana en el modelo; este circuito se conforma por medio de 4 ramificaciones y se constituye por los siguientes parámetros:  $C_m$  la capacitancia de la membrana,  $G_m = \frac{1}{R_m}$  la conductancia de la

<sup>1</sup>Para una lectura más detallada sobre estos hechos se recomienda revisar: [Kotsias (21)].

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

membrana, donde  $R_m$  es la resistencia de la misma además de  $G_{Na}$  y  $G_k$  que son las conductancias del sodio y el potasio respectivamente; estas conductancias están directamente involucradas en el potencial de acción y además son independientes una de la otra.

Asumiendo una conductancia  $G_L$  denominada de fuga, la corriente iónica total entonces será definida mediante:

$$I_{io} = I_{Na} + I_k + I_L \quad (3.2)$$

Hodking y Huxley [Saeb and Hövel (34)] determinaron que existen tres corrientes determinantes en el axón de calamar: corriente de voltaje de apertura  $K^+$  con 4 puertas de activación, La corriente de voltaje de transición correspondiente a  $Na^+$ , con tres puertas de activación y una corriente de fuga producida mayormente por iones de  $Cl^-$ .

Sabiendo esto, ahora se procederá a describir las formulaciones matemáticas de [(18)] que conforman el modelo, primero que nada se comenzará con las expresiones relativas a  $I_K$ . La corriente  $I_K$  se puede describir de la siguiente manera:

$$I_K = G_K n^4 (V - E_k) \quad (3.3)$$

Y una ecuación dinámica para el término de apertura denominado  $n$  dada como:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha : n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (3.4)$$

Donde  $\alpha$  y  $\beta$  son parámetros adimensionales con valores entre 0 y 1 que definen una tasa de voltaje dependiente y especifican cuántas transiciones ocurren entre el estado abierto y cerrado, este par de parámetros está definido por:

$$\alpha_n(V) = 0.01 \frac{10 - V}{e^{10-V/10} - 1} \quad (3.5)$$

$$\beta_n(V) = 0.125e^{-V/80} \quad (3.6)$$

De forma análoga, la definición para la corriente  $I^{Na}$  está conformada por:

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (3.7)$$

Y así como para  $I_K$  la corriente  $I_{Na}$  tiene sus ecuaciones dinámicas correspondientes definidas como:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (3.8)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (3.9)$$

$\beta$  y  $h$  también son adimensionales y poseen valores  $m \geq 0$  y  $h \leq 1$  definidos mediante las siguientes expresiones:

$$\alpha_m(V) = 0.01 \frac{25 - V}{e^{25-V/25} - 1} \quad (3.10)$$

$$\beta_m(V) = 4e^{-V/18} \quad (3.11)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{-V/20} \quad (3.12)$$

$$\beta_h(V) = 0.01 \frac{1}{e^{30-V/30} + 1} \quad (3.13)$$

En lugar de usar constantes para las tasas de cambio de aperturas, es posible también hacer uso de constantes de voltaje dependiente del tiempo y valores de estado estable, definidas como:

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n} \quad (3.14)$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m} \quad (3.15)$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h} \quad (3.16)$$

Las funciones de activación en estado estable o estacionario,  $n_\infty$  y  $m_\infty$  brindan un valor asintótico para  $n$  y  $m$  respectivamente cuando el potencial es fijado. Y  $h_\infty$  es una función de inactivación sensitiva del estado estable o estacionario, estas funciones se definen matemáticamente como:

$$n_\infty = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n) \quad (3.17)$$

$$m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m) \quad (3.18)$$

$$h_\infty = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h) \quad (3.19)$$

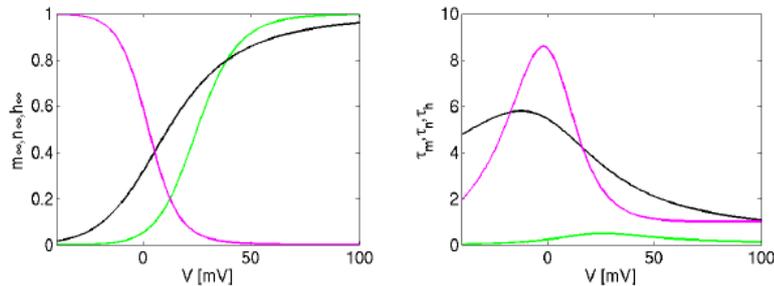
Así para finalizar hemos llegado a la expresión final que conjunta todos los elementos vistos anteriormente y describe el modelo matemáticamente:

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = I - G_K n^4 (V - E_K) - G_{Na} m^3 (V - E_{Na}) G_L (V - E_L) \quad (3.20)$$

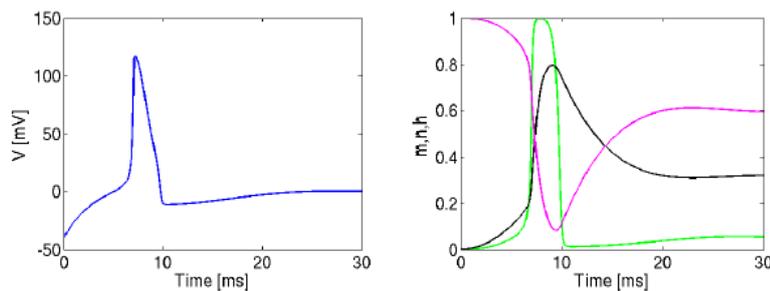
Esta ecuación (no lineal), junto con las tres ecuaciones diferenciales ordinarias lineales de primer orden, en resumen definen la evolución de tasas constantes, así como sus dependencias de voltaje y conforma el modelo de Hodking y Huxley en cuatro dimensiones para el axón gigante de calamar.

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---



**Figura 3.10:** A la izquierda, funciones de activación e inactivación, del lado derecho constantes de voltaje dependiente para activación de sodio (*m*, verde), inactivación *h* (rosa) y activación de potasio *n* (negro).



**Figura 3.11:** A la izquierda el voltaje de la membrana reproducido por el modelo, a la izquierda, el potencial de activación *m* (verde) para sodio e inactivación *h* (rosa) y para la activación de potasio *n*.

### 3.3. Modelo de FitzHugh-Nagumo

El modelo de FitzHugh-Nagumo nace con la finalidad de poder bosquejar la interacción entre neuronas dentro de redes grandes, las cuales generalmente están conformadas en grupos poblacionales, donde cada una de esas poblaciones se representa como un elemento excitable emparejado con otros elementos. El modelo como tal puede describirse como:

$$\epsilon \dot{x} = \frac{x^3}{3} - y \quad (3.21)$$

$$\dot{y} = x + a \quad (3.22)$$

Donde  $x$  se le denomina activador y reproduce el voltaje durante la duración de la espiga,  $y$  es denominado inhibidor, dado que, como su nombre lo dice, inhibe el la producción de  $x$  cuando esta es más intensa que la de  $y$ .  $\epsilon$  es un parámetro positivo generalmente dado menor a la unidad, esto debido a las escalas temporales y proporcionales de  $x$  y  $y$ . Por último  $a$  determinará si el sistema es excitable ( $a > 1$ ) o bien si este se encuentra en un período de disparo ( $a < 1$ ) por lo que continuamente  $a$  se le denomina parámetro de bifurcación [Saeb and Hövel (34)].

Para poder presentar los resultados es preciso hacer un breve análisis de la bifurcación con el objeto de entender cómo funciona el modelo que plantean. El conjunto de puntos donde el campo vectorial cambia de direcciones está definido por:

$$0 = x - \frac{x^3}{3} - y \quad (3.23)$$

$$0 = x + a \quad (3.24)$$

En esas curvas, el flujo en el espacio fase es puramente horizontal y vertical, respectivamente, de hecho en ningún punto las variables dinámicas incrementarán o decrementarán dado que:

$$\dot{x} = \dot{y} = 0 \quad (3.25)$$

El punto fijo del sistema neutral está dado por:

$$(x_A, y_A) = \left(-a, -a + \frac{a^3}{3}\right) \quad (3.26)$$

Donde una linearización de las ecuaciones 3.21 y 3.22 alrededor de los campos de  $(x_A, y_A)$  es:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1-a^2}{\epsilon} & \frac{-1}{\epsilon} \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad (3.27)$$

Para determinar la estabilidad de los puntos, será usado el jacobiano de  $J$ :

$$0 = \det \begin{pmatrix} \frac{1-a^2}{\epsilon} - \lambda & \frac{-1}{\epsilon} \\ 1 & -\lambda \end{pmatrix} \quad (3.28)$$

$$= \lambda^2 - \lambda \text{tr} J + \det J \quad (3.29)$$

$$= \lambda^2 - \frac{1-a^2}{\epsilon} \lambda + \frac{1}{\epsilon} \quad (3.30)$$

Lo cual implica que:

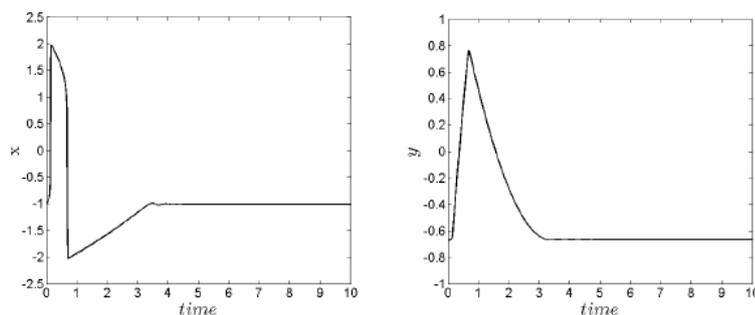
$$\lambda_{1,2} = \frac{1-a^2 \pm \sqrt{(1-a^2)^2 - 4\epsilon}}{2\epsilon} \quad (3.31)$$

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

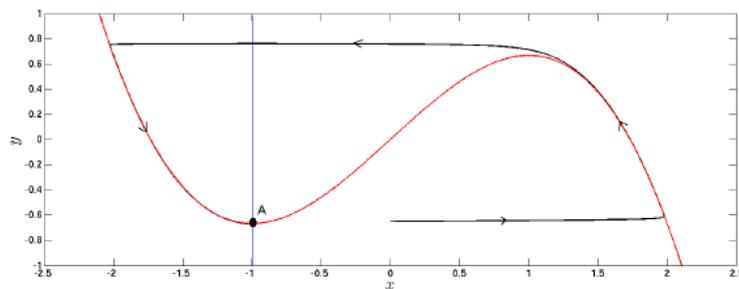
---

Dado que la escala temporal de proporción  $\epsilon$  es positiva, el determinante  $J$  también cumplirá que  $J > 1$  así mismo la traza de  $J$ , por lo que el punto fijo será estable siempre que  $|a| > 1$  mientras que para  $|a| < 1$  el punto fijo será inestable. Para el caso particular de un punto estable, se alcanzará el estado de reposo en  $(x_A, y_A)$  después de uno transitorio.

En las siguientes imágenes (tomadas de [Saeb and Hövel (34)]) se muestran simulaciones con el modelo, en las cuales fueron usados los siguientes parámetros:  $\epsilon = 0.005$  y  $a = 1.01$ .



**Figura 3.12:** Soluciones al sistema de ecuaciones diferenciales para el modelo de FitzHugh-Nagumo.



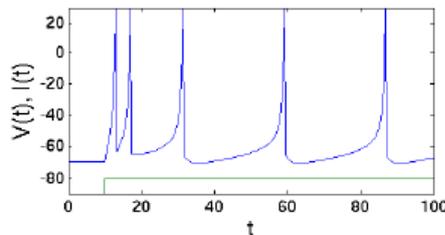
**Figura 3.13:** Retrato de fases de la simulación para el modelo de FitzHugh-Nagumo.

En la figura 3.12 se muestran los periodos de activación e inhibición correspondientes a  $x$  y  $y$  así mismo 3.13 muestra la trayectoria en el plano fase (flechas y/o líneas negras) y las líneas azul y roja las nullclines, las cuales representan el inhibidor y el activador respectivamente, esto con la finalidad de dar al lector una mejor orientación sobre la localización del punto fijo  $A$  (correspondiente a la intersección de las nullclines).

### 3.4. Modelo de Izhikevich

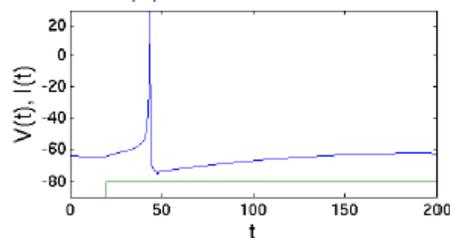
El modelo que se analizará a continuación tiene una característica importante: al igual que el modelo propuesto por Hodgkin-Huxley, el presente tiene una cercanía, en cuanto a comportamiento muy cercana a lo que una red de neuronas presentaría, pues, reproduce patrones realísticos de estas. Para ello, se presentan 4 características principales en [Saeb and Hövel (34)] que cumple el modelo de Izhikevich las cuales permiten dicha reproducción de patrones.

La primera habla sobre un regimen oscilatorio, o sea, la mayoría de las neuronas en la naturaleza son excitadas mediante una corriente aplicada a ellas, la característica, entonces si dicha corriente se aplica de forma continua las neuronas operarán en un regimen oscilatorio.



**Figura 3.14:** Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros:  $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 6$  y  $V = -70$ .

Así mismo algunas neuronas responden a un simple potencial de acción derivado de la aplicación de un pulso de corriente, son excitadas por esta misma y entonces disparan una respuesta eléctrica.



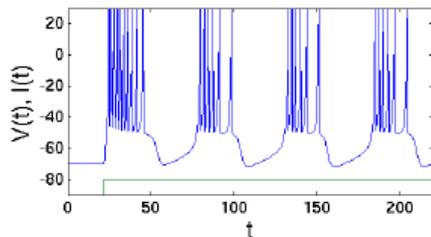
**Figura 3.15:** Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros:  $a = 0.2, b = 0.25, c = -65, d = 6$  y  $V = -64$ .

La siguiente característica se refiere al disparo periódico, donde algunas neuronas tienen la característica de que bajo ciertas condiciones pueden exhibir un comporta-

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

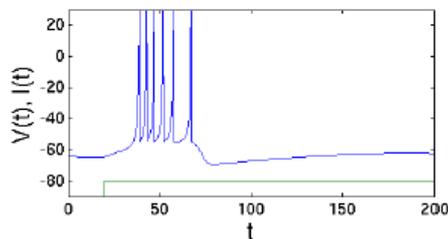
---

miento de disparo continuo (denominado explosivo en [Saeb and Hövel (34)]), caracterizados principalmente por períodos de inactividad interrumpidos por una serie de disparos y un regreso al reposo.



**Figura 3.16:** Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros:  $a = 0.02, b = 0.2, c = -50, d = 2$  y  $V = -70$ .

Así mismo, existen neuronas, que bajo ciertas condiciones, muestran un comportamiento de disparo explosivo para un sólo tiempo.



**Figura 3.17:** Simulación con el modelo de Izhikevich [Saeb and Hövel (34)] con los parámetros:  $a = 0.02, b = 0.25, c = -55, d = 0.05$  y  $V = -64$ .

El modelo presentado en esta sección obedece a las siguientes ecuaciones<sup>1</sup>:

$$\dot{v} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \quad (3.32)$$

$$\dot{u} = a(bv - u) \quad (3.33)$$

Las variables  $v$  y  $u$  son adimensionales, y aquellas constantes señaladas en el pie de imagen de cada una de las gráficas anteriores (figuras 3.14, 3.15, 3.16, 3.17) están

---

<sup>1</sup>En el apartado II del trabajo de Izhikevich se explica que una parte de la ecuación 3.32 fue obtenida mediante un ajuste de la dinámica de la neurona cortical, así mismo explica consideraciones para la escala temporal y de voltaje, para una lectura más detallada consultar [Izhikevich (19)].

definidas en [Izhikevich (19)] como sigue, y tomando en cuenta que si  $v \geq 30mV$  entonces:

$$\begin{cases} c \rightarrow v \\ u + d \rightarrow u \end{cases} \quad (3.34)$$

Así mismo,  $v$  representa el potencial de la membrana de la neurona y  $u$  es la variable de recuperación de la membrana, la cual corresponde a una activación para la corriente de oines de  $K^+$  y a una inactivación para corrientes iónicas de  $Na^+$ , lo cual produce una retroalimentación negativa hacia  $v$ . Como se vió en 3.34, después de que el pico de corriente alcance  $30mV$  el voltaje de la membrana y la variable de recuperación serán “reseteadas”, así mismo la corriente denotada  $I$  será la correspondiente a las corrientes  $dc$  aplicadas o bien a las corrientes sinápticas.

De forma general, el parámetro  $a$  describe la escala de tiempo de la variable de recuperación, por lo que valores pequeños de esta constante derivará en períodos de recuperación cortos, el parámetro  $b$  se refiere a la sensibilidad de la variable de recuperación que lleva a  $u$  a fluctuaciones de sub-umbral, entonces, valores grandes para  $v$  y  $u$  resultan en oscilaciones de su sub-umbral y dinámicas de picos bajos. Respecto al parámetro  $c$ , este define el valor de reset después del disparo en el potencial de la membrana, causado por las conductancias de  $K^+$  <sup>1</sup>.

### 3.5. Modelo de Hindmarsh y Rose

La complejidad en las ecuaciones de [Huxley (18)] así como la dificultad para el análisis en redes pequeñas de neuronas hicieron del modelo de Hodgking y Huxley un punto de partida para muchas investigaciones como la de Hindmarsh-Rose [(17)], que si bien son modelos sencillos y que no se apegan tanto a la realidad, sí logran brindar un amplio panorama del comportamiento dinámico característico de las neuronas.

El modelo propuesto por J. L. Hindmarsh y R. M. Rose es una generalización del modelo de FitzHugh [Fitzhugh (11)] el cual fue implementado mediante experimentación en un caracol (*Lymnaea stagnalis*), este toma algunos elementos y se asume que el potencial de la membrana depende linealmente de  $z$  (una corriente que pasa por el electrodo al momento de la experimentación) y de  $y$  (una corriente intrínseca) además de depender de un potencial de membrana dado por:

$$\dot{x} = -a(f(x) - y - z) \quad (3.35)$$

En su modelo propuesto Hindmarsh y Rose asumen también que el cambio en la corriente intrínseca está determinado por la siguiente expresión:

$$\dot{y} = b(g(x) - y) \quad (3.36)$$

---

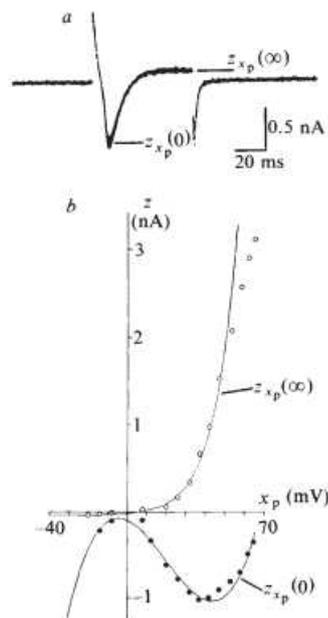
<sup>1</sup>El autor, en su trabajo [Izhikevich (19)], define valores típicos para cada una de las constantes ya citadas.

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

En las ecuaciones anteriores  $a$  y  $b$  son constantes y la ecuación 3.36 asegura una forma exponencial en las condiciones al paso de  $z$  en la fijación de voltaje. Lo anterior no es más que una simplificación que ignora la dependencia de voltaje en las constantes temporales.

La forma de  $f(x)$  y  $g(x)$  en las ecuaciones 3.35 y 3.36 fueron determinadas mediante experimentos de laboratorio fijando un ganglio visceral de caracol *Lymnaea stagnalis* a diferentes voltajes ( $x_p$ ), los valores para el estado inicial y el estado estable denominados  $z_{x_p(0)}$  y  $z_{x_p(\infty)}$  respectivamente fueron medidos obteniendo una gráfica convencional de corriente-voltaje (véase fig. 3.18 a)).



**Figura 3.18:** Gráficos obtenidos por experimentación y propuestos para el modelo de Hindmarsh y Rose [Hindmarsh and Rose (17)].

En [Hindmarsh and Rose (17)] los autores proponen un punto de equilibrio dado por:  $x = y = \dot{x} = \dot{y} = z(0)$ , y proponen que el curso de tiempo de la corriente (después del comienzo de  $x_p$ ) esté determinado por la siguiente ecuación:

$$z_{x_p}(t) = f(x_p) - y(t) \quad (3.37)$$

done y satisface la ecuación 3.36 siempre que  $x \equiv x_p$ , por lo tanto concluyen que:

$$z_{x_p}(t) = f(x_p) \quad (3.38)$$

Y

$$z_{\infty}(t) = f(x_p) - g(x_p) \quad (3.39)$$

La obtención de  $f(x_p)$  se realizó ajustando los datos de las corrientes iniciales  $z_{x_p(0)}$  y  $g(x_p)$  se obtuvo mediante un ajuste de las corrientes finales  $z_{x_p(\infty)}$ . A grandes rasgos, las formas y parámetros para  $f(x_p)$  y  $g(x_p)$  se determinaron mediante una aproximación por el método de mínimos cuadrados de los datos teóricos mostrados en la fig. Referenciashindros b) (puntos negros) y se definen de la siguiente manera:

$$f(x) = cx^3 + dx^2 + ex + h \quad (3.40)$$

$$g(x) = qe^{rx} - s \quad (3.41)$$

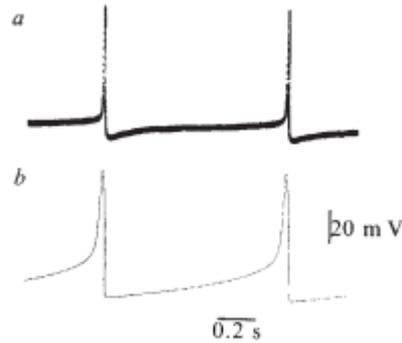
Donde, las constantes respectivas en las funciones propuestas se pueden consultar en la tabla 3.1 .

| PARAMETRO | VALOR   |
|-----------|---------|
| $c$       | 0.00017 |
| $d$       | 0.001   |
| $e$       | 0.01    |
| $h$       | 0.1     |
| $q$       | 0.024   |
| $r$       | 0.088   |
| $s$       | 0.046   |

**Tabla 3.1:** Parámetros para  $f(x)$  y  $g(x)$  propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)].

Por otro lado, la fig. 3.19 muestra una comparación entre la onda correspondiente para los datos en la fig. 3.18 y la forma de onda calculada, es decir se comparan los resultados del modelo contra los datos experimentales, donde se tiene una amplitud para el pico de  $20mV$  y una duración de  $0.2s$ . Al observar la figura 3.19 es notable que los resultados propuestos por Hindmarsh y Rose tienen una correspondencia (al menos en la forma de onda) con aquellos obtenidos por experimentación, esto indica que aún cuando el modelo que proponen estos autores es una simplificación de otro, está bien ajustado al fenómeno en cuestión. Entonces a primera instancia y como conclusión primaria se puede decir que mediante un modelo más sencillo es posible obtener buenos resultados apegados a datos experimentales.

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL



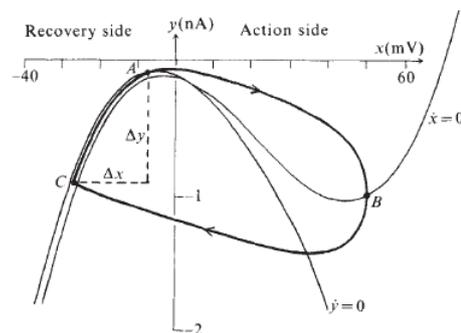
**Figura 3.19:** Comparación entre ondas correspondientes a datos experimentales a) y datos obtenidos por el modelo de Hindmarsh y Rose [Hindmarsh and Rose (17)].

La función en la fig. 3.19 b) representa a la referenciaforma de onda que se obtiene por medio de la implementación de los parámetros y funciones propuestos por Hindmarsh y Huxley, esta misma figura es la solución para las siguientes ecuaciones con una  $z = 0.008$  (valor para la corriente):

$$\dot{x} = -a(f(x) - y - z) \quad (3.42)$$

$$\dot{y} = b(f(x) - qe^{rx} + s - y) \quad (3.43)$$

Para finalizar, el diagrama de fases obtenido en el paper, presentado en la figura 3.20, muestra el ciclo límite dividido en una fase del potencial de acción ( $A \rightarrow B \rightarrow C$ ) y una fase de recuperación ( $C \rightarrow A$ ), además de las diferenciales  $\Delta x$  y  $\Delta y$  que representan los cambios de potencial en la membrana y en la corriente intrínseca durante la recuperación.



**Figura 3.20:** Representación del diagrama de fases en [Hindmarsh and Rose (17)].

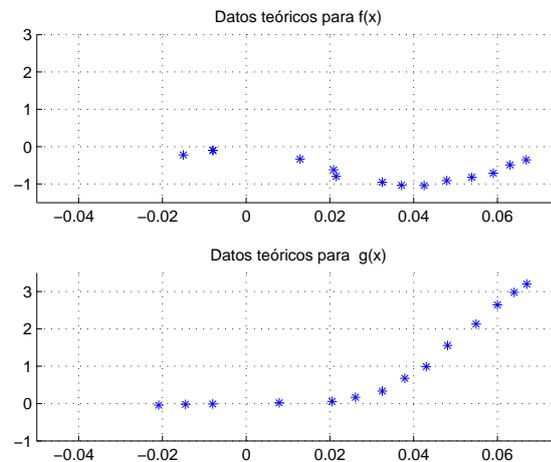
En conclusión el modelo aquí presentado pretende ser una reducción por aquél

propuesto en [Fitzhugh (11)]; Hindmarsh y Rose generalizan el modelo de Fitzhugh mediante menos parámetros y haciendo cambios en las funciones de la fijación de voltaje y fue pensado principalmente para el estudio de interacciones neuronales en redes con números pequeños de neuronas.

### 3.5.1. Correcciones en los parámetros constantes

Ya que el modelo brinda características matemáticas flexibles (citadas anteriormente), causó un gran interés para la investigación presente, donde en un principio se pretendía usarlo como base para describir la respuesta eléctrica del modelo propuesto en el apartado 4, bajo esta premisa cuando se comenzó a trabajar sobre el mismo se encontró que los parámetros propuestos para las funciones no obedecían a las gráficas reportadas, así, se realizó un análisis matemático y computacional en mediante el cual se llevó acabo una corrección de los mismos.

Primero que nada se mostrarán las gráficas correspondientes a los datos teóricos (experimentales) para  $f(x)$  y  $g(x)$  en el artículo de Hindmarsh y Rose, aquellos puntos fueron determinados por medido de las mismas gráficas y simples reglas de tres.



**Figura 3.21:** Datos experimentales propuestos por Hindmarsh y Rose en [Hindmarsh and Rose (17)].

Estos datos experimentales obedecen a la forma de aquellos presentados en la publicación en cuestión, y son consistentes con la fig. 3.18. Los puntos obtenidos corresponden a los siguientes pares coordenados de la tabla 3.2.

Los valores presentados en la tabla 3.2 fueron obtenidos haciendo una regla de tres, asignando a una cierta distancia una cantidad determinada de Volts para el eje horizontal y nano amperes para el eje vertical, una vez teniendo dicha relación, se procedió a

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

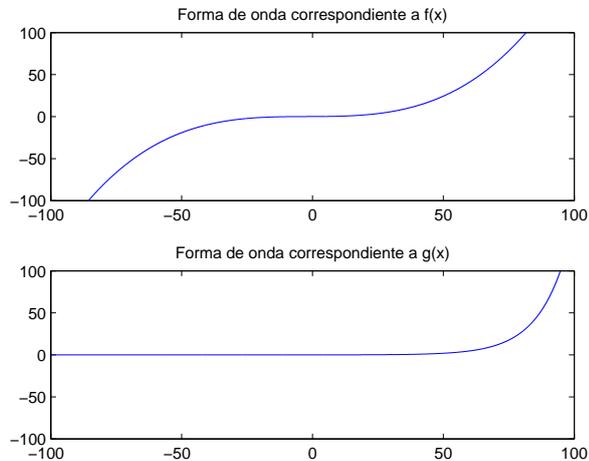
| $f(x)$    |         | $g(x)$    |         |
|-----------|---------|-----------|---------|
| x (Volts) | y (nA)  | x (Volts) | y (nA)  |
| -0.0150   | -0.2222 | -0.0209   | -0.0422 |
| -0.0080   | -0.1000 | -0.0145   | -0.0222 |
| -0.0079   | -0.1000 | -0.0080   | -0.0111 |
| 0.0129    | -0.3333 | 0.0079    | 0.0222  |
| 0.0209    | -0.6222 | 0.0205    | 0.0556  |
| 0.0215    | -0.7978 | 0.0261    | 0.1667  |
| 0.0325    | -0.9533 | 0.0325    | 0.3356  |
| 0.0371    | -1.0333 | 0.0379    | 0.6778  |
| 0.0425    | -1.0422 | 0.0430    | 0.9889  |
| 0.0479    | -0.9111 | 0.0481    | 1.5556  |
| 0.0539    | -0.8200 | 0.0549    | 2.1311  |
| 0.0590    | -0.7111 | 0.0600    | 2.6422  |
| 0.0630    | -0.4911 | 0.0640    | 2.9778  |
| 0.0669    | -0.3556 | 0.0670    | 3.2000  |

**Tabla 3.2:** Tablas con los valores experimentales para  $f(x)$  y  $g(x)$  en el artículo de Hindmarsh y Rose correspondientes a la fig. 3.18

determinar los valores para cada uno de los puntos en  $(x, y)$  respectivos a cada función  $f(x)$  y  $g(x)$ .

Después de asegurar tanto la forma como las unidades en las gráficas obtenidas a partir de los datos en la tabla 3.2, cotejar los parámetros en  $f(x)$  y  $g(x)$  propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)] es algo (por obvias razones) importante, de ese análisis para la replicación de los datos es de donde nace todo este apartado.

Las gráficas de las funciones  $f(x)$  y  $g(x)$ , con los parámetros constantes propuestos por Hindmarsh y Rose son mostradas en la figura 3.22, de estas mismas gráficas se aprecia a simple vista que la evolución de las funciones corresponde en forma pero no en unidades con las de la gráfica que se presenta en 3.18 b).



**Figura 3.22:** Formas de onda correspondientes para  $f(x)$  y  $g(x)$  (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)].

Se asumió que las formas de onda efectivamente están dadas por una función cúbica y una exponencial, partiendo de esto, se realizaron experimentaciones con varias herramientas de Matlab® como **lsqcurvefit**, **polyfit**<sup>1</sup>, etc, de donde los principales resultados, son obviamente un re-ajuste a los parámetros ya propuestos para este modelo. Las nuevas constantes que se obtuvieron mediante Matlab® son mostrados en la tabla 3.3, más adelante se hará un análisis de lo que sucede al implementar estos parámetros y asumiendo, como ya se dijo, que las formas de onda corresponden a lo que propone hindmarsh y Rose.

Primeramente, en la figura 3.23 se comparan los resultados obtenidos mediante el ajuste de curvas por medio de experimentación en Matlab®; como se puede apreciar, el ajuste de las curvas a simple vista parece ser notablemente bueno en relación a los datos experimentales en la fig. 3.18 b).

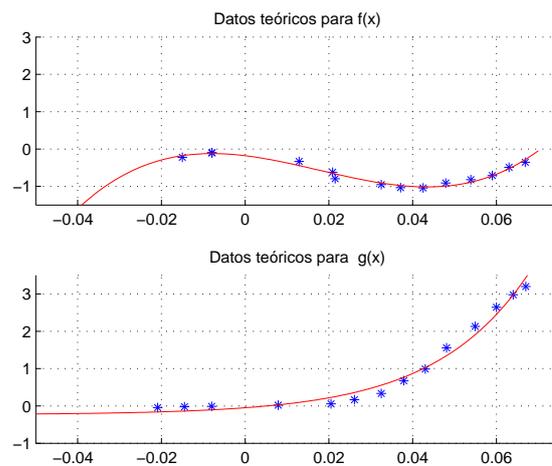
<sup>1</sup>para una referencia más completa sobre las funciones usadas se recomienda revisar la referencia [Gilat (14)] donde se podrá encontrar una descripción sustancial de cómo funcionan estas herramientas, cómo usarlas (y/o implementarlas) así como diferentes consideraciones que se tienen que tomar al momento de ser usadas. Así mismo, existe más documentación relacionada en [MatWorks (24)] que pueden ser de gran utilidad para el lector que desee analizar a fondo estas y otras funciones.

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---

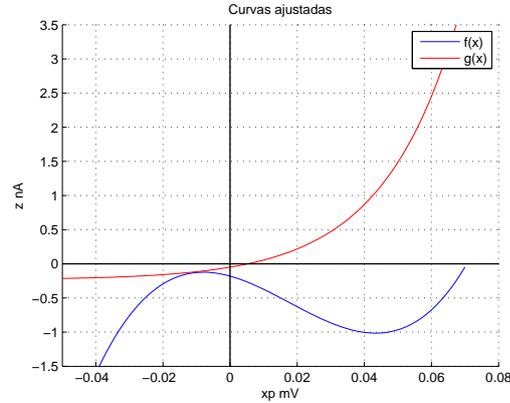
| PARAMETRO | VALOR   |
|-----------|---------|
| $c$       | 87.8452 |
| $d$       | -4.7139 |
| $e$       | -1.9832 |
| $h$       | -0.5394 |
| $q$       | 0.1857  |
| $r$       | 44.5263 |
| $s$       | -0.2344 |

**Tabla 3.3:** Correcciones en los parámetros para  $f(x)$  y  $g(x)$  del modelo de Hindmarsh y Rose



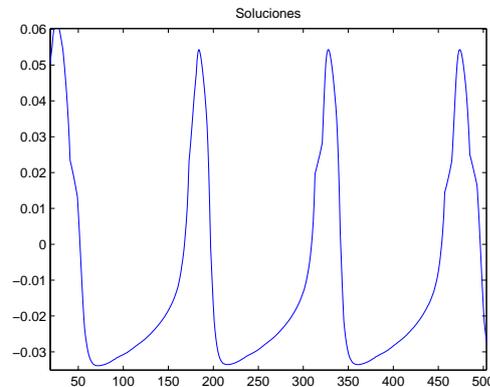
**Figura 3.23:** Comparación entre formas de onda correspondientes para  $f(x)$  y  $g(x)$  con los parámetros corregidos y los datos experimentales del artículo.

Ahora, en la figura 3.24 se superponen las gráficas obtenidas mediante el ajuste de datos que se realizó, lo que arroja formas de onda que empatan con aquellas que en un principio se propusieron en [Hindmarsh and Rose (17)].



**Figura 3.24:** Formas de onda correspondientes para  $f(x)$  y  $g(x)$  (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)].

La respuesta eléctrica obtenida mediante el reajuste a los datos teóricos se puede analizar en la figura 3.25, donde se puede ver que las formas de onda corresponde a aquellas propuestas en el artículo, pero con una notable variación en la amplitud de la función (para la obtención de esta función se mantuvo un valor de  $z$  constante igual al propuesto en el artículo, es decir:  $z = 0.008$ ).

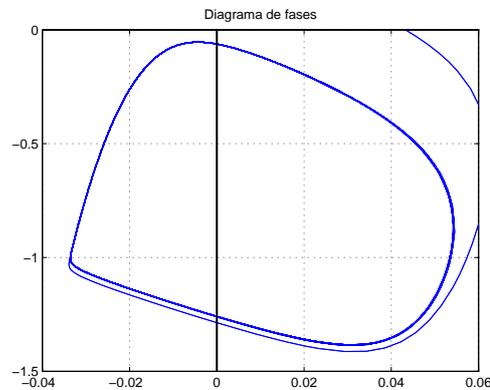


**Figura 3.25:** Formas de onda correspondientes para  $f(x)$  y  $g(x)$  (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)].

Por último, y respecto al análisis del diagrama de fases, obtenido también mediante Matlab®, es posible observar que se apega muy bien a aquél que se ha propuesto en el artículo de Hindmarsh y Rose, conservando principalmente la misma forma y por ende un ciclo límite aproximado al propuesto en el artículo así como una buena aproximación a la fase de recuperación propuesta en el mismo.

### 3. SISTEMA NERVIOSO Y MODELOS DE LA RESPUESTA ELÉCTRICA NEURONAL

---



**Figura 3.26:** Formas de onda correspondientes para  $f(x)$  y  $g(x)$  (respectivamente) implementadas con los parámetros propuestos en [Hindmarsh and Rose (17)].

Desprendida de las últimas dos secciones de este capítulo se puede llegar a la conclusión de que nunca está por demás dar una revisión general a los trabajos previos usados como referencia para la generación de nuevas investigaciones y/o desarrollos, ya que si se está tomando como referencia parámetros que no se corresponden a los resultados podría tener como consecuencia errores en las consideraciones que se estén pensando usar para los nuevos trabajos.

# Dinámica celular en el crecimiento de gliomas

---

A lo largo del desarrollo del presente capítulo se presentarán temas acordes al crecimiento de gliomas, así mismo el lector llegará hacia el análisis correspondiente del modelo matemático que propone Stein en [Andrew M. Stein (1)] relacionado al tema de dicha patología, derivado de esta investigación y como contraste de la misma se presentará el análisis y la metodología para un modelo matemático-computacional discreto (semejante a aquél desarrollado en [Omar (28)]) que fue desarrollado a lo largo de este trabajo como un prefacio para el modelo de la dinámica de neurotransmisores, trabajo del cual se abordará en el siguiente capítulo.

Respecto al modelo correspondiente del crecimiento de gliomas propuesto en este trabajo, se encontrará una sección correspondiente al análisis de los resultados, en donde se puede observar que derivados de experimentaciones computacionales diversas, realizadas con parámetros apegados al modelo de Stein, se pueden obtener resultados análogos a aquellos experimentales usados por Stein para realizar y comparar su modelo.

“Si los niños tienen la habilidad de ignorar todas las probabilidades y porcentajes, quizás podemos aprender de ellos. Cuando piensas sobre ello, ¿qué otra opción hay a parte de la esperanza? Tenemos dos opciones, medicamente y emocionalmente; rendirnos o luchar.”

Lance Armstrong.

## 4.1. Modelos de crecimiento de gliomas

La modelación matemática del crecimiento tumoral para células del glioblastoma que se propone en [Andrew M. Stein (1)] resulta ser una “ampliación” del modelo propuesto en [Swanson KR (40)]<sup>1</sup>, antes de mostrar los resultados que se obtuvieron en esta investigación mediante experimentación computacional, vale la pena hablar un poco sobre el modelo que presentó Stein, esto con la finalidad de ofrecer un marco teórico en torno a los desarrollos relativos a la simulación y modelado del crecimiento de gliomas.

### 4.1.1. El modelo de Stein

El modelo de Stein estudia dos tipos diferentes de células:  $U87\Delta EGFR$  y  $EGFR$  que se pueden encontrar en tumores de glioblastoma  $U87$ , esto debido a que los mecanismos que gobiernan la invasión de este tipo de cáncer son aún desconocidos. En [Andrew M. Stein (1)] se desarrolla un modelo matemático continuo del comportamiento de dispersión de las células en el tumor, con el principal objetivo de caracterizar los mecanismos celulares en la motilidad celular.

A partir de este punto, comenzaremos el estudio del modelo propuesto por Stein<sup>2</sup>, para empezar, todo comienza partiendo de la ecuación correspondiente al modelo continuo propuesto en [Swanson KR (40)], el cual obedece a la siguiente expresión matemática:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta^2 u + gu\left(1 - \frac{u}{u_{max}}\right) \quad (4.1)$$

El modelo que sigue la ecuación 4.1 no toma en cuenta la dinámica de las células invasivas en el tumor, así en [Andrew M. Stein (1)] se propone hacer una generalización del modelo de Swanson, de forma tal que éste pueda tomar en cuenta la dinámica de células invasivas, la dinámica de las células en el núcleo del tumor y además sea posible de hacer una comparación entre resultados del modelo y datos experimentales nuevos.

La ecuación 4.1 describe la concentración de células  $u(r, t)$  moviéndose a lo largo de diferentes nodos como una función de la posición y el tiempo. Asume que las células en el tumor proliferan a una tasa constante  $g$  hasta que se alcanza una densidad límite  $u_{max}$ ;  $D$  es la constante de difusión, lo que indica principalmente que en tanto más grande sea este valor, mayor motilidad tendrán las células. La importancia principal de este modelo radica en que ha sido utilizado con éxito para describir la respuesta del

---

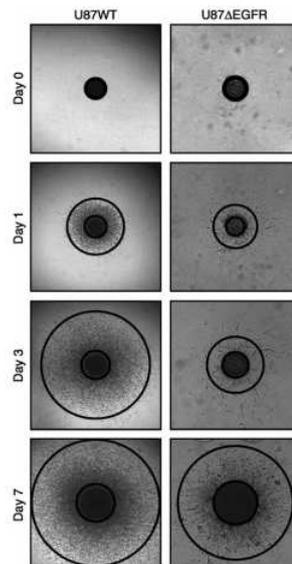
<sup>1</sup>En este apartado no se hará una revisión a fondo de dicha referencia, aunque vale la pena conocerla para entender no sólo el trabajo de Stein si no incluso el modelo propuesto.

<sup>2</sup>Si el lector está interesado en conocer a fondo todo lo relativo a la histología, así como la metodología que se llevó a cabo para obtener los resultados experimentales que son usados en el trabajo [Andrew M. Stein (1)], se recomienda revisar los primeros apartados del artículo ya citado.

tumor a la quimioterapia además de por qué la extirpación quirúrgica de gliomas suele no ser eficaz.

El modelo de Swason es aplicable para tumores de tamaño mayor a  $1mm^3$ , Stein señala que esta limitación dado que en un tumor se pueden distinguir dos poblaciones de células diferentes: las que se encuentran en el núcleo y aquellas que están en el borde del tumor (denominado también borde invasivo, véase fig. 4.1). Así mismo, y debido a estos hechos Stein propone modelar el tumor con dos dinámicas distintas, una para cada población de células distinguidas.

Las características principales de estas dos poblaciones que propone Stein son las siguientes: en el núcleo central las células se inclinarán por presentar comportamientos proliferativos, en contraste, las células en el borde, tendrán comportamientos invasivos, de aquí es donde se desprenden las dos primeras condiciones importantes para el modelo de Stein, la primera dice que la población en el núcleo se moverá lento pero se reproducirá con mayor rapidez en comparación con los elementos en el borde, los cuales se reproducirán lento. Si no se tomarán en cuenta estas dos condiciones, Stein señala que el modelo para el problema que se presenta en su trabajo no sería posible de realizar puesto que tan sólo con una  $D \simeq 10^{-4}cm^2/day$  sería posible obtener los radios invasivos pero el núcleo desaparecería, en tanto que con una constante de difusión  $D$  muy pequeña se podrían obtener buenos datos para el núcleo pero no para el radio invasivo.



**Figura 4.1:** Imágenes de crecimientos tumorales en los experimentos de [(1)] a lo largo de 7 días.

Stein modeló el tumor como una esfera que aumenta su tamaño a una velocidad  $v_c$  constante y además tiene una tasa de desprendimiento de células del núcleo  $S$  (también

#### 4. DINÁMICA CELULAR EN EL CRECIMIENTO DE GLIOMAS

---

constante), mismas que se alejan del núcleo con rapidez a una tasa promedio  $v_i$ <sup>1</sup>, tomando en cuenta que la invasión y proliferación de las células invasivas  $u(r, t)$  se modelan como en [Swanson KR (40)], Stein propone un modelo matemático que se rige por la siguiente expresión:

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} = D\Delta^2 u_i - v_i \delta_r \cdot u_i + s\delta(r - R(t)) + gu_i(1 - u_i/u_{max}) \quad (4.2)$$

En resumen Stein propone modelar el crecimiento de gliomas mediante 4 parámetros fundamentales:  $D, v_i, s, g$ , los cuales son el coeficiente de difusión, la tasa de velocidad de invasión, la tasa de desprendimiento del núcleo al borde y la tasa de proliferación respectivamente, por otro lado  $r$  se define como la distancia espacial desde el centro del núcleo. Las consideraciones para las condiciones iniciales son  $R(t) = R_0 + v_c t$  (donde  $R_0$ ) es el radio inicial<sup>2</sup>.

Derivados del análisis de los resultados experimentales y una optimización de parámetros, en el artículo [Andrew M. Stein (1)] se proponen límites para las constantes correspondientes a los parámetros.

| Parámetro  | límites originales |          | U87ΔEGFR |          | U87WT    |          |
|--|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|  | Superior           | Inferior | Superior | Inferior | Superior | Inferior |
| $D \times 10^{-4} \text{cm}^2/\text{día}$        | 0.1                | 2        | 0.1      | 2.0      | 0.1      | 2.0      |
| $v_i \text{ cm/día}$                             | 0                  | 0.10     | 0        | 0.015    | 0.010    | 0.10     |
| $s \times 10^6 \text{células (cm}^2/\text{día)}$ | 0.001              | 10       | 0.17     | 0.69     | 0.70     | 6.5      |
| $g \text{ (1/día)}$                              | 0                  | 0.30     | 0        | 0.30     | 0.04     | 0.30     |

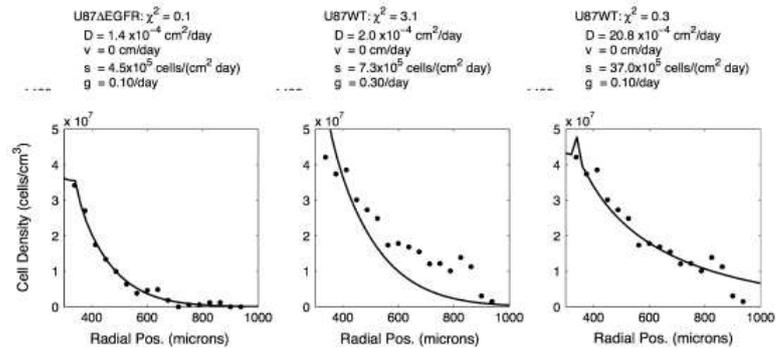
**Tabla 4.1:** Límites para los parámetros en [Andrew M. Stein (1)].

---

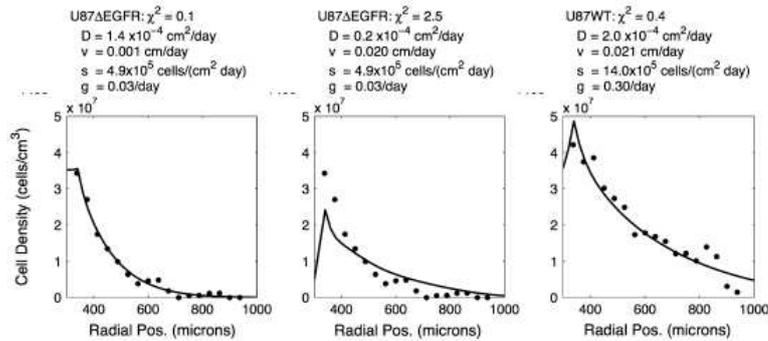
<sup>1</sup>Stein comenta en su publicación que las células invasivas pueden presentar preferencias de avanzar hacia una dirección, aunque la causa es desconocida, se tiene la hipótesis de que esto se debe a que las células invasivas salen en busca de nutrientes. Este hecho en particular podría tomarse como trabajo futuro, para nuevas implementaciones del modelo propuesto.

<sup>2</sup>Para el radio inicial, en el artículo Stein propone tomar los radios de las fotografías correspondientes a la experimentación del crecimiento del tumor teniendo un  $R_0 = 250\mu\text{m}$ , el procedimiento para la aproximación de los parámetros se puede leer más a detalle en el artículo dentro de la sección correspondiente.

Para concluir este apartado, se presentan las dos series de experimentaciones que se realizaron en el artículo “A Mathematical Model of Glioblastoma Tumor Spheroid Invasion in a Three-Dimensional In Vitro Experiment” las cuales muestran la densidad celular en función de la distancia radial desde el centro del tumor hasta el borde invasivo; los puntos negros corresponden a los datos obtenidos por medio de experimentacion en tanto que las formas de onda continuas son el resultado de las simulaciones con el modelo propuesto por los autores.



**Figura 4.2:** Comparación entre datos experimentales y datos generados por el modelo en [Andrew M. Stein (1)]



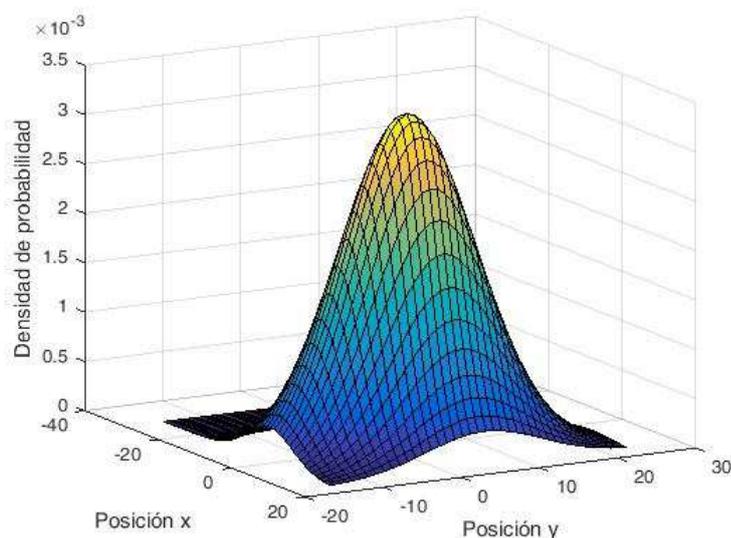
**Figura 4.3:** Comparación entre datos experimentales y datos generados por el modelo en [Andrew M. Stein (1)]

#### 4.1.2. Modelo propuesto para el crecimiento de gliomas

El modelo que se propone en este trabajo está formado por un autómata celular de caminantes aleatorios, esto con la finalidad de describir la difusividad y el movimiento aleatorio en la migración de las células, al igual que en [Andrew M. Stein (1)], aquí

se propone abordar el fenómeno colectivo como si éste estuviese conformado por dos poblaciones distintas. Para implementar esta idea principal que propone Stein simplemente se definen reglas particulares para los dos tipos de poblaciones que se distinguirán en el desarrollo computacional.

Ya que el modelo se pretende modelar mediante caminatas aleatorias, es fundamental mostrar primero que el mismo se comporta como tan, para ello se obtuvo la densidad de probabilidad generada por el automáta (véase figura 4.4), la cual apunta a los resultados presentados en el capítulo 2, donde se estudia que usualmente este tipo de distribuciones son soluciones para los fenómenos matemáticos difusivos, ya sea continuos o discretos.



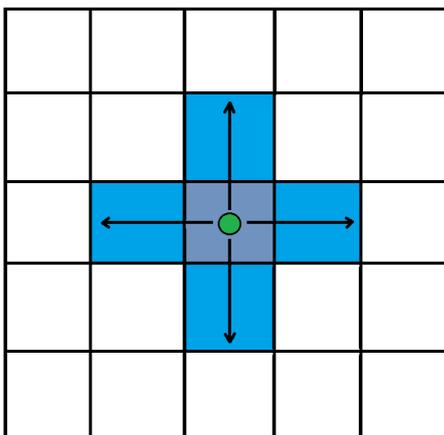
**Figura 4.4:** Densidad de probabilidad obtenida mediante experimentación con el modelo propuesto.

### 4.1.3. Implementación del autómata

Ya que para el desarrollo computacional del autómata se consideraron dos vectores  $x$  y  $y$ , este automata fue implementado en Matlab®, dadas las facilidades que esta herramienta ofrece para el trabajo de los mismos. Por simplicidad fue elegida la vecindad de Vonn Neuman y dado que el fenómeno originalmente fue modelado partiendo de los experimentos en una caja de petri, se propone una frontera cerrada de radio  $r$ .

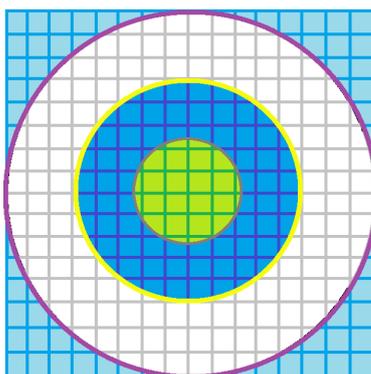
Las reglas de evolución para el autómata son gestionadas por medio de un número pseudo aleatorio  $0 \leq J \leq 1$ , generado por la función **rand** en Matlab®, entonces, las posibilidades de movimiento para cada célula en el autómata se reducen a las siguientes reglas: Si  $J \leq 0.25$ , la célula  $c_i$  se moverá hacia arriba, si  $0.25 < J \leq 0.5$  la célula en cuestión  $c_i$  se moverá una posición hacia abajo, Si el número aleatorio generado es

$0.5 < J \leq 0.75$ , la célula  $c_i$  presentará un movimiento hacia la derecha y por último si se cumple que  $0.75 < J \leq 1$ , la célula  $c_i$  presentará un movimiento hacia la izquierda.



**Figura 4.5:** Representación de la vecindad y las posibilidades de movimiento que tienen la células en el modelo propuesto.

Como se mencionó anteriormente, los límites “Físicos” para el autómata se propone de forma circular, de esta forma, en el modelo propuesto es posible distinguir cuatro diferentes regiones en la evolución del autómata, importantes para la obtención de resultados así como para el buen modelado del fenómeno en cuestión (véase figura 4.6).



**Figura 4.6:** Representación de las 4 regiones que se pueden distinguir en el autómata propuesto.

Las zonas representadas en la figura 4.6 se describen como siguen: en primer lugar se tiene aquella región representada por el círculo con cuadros verdes, la cual representa el núcleo del tumor, esta zona es la encargada de “derramar” células invasivas

hacia afuera del núcleo y es aquí donde al igual que en [Andrew M. Stein (1)] habrá preferencias reproductivas o proliferativas. El círculo con cuadros azules y contorno amarillo representa las región ocupada por todo el tumor: tanto células en el núcleo como células invasivas; para dar una explicación respecto a esto vale la pena mencionar que un número definido de células iniciales, en el programa, son inicializadas en posiciones aleatorias  $(x, y)$  dentro de un círculo con radio  $R_0$  y centro  $(0, 0)$ . De esta forma, la región representada por el contorno amarillo, es definida por la distancia que tiene la célula más alejada del centro del tumor, como consecuencia, todas las células del tumor en el tiempo  $t_i$  estarán confinadas en dicha zona.

La región confinada dentro del círculo con contorno lila, representa aquella zona donde aún es posible tanto el movimiento como la reproducción de las células, aunque es importante decir que el contorno en sí figura como la barrera física representada por la caja de petri <sup>1</sup>, y obvio es decir que fuera de dicho contorno no es posible ni el movimiento ni la reproducción celular.

Respecto a los “saltos” que da cada célula a un tiempo discreto  $t_i$  determinado, se utilizaron las diferentes constantes de difusión  $D$  obtenida en los experimentos del artículo y usadas en el modelo del mismo así como la ecuación 2.27. Mediante reglas de tres fueron calculados el número de movimientos que cada célula dada por día, hora, minuto y segundo, de esta manera fue posible realizar simulaciones con el código que permitieron principalmente realizar la ejecución del programa más rápidamente.

#### PSEUDOCODIGO DE LA IMPLEMENTACION COMPUTACIONAL DEL MODELO

```
% Declaracion de variables
% Inicializacion de arreglos
% Inicializacion de celulas iniciales en radio R

for i=1:te
    for j=1:nc
        % genera numero aleatorio J
        if (J<=0.25)
            x(j)=x(j+1);
        else if (0.25>J>=0.5)
            x(j)=x(j-1)
        else if (0.5>J>=0.75)
            y(j)=y(j+1)
        else
            y(j)=y(j-1)
        end
    end
end
```

---

<sup>1</sup>Las consideraciones relativas al tamaño de está región, fueron obtenidas del apartado referente a la metodología experimental del trabajo [Andrew M. Stein (1)]

#### 4.1.4. Resultados

Ahora, en las gráficas siguientes, se pueden observar los resultados experimentales que se obtuvieron a través de la simulación computacional con el modelo propuesto para el crecimiento de gliomas. En concreto, se apreciarán las gráficas obtenidas con los datos experimentales que usa Stein para el desarrollo de su modelo comparadas con los resultados arrojados por las simulaciones hechas con el autómatas. Las gráficas son una función de la densidad celular en el tumor contra la distancia que existe desde el centro del mismo y la célula más lejana al tumor, es decir, las funciones presentadas más adelante brindan información de cómo cambia la densidad celular conforme el tumor va haciéndose más grande.

La información mencionada acerca de la densidad brinda una idea de que tan dispersas se encuentran las células a una distancia determinada lo cual explicaría, (como se menciona en el apartado 3.1.7) la malignidad de este tipo de tumores, pues, el radio (tamaño) y los mecanismos invasivos de éstos está determinado principalmente por la motilidad de las células y dado que el principal factor de crecimiento está constituido por las células invasivas, dada la dinámica propuesta, se puede concluir que existe una rápida dispersión de las células tumorales. Estos datos sin duda podrían ser determinantes para explicar por qué las terapias no son eficientes y por qué los pacientes usualmente cuentan con una expectativa de vida muy corta (véase apartado 3.1.7).

Tomando en cuenta el orden de las gráficas en la figura 4.2 (presentadas de izquierda a derecha), se comparan los resultados en el mismo orden, donde el primer bloque de elementos está conformado por los primeros tres gráficos generados (figs 4.7, 4.8, 4.9).

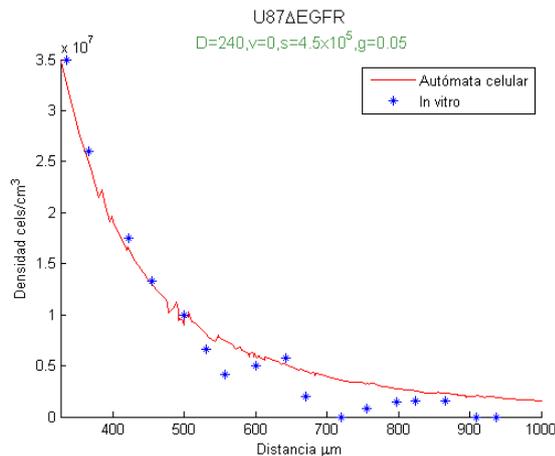
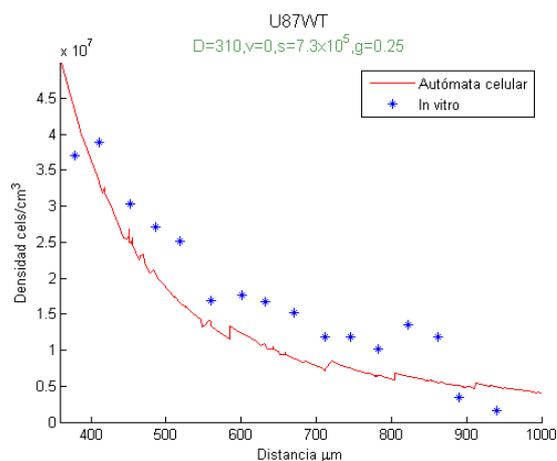
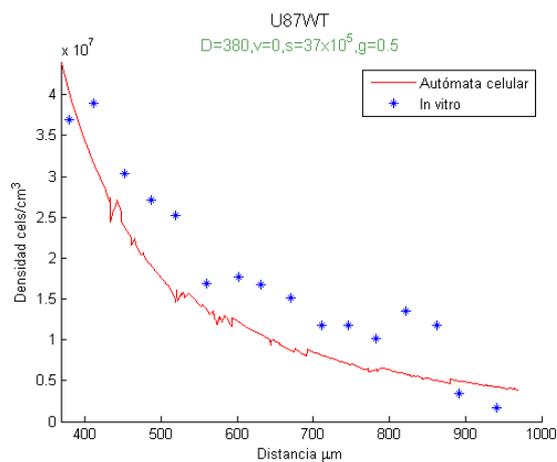


Figura 4.7: Resultados del primer experimento con el modelo propuesto

#### 4. DINÁMICA CELULAR EN EL CRECIMIENTO DE GLIOMAS



**Figura 4.8:** Resultados del segundo experimento con el modelo propuesto



**Figura 4.9:** Resultados del tercer experimento con el modelo propuesto

De la misma manera, las siguientes figuras. (4.10, 4.11, 4.12) corresponden a aquellas presentadas en la fig. 4.3 y llevan el mismo orden de izquierda a derecha.

A partir de aquí podemos observar que los resultados representados por las líneas rojas (generadas por los el autómata) se ajustan muy bien a los datos experimentales, al menos en forma, presentando errores cuadráticos medios de entre 0.09 y 0.3 para los experimentos relacionados con el tipo de células  $U87\Delta EGFR$  y un error cuadrático medio de entre 0.5 y 0.7 para el tipo de células  $U87WT$ ; por lo que se puede decir de que el modelo está bien apegado a la dinámica del fenómeno en cuestión.

Los parámetros usados en cada experimento pueden consultarse directamente en las figuras mostradas, cabe mencionar también que no se presenta una comparación entre el modelo propuesto en [Andrew M. Stein (1)] dado que la meta principal del

desarrollo de este modelo no es apearse a los datos obtenidos por Stein, sino apearse a los resultados experimentales de laboratorio.

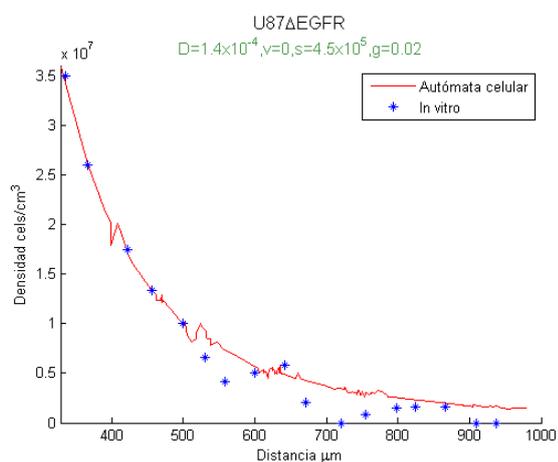


Figura 4.10: Resultados del cuarto experimento con el modelo propuesto

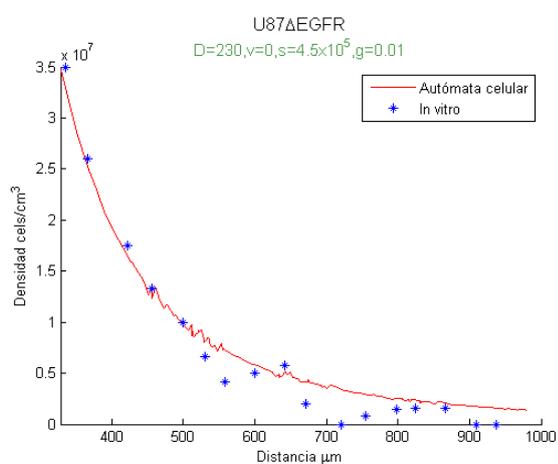
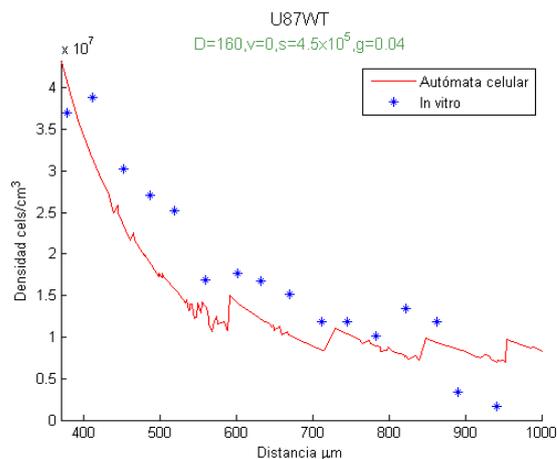


Figura 4.11: Resultados obtenidos por medio del quinto experimento

#### 4. DINÁMICA CELULAR EN EL CRECIMIENTO DE GLIOMAS

---



**Figura 4.12:** Resultados correspondientes al sexto experimento

Para finalizar, fue posible implementar un modelo discreto del crecimiento de gliomas, lo que indica principalmente que el autómata puede generar resultados semejantes al modelo continuo que propone Stein de manera más sencilla, pues para este se aplican únicamente 4 reglas relativas al desplazamiento espacial de las células. Como ya se mencionó más adelante, los resultados del modelo propuesto brindan información pertinente al crecimiento tumoral y dan un panorama de la motilidad correspondiente a las células del mismo, de esta forma los resultados comparados en las figuras anteriores explican las características invasivas de este tipo de tumor, lo que podría brindar ayuda en un futuro para proponer tratamientos experimentales usando únicamente simulación computacional.

# Dinámica de neurotransmisores liberados en una sinápsis

---

En este capítulo se hará un análisis del trabajo [Savtchenko and Rusakov (35)], mismo que fue tomado como punto de partida y referencia para realizar un modelo matemático discreto sobre la dinámica de neurotransmisores. Al igual que en el apartado anterior, el modelo que se propone en el presente capítulo se apega ahora a los parámetros que plantean Savtchenko-Rusakov en su modelo y los resultados obtenidos a través de simulación computacional son contrastados con datos teóricos que se presentan los autores en su trabajo.

A diferencia del modelo de Savtchenko-Rusakov, los resultados correspondientes a la experimentación con el modelo que se propone (consecuencia de esta investigación) en el presente capítulo, se podrá observar una comparación de la cantidad de moléculas que llegan a los receptores post-sinápticos contra una variación de la distancia entre la dendrita pre-sináptica y post-sináptica. Lo cual podría obedecer a que existe una relación entre la cuantificación de las moléculas en los receptores y el pico de corriente producido en la etapa post-sináptica.

“Si nuestro cerebro fuera tan sencillo como para poder entenderlo, seríamos tan tontos que, de todos modos, no lo podríamos entender.”

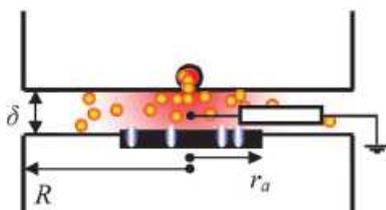
Jostein Gaarder.

## 5.1. Modelos de la dinámica de neurotransmisores

Para el modelo propuesto en este trabajo sobre la dinámica de neurotransmisores, se tomaron diversas consideraciones principalmente de [Savtchenko and Rusakov (35)], este trabajo se tomó en cuenta como referencia principal para el desarrollo que se presentará más adelante, al igual que en el apartado anterior se realizará una descripción del modelo que propuso Savtchenko a manera de marco teórico, con la finalidad de describir las principales características que se tomaron en cuenta para la implementación de los desarrollos que se proponen en esta investigación. Desde el análisis y la descripción de [Savtchenko and Rusakov (35)] se podrán distinguir principalmente las consideraciones usadas para el modelo propuesto.

### 5.1.1. Modelo de Savtchenko y Rusakov

Savtchenko y Rusakov denotan en su artículo que la integración de señales en el cerebro están determinadas por el tamaño y la cinética de las sinápsis, esto último siendo una característica dependiente del perfil de concentración de neurotransmisores en la hendidura sináptica. Señalan que desde un punto de vista clásico las hendiduras sinápticas más estrechas corresponden a concentraciones más altas de neurotransmisores, y por consecuencia a mejores activaciones de los receptores sinápticos.



**Figura 5.1:** Planteamiento y representación del modelo de Savtchenko-Rusakov.

Una vez mencionados los hechos, Savtchenko y Rusakov plantean su hipótesis la cual dice que al estrechar la hendidura sináptica, esta misma incrementará la resistencia eléctrica del medio dando como consecuencia una reducción de la corriente local en los receptores. De esta forma, el modelo propuesto, tiene como finalidad determinar un rango relativo del tamaño en las hendiduras para el cual las corrientes obtenidas sean máximas. La implementación de su modelo fue realizada mediante simulaciones de Montecarlo, y el mismo será estudiado más adelante.

### 5.1.2. Hechos fisiológicos entorno al modelo de Savtchenko y Rusakov

Los estudios presentados en [Bergles DE and CE (3)] y [Clements JD (7)], demuestran que la cinética de los receptores sinápticos está en función de la difusión correspondiente a los neurotransmisores en la hendidura sináptica. No obstante en el artículo plantean que la geometría de la hendidura no es un factor relevante a considerar para la formación de corrientes sinápticas, en contraste y por lógica, se puede pensar que una disminución en el tamaño de la hendidura sináptica implicaría un aumento en la concentración de neurotransmisores derivando como resultado una potenciación de la activación en los receptores [(42)]. En contraste un aumento en el tamaño de la hendidura sináptica implicaría una realentización del escape de los neurotransmisores en la hendidura provocando con esto una prolongación de las respuestas sinápticas [Barbour B and A (2)].

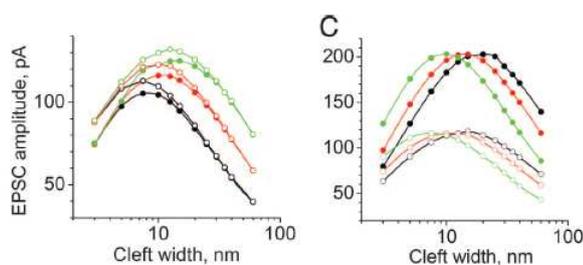


Figura 5.2: Datos teóricos en [Savtchenko and Rusakov (35)]

### 5.1.3. El modelo

El modelo está planteado como en la figura [5.1], el modelo en sí está pensado de la siguiente manera: dos dendritas realizando un proceso sináptico, ambas dendritas son modeladas a manera de cilindros de radio  $R$ , dentro del cual es posible distinguir la denominada zona activa con radio  $r_a$  dentro de la cual se pueden apreciar algunos elipses, mismos que representan receptores y son posicionados a lo largo de este  $r_a$ . Los círculos naranjas son las moléculas de neurotransmisores liberadas desde una vesícula en la dendrita pre-sináptica y por último tenemos una  $\delta$  que no es otra cosa más que la distancia correspondiente que hay entre una dendrita y otra, es decir, este parámetro corresponde al tamaño de la hendidura sináptica. Los parámetros esenciales para el modelo se presentan en la tabla 5.1<sup>1</sup>.

El modelo parte de un perfil de concentración dado por:

<sup>1</sup>En el artículo se presentan otros parámetros para realizar el modelo, dichas constantes propuestas en los cálculos no tienen una referencia experimental, aunque el autor menciona que el modelo tiene un sustento de veracidad por parte del Medical Research Council (Reino Unido), Unión europea y el Human Science Program

## 5. DINÁMICA DE NEUROTRANSMISORES LIBERADOS EN UNA SINÁPSIS

---

| Parámetro | Definición                            | Valor                       |
|-----------|---------------------------------------|-----------------------------|
| R         | Radio de la zona sináptica            | 200-1000 nm                 |
| $\delta$  | Tamaño de hendidura sináptica         | 5-40 nm                     |
| $Q$       | Número de neurotransmisores liberados | 3000-8000                   |
| $D$       | Coficiente de difusión                | 0.15-0.50 $\mu^2/\text{ms}$ |
| $N$       | Número total de receptores            | 50-200                      |

**Tabla 5.1:** Parámetros propuestos en el modelo correspondiente a [Savtchenko and Rusakov (35)].

$$C(r, t, Q, D, \delta) \quad (5.1)$$

El cual es determinado por una ecuación de difusión presentada en coordenadas cilíndricas (esto debido a la forma propuesta del modelo explicada anteriormente):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad (5.2)$$

Donde, por los desarrollos en el capítulo 2 es fácil determinar que la solución de la ecuación 5.2, tendrá la forma correspondiente a la solución para una ecuación elemental de difusión.

$$C(r, t, Q, D, \delta) = \frac{Q}{4\pi\delta Dt} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} \quad (5.3)$$

La importancia de la ecuación 5.3 radica no sólo en que la misma es solución para 5.2, sino que además muestra que la concentración es inversamente proporcional al tamaño  $\delta$  del espacio sináptico.

El autor señala que la señalización rápida en los circuitos sinápticos centrales depende principalmente de la activación de receptores tipo AMPA<sup>1</sup>, la cual se da por medio de neurotransmisores excitatorios de glutamato y que este proceso de reacción está determinado por la cinética multi-etapa de los receptores de activación y desensibilización.

Savtchenko y Rusakov hacen dos simplificaciones de suma importancia para el modelo, la primera de ellas es que un número  $N$  de receptores ( $\ll Q$ ) están distribuidos (como se mencionó anteriormente) a lo largo de una “zona activa” (véase fig 5.1) en la dendrita post-sináptica los cuales tienen un efecto vinculado con la concentración

---

<sup>1</sup>Savtchenko y Rusakov mencionan que el estudio está centrado en los receptores AMPA dado que los receptores NMDA contribuyen despreciablemente en el pico de corriente de señales excitatorias rápidas para condiciones cercanas al potencial de descanso celular

de glutamato. La segunda simplificación es calcular la corriente en los receptores en función de la concentración promedio de moléculas de glutamato que llegan a ellos, para lo cuál toman como herramienta el curso de tiempo en probabilidad de apertura  $P_o$  de los receptores.

Así mismo y para continuar con el análisis los autores señalan que existen investigaciones que dan soporte al hecho de que en una sinápsis central típica la resistencia dentro de la hendidura puede alcanzar una caída de tensión en una dirección radial a lo largo del mismo espacio sináptico, influyendo en el potencial local de la membrana  $V(r)$ ; La corriente del canal receptor podría por tanto depender de hasta qué punto el receptor activado está situado con respecto al centro / borde de hendidura lo cual sigue una relación clásica dada por:

$$I(r) = \gamma(V(r) - V_{rev}) \quad (5.4)$$

Donde  $V(r)$  es el potencial de la membrana y  $V_{rev}$  es el potencial reverso, el perfil de  $V(r)$  está determinado por las dimensiones  $(R, r_a, \delta)$  y por una resistividad propia del medio extracelular denominada  $R_{ex}$  el cual está muy relacionado con la difusividad  $D$  del espacio en la hendidura. Así, una vez determinado  $V(r)$  y la probabilidad de apertura en el receptor la corriente sináptica total se puede determinar mediante la expresión 5.5<sup>1</sup>.

$$I_{syn}(t) = \frac{2\gamma NP_0(t)}{r_a^2} \int_0^{r_a} (V(r) - V_{rev}) r dr \quad (5.5)$$

Así, sustituyendo las expresiones correspondientes en la ecuación 5.5, se obtiene una expresión que determina la corriente en la dendrita post-sináptica cuando  $N$  receptores se activan, la cual está definida por la siguiente ecuación:

$$I_{syn}(t) = V_0 \frac{2\pi\delta}{R_{ext}} \frac{L(t)}{L(t) \ln(R/r_a) + J_0(L(t))/J_1(L(t))} \quad (5.6)$$

Donde  $V_0$  representa el potencial de la membrana en reposo en la parte post-sináptica y las  $J_0$  y  $J_1$  representan las funciones de Bessel de primer tipo; respecto a  $L(t)$  esta se rige por medio de la siguiente expresión matemática:

$$(NP_0(t)R_{ex}\gamma/\pi\delta)^{1/2} \quad (5.7)$$

Cuando esta expresión tiene a cero esto implica que no hay una caída de voltaje detectable en el radio de la hendidura, lo cual lleva a la expresión 5.6 al caso clásico

$$I_{syn}(t) = V_o NP_o(t)\gamma \quad (5.8)$$

Por último se concluye el análisis del modelo de Savtchenko-Rusakov con los resultados experimentales obtenidos mediante simulación. Primero que nada se muestran los

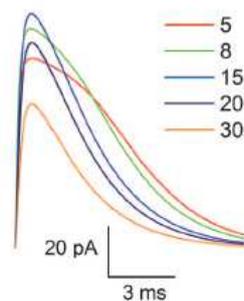
---

<sup>1</sup>Los cálculos correspondientes para las expresiones  $V(r)$ ,  $P_o$ , la relación entre  $R_{ex}$  y difusividad, entre otros, pueden ser consultados a detalle en el documento [Savtchenko and Rusakov (35)]

## 5. DINÁMICA DE NEUROTRANSMISORES LIBERADOS EN UNA SINÁPSIS

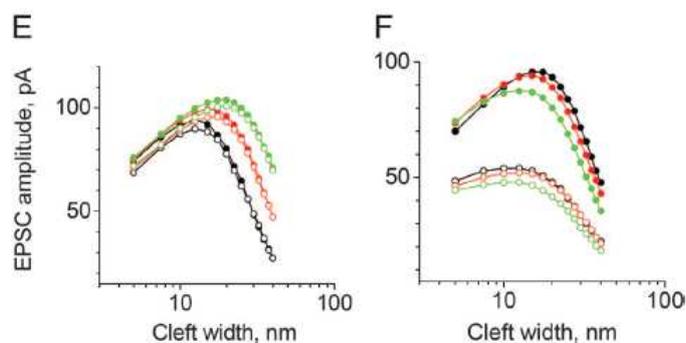
---

valores del potencial sináptico excitatorio obtenido a diferentes tamaños de la hendidura (véase figura 5.3).



**Figura 5.3:** Gráficas de los potenciales post-sinápticos excitatorios obtenidos mediante el modelo [Savtchenko and Rusakov (35)]

La figura 5.4 representa los resultados de la simulación de caminatas aleatorias para el movimiento de moléculas de glutamato, los gráficos predicen una relación entre el pico de corriente y el tamaño de la hendidura sináptica.



**Figura 5.4:** Datos experimentales obtenidos por Savtchenko y Rusakov a partir de simulaciones con su modelo.

Los datos presentados en la figura 5.4 corresponden a simulaciones hechas a través del modelo de Savtchenko y Rusakov, los parámetros correspondientes a cada gráfica en esencia son los mismos, sólo que la diferencia entre una y otra es el tamaño que se le da a la hendidura sináptica.

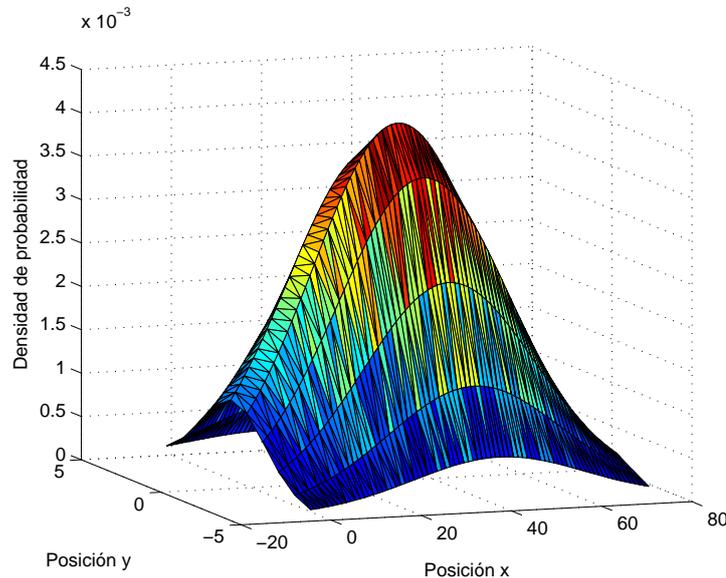
#### 5.1.4. Modelo propuesto para la dinámica de neurotransmisores

Una vez que se ha determinado que el modelo propuesto para el crecimiento de gliomas, que tiene resultados positivos, se mantuvo la hipótesis de que el mismo con algunas modificaciones podría ser de gran utilidad para modelar otros fenómenos, tal es el caso de la dinámica de neurotransmisores liberados en una sinápsis.

De esta forma, el modelo que a continuación será descrito está conformado por una autómatas de caminantes aleatorios, pues el fenómeno que se está modelando presenta un comportamiento análogo al movimiento browniano. Algunas consideraciones descritas en [Savtchenko and Rusakov (35)] fueron tomadas en cuenta para el desarrollo computacional que se describirá. Dado que la característica principal del modelo es la difusividad y movimiento aleatorio, el primer resultado que se presentará será la densidad de probabilidad del autómatas (véase figura 5.5).

La densidad de probabilidad mostrada en la siguiente figura, posee una característica importante presenta un desplazamiento hacia los valores positivos de las posiciones  $(x, y)$ , lo cual es consecuencia de una condición propia del modelo que será abordada más adelante.

Como se puede ver en la figura 5.5, el pseudocódigo propuesto sigue el comportamiento correspondiente a un movimiento aleatorio, esta conclusión al igual que en el apartado anterior se plantea a partir de la forma presentada en la densidad de probabilidad para las posiciones visitadas por las células.



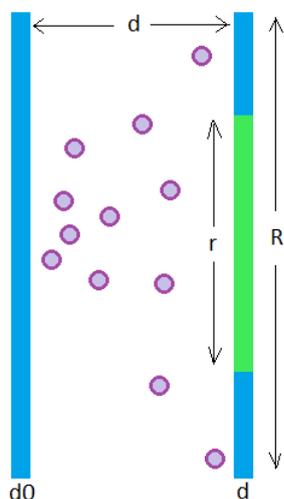
**Figura 5.5:** Densidad de probabilidad obtenida mediante experimentación con el modelo propuesto.

### 5.1.5. Implementación del autómata

Al igual que el desarrollo propuesto para el modelo de crecimiento de gliomas se propone construir el autómata fundamentalmente con dos vectores  $(x, y)$  los cuales registran la evolución del movimiento del autómata en posiciones coordenadas. Así mismo, por simplicidad experimental se eligió una vecindad de Vonon Neuman para la implementación del modelo, el cual se representa también por la figura 4.5, esto se debe a que en esencia el modelo utiliza reglas muy similares, las cuales se estudiarán más adelante.

La gestión del movimiento en el autómata se realiza a través de un número aleatorio denominado  $J$ , y análogamente al modelo propuesto para el crecimiento de gliomas, todo movimiento en cada célula del autómata será dado como sigue, Si  $J \leq 0.7$ , la célula  $c_i$  se moverá hacia la derecha, si  $0.7 < J \leq 0.8$  la célula en cuestión  $c_i$  se moverá una posición hacia la izquierda, si el número aleatorio generado es  $0.8 < J \leq 0.9$ , la célula  $c_i$  presentará un movimiento hacia arriba y por último si se cumple que  $0.9 < J \leq 1$ , la célula  $c_i$  presentará un movimiento hacia abajo.

Respecto a los parámetros y consideraciones generales, primero que nada vale la pena decir que para el fenómeno se propuso modelar el medio físico y biológico de una forma similar a la de [Savtchenko and Rusakov (35)], sólo que en el caso del modelo propuesto se propone reducir la morfología de las dendritas a su mínima expresión.



**Figura 5.6:** Parámetros implementados en el autómata del modelo propuesto

El correspondiente pseudocódigo, en esencia es el mismo que aquél usado para el modelo del crecimiento de gliomas, como ya se ha mencionado la variación más grande que los diferencia uno del otro es simplemente la gestión de  $J$  de la que dependen los saltos en direcciones determinadas. También, es posible notar la definición de una vesícula, misma de la que se hablará más adelante.

```

PSEUDOCODIGO DE LA IMPLEMENTACION COMPUTACIONAL DEL MODELO
% Declaracion de variables
% Inicializacion de arreglos
% Inicializacion de celulas iniciales en vesicula de radio R

for i=1:te
for j=1:nc
% genera numero aleatorio J
if (J<=0.25)
x(j)=x(j+1);
else if (0.25>J>=0.5)
x(j)=x(j-1)
else if (0.5>J>=0.75)
y(j)=y(j+1)
else
y(j)=y(j-1)
end
end
end

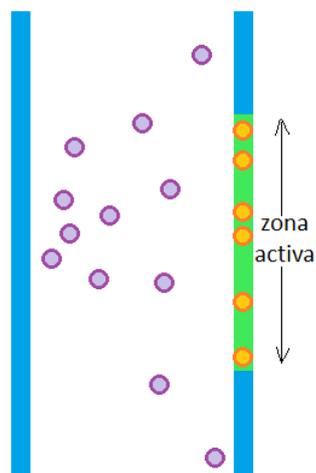
```

La figura 5.6 muestra a grandes rasgos los parámetros propuestos en el autómata, los cuales son consistentes con la tabla 5.1, ya que el modelo en principio pretende adquirir el comportamiento de aquél planteado por Savtchenko-Rusakov. En la figura mencionada  $d$  representa el valor correspondiente al tamaño de la hendidura sináptica,  $R$  es el tamaño de las dendritas y  $r$  representa la zona activa.

Se toma en cuenta que un número  $n$  de neurotransmisores son liberados del extemo pre-sináptico y que los mismos viajan avanzando hacia la zona post-sináptica, de hecho si se pone atención en las reglas, el lector se dará cuenta que una variación importante radica principalmente en la gestión de los valores de  $J$ : el gobierno de los movimientos de las células se ve “afectado” por preferencias de viajar hacia la derecha, esto es propuesto así, dado que después de la liberación instantánea de neurotransmisores, estos presentarán siempre una tendencia de viajar hacia la zona indicada [Savtchenko and Rusakov (35), Bergles DE and CE (3), Clements JD (7)]<sup>1</sup>.

Recordando un la figura 5.5, es posible notar que esta distribución presenta una media desplazada del centro (en contraste con la figura 4.4), esto se debe principalmente a las preferencias del movimiento que tiene el modelo propuesto, y por tanto denota un correcto funcionamiento del mismo.

<sup>1</sup>los hechos en del comportamiento difusivo de los neurotransmisores y células puede estudiarse en las referencias citadas en este trabajo sobre fisiología.



**Figura 5.7:** Representación de los receptores en la zona post-sináptica del modelo propuesto

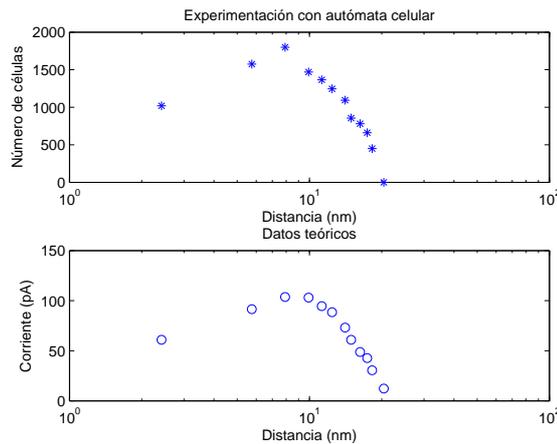
Al igual que en el modelo de Savtchenko y Rusakov, en este se propone distribuir un número  $N$  determinado de receptores a lo largo de la zona activa en la dendrita postsináptica; La relación entre las moléculas liberadas (puntos lilas) de neurotransmisores y los receptores (puntos color anaranjado) en la zona activa, se da cuando una molécula coincide en posición  $(x, y)$  con un receptor, entonces el conteo de moléculas se hará cada que esta coincidencia tenga lugar en la ejecución del programa, de hecho una de las principales teorías de este trabajo, es que en contraste de aquella planteada por Savtchenko y Rusakov aquí se piensa que el pico del corriente podría estar en función directamente de la cantidad de neurotransmisores que llegan a los receptores post-sinápticos. Es importante mencionar que ambas dendritas, funcionan como límites físicos para el autómata, entonces, la evolución del mismo se ve acotada por las posiciones espaciales de las mismas, lo que quiere decir que las células no podrán evolucionar antes de la posición en  $x$  de la dendrita pre-sináptica ni después de la posición  $\delta$  de la dendrita post-sináptica.

### 5.1.6. Resultados

Los resultados presentados en las figuras 5.8 y 5.9 fueron obtenidos por el modelo propuesto, como ya se mencionó fueron implementados los parámetros que propone Savtchenko y Rusakov, por limitaciones computacionales en el presente apartado sólo se muestran resultados para un número  $Q = 5000$  moléculas de neurotransmisores, aunque cabe mencionar que se obtuvieron resultados muy semejantes (en forma) ante variaciones menores a 5000 moléculas, esto es de esperarse puesto que una modificación en dicho parámetro del modelo impactaría en los resultados del mismo derivando en

una disminución en el conteo de las células que llegan a la zona activa en la sección post-sináptica.

Las figuras que serán presentadas a continuación muestran el número de moléculas que llegan a los receptores en función del tamaño de la hendidura sináptica así como los datos teóricos que presentan Savtchenko y Rusakov, haciendo una comparación entre ambos conjuntos de puntos; tal y como lo menciona [Robert M. Berne (32)] y [Savtchenko and Rusakov (35)] es posible observar que los resultados presentados también muestran una captación máxima de moléculas cuando la hendidura sináptica tiene un tamaño entre  $12nm$  y  $25nm$  lo que hace que el modelo propuesto en este trabajo sea biológicamente plausible. Como se podrá observar en las siguientes gráficas, los datos obtenidos mediante simulaciones siguen una forma análoga a aquellos que se presentan como datos teóricos, presentando un error cuadrático medio de  $0.15 - 0.22$  y  $0.35 - 0.50$  (respectivamente para las figuras 5.8 y 5.9); lo cual indica que es posible relacionar matemáticamente, mediante alguna función, la forma y amplitud del pico de corriente con la cantidad de neurotransmisores que llegan a los receptores en la zona post-sináptica.

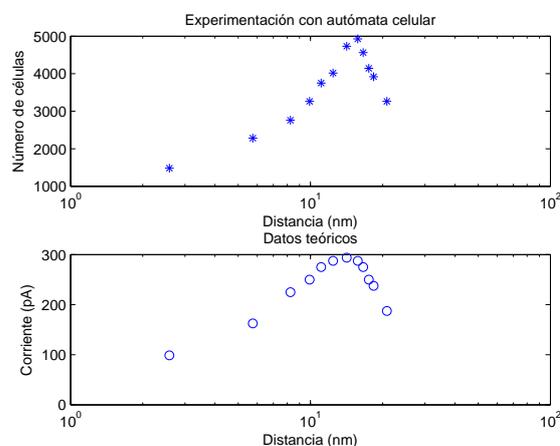


**Figura 5.8:** Comparación de los datos obtenidos con el modelo propuesto y aquellos teóricos que presenta Savtchenko y Rusakov.

Aquí, en contraste a lo que reportan en [Savtchenko and Rusakov (35)], se presentan únicamente dos gráficas debido a que al menos en nuestro modelo una variación en el tamaño  $R$  de las dendritas no produce cambios muy notables en los resultados.

## 5. DINÁMICA DE NEUROTRANSMISORES LIBERADOS EN UNA SINÁPSIS

---



**Figura 5.9:** Comparación de los datos obtenidos con el modelo propuesto

Se mencionó durante la presentación del pseudo-código la declaración de una nueva variable, las vesículas, mediante diversas experimentaciones, se puede decir que una variación en el tamaño de las vesículas, así como una definición de más de una de ellas, puede afectar los resultados en gran medida. Los datos del modelo arrojan que un número mayor de vesículas en la dendrita pre-sináptica influye demasiado en la cantidad de neurotransmisores que llegan a los receptores. De la misma manera, la variación en el radio de la única vesícula que se tomó en cuenta para este modelo está siendo estudiado aún, ya que las variaciones en este parámetro también derivan en resultados muy interesantes. Hasta el momento se piensa que esto se debe principalmente a que el área que ocupa un número  $n$  de neurotransmisores liberados por una única vesícula es mucho menor que un área ocupada por neurotransmisores liberados por varias vesículas, dado es posible hasta cierto punto cubrir en su totalidad el área de la zona activa con neurotransmisores, facilitando obviamente su absorción.

Dichos resultados no son presentados en este trabajo dado que no se ha encontrado alguna referencia, hasta el momento contra la cual comparar esos datos obtenidos.

De esta forma a manera de conclusión se puede decir que este trabajo ha resultado también en un modelo discreto matemático, el cual presenta un comportamiento análogo al que tiene el modelo de Savtchenko y Rusakov, con la particularidad de ser notablemente más sencillo ya que para su implementación únicamente fue necesario definir 4 reglas principales de movimiento.

## Discusión, conclusiones y trabajo futuro

---

### 6.1. Discusión

A lo largo de la investigación que se presenta en este documento fue seguida una metodología que radicó básicamente en investigación de trabajos propuestos, modelos acerca de la dinámica de neurotransmisores, particularmente del tipo , potencial de acción en membranas neuronales y/o axonales, así como de crecimiento de gliomas para células  $U87\Delta EGFR$  y  $EGFR$  respectivas al tumor de glioblastoma  $U87$ . Respecto al marco teórico que sustenta esta investigación se puede destacar el estudio de la difusión y las caminatas aleatorias, el análisis que se hace conecta ambas teorías y se concreta cuando, haciendo un estudio de ambos fenómenos desde el punto de vista de la física, se concluye que ambos derivan en distribuciones gaussianas.

Así mismo, se ofrece al lector un breve estudio acerca de los autómatas celulares, donde se explica una breve definición de los parámetros que conforman a esta herramienta matemática-computacional, a lo largo de esta subsección se puede encontrar un apartado donde se estudia de forma breve la historia de los autómatas celulares y cómo por medio de ciertas aplicaciones y/o estudios (de Wolfram y Conway) los mismos han ido evolucionando hasta ser pausibles para el modelado de diversos fenómenos en áreas distintas de estudio.

Dentro del estudio de trabajos propuestos que modelan el impulso eléctrico neuronal, nuestro interés fue particularmente centrado en el trabajo [Hindmarsh and Rose (17)] dada la simplicidad del modelo y sus características de la respuesta del mismo, al profundizar el estudio en torno a dicho trabajo se encontraron diversos datos mal reportados lo que implicaba una reproducción errónea de los resultados.

Para realizar las correcciones pertinentes a los parámetros propuestos por Hindmarsh y Rose, se dió por hecho que las funciones  $f(x)$  y  $g(x)$  propuestas por los autores estaban correctamente determinadas, esta conclusión surgió principalmente después de que se observaron aquellas formas de las mismas, las cuales podrían empatar con las gráficas de las ecuaciones que las definen siempre que una variación en las constantes fuese modificada. De esta forma, para hacer el ajuste en los parámetros constantes de

## 6. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

---

$f(x)$  y  $g(x)$  se recurrió a ubicar los datos experimentales mediante reglas de tres haciendo una correspondencia entre la distancia desde el origen de la gráfica (en centímetros) de los puntos, y los valores eléctricos  $nA$  y  $V$  que representaban.

Al obtener los datos experimentales se realizó un ajuste de curvas, este proceso fue desarrollado haciendo uso de las funciones **lsqcurvefit** y **polyfit** que se encuentran en las toolbox de Matlab<sup>®</sup>, los valores correspondientes a las constantes corregidas se muestran en la tabla 3.3, donde es posible observar que los valores propuestos en el trabajo de Hindmarsh y Rose se alejan demasiado de aquellos que llevan a las funciones  $f(x)$  y  $g(x)$  a un ajuste en forma y escala con respecto a los datos experimentales (figura 3.21).

Por obvias razones estos “errores” que se presentan en la sección correspondiente al análisis del modelo en [Hindmarsh and Rose (17)] conllevan a un mal funcionamiento del mismo, pues, al intentar reproducir los resultados con dichos valores reportados en aquella publicación se pueden observar principalmente gráficas que difieren mucho a las que los autores reportan en su sección de resultados y análisis. Para concluir en la subsección 3.5.1 se muestra el resultado del trabajo correspondiente a la corrección de los parámetros, donde se puede apreciar los valores experimentales comparados con los gráficos obtenidos después de realizar el ajuste de curvas, las cuales coinciden en forma y escala; así mismo, se muestran los resultados correspondientes a la respuesta eléctrica y el diagrama de fases obtenidos con las constantes modificadas en las funciones  $f(x)$  y  $g(x)$ .

A lo largo del apartado 4, se hizo un breve estudio con un enfoque médico-biológico de las células gliales, así mismo, se tomaron en cuenta 2 principales modelos matemáticos: [Swanson KR (40)] el cual se presenta como punto de partida para [Andrew M. Stein (1)]; en este mismo apartado, a lo largo de la sección 4.1.1 se hizo un breve análisis del modelo de Stein donde se explica lo más resaltante de su investigación y de aquellos datos relevantes que se tomaron en cuenta para realizar dicho modelo, por ende se muestran sus resultados los cuales fueron comparados con datos experimentales in vitro. Stein reporta resultados biológicamente pausibles, dado que el comportamiento de los resultados obtenidos mediante su desarrollo se apegan a aquellos de laboratorio.

Posteriormente en la subsección 4.1.2 se muestra un modelo propuesto y desarrollado a lo largo de esta investigación, el cual, al igual que en [Andrew M. Stein (1)], distingue dos poblaciones diferentes dentro de la sección tumoral y asigna a cada una de ellas dinámicas diversas, lo cual asegura que el comportamiento del modelo será lo más acercado a la realidad. Para el desarrollo del modelo se analizó previamente [Omar (28)], donde se puede encontrar tanto un análisis como resultados semejantes.

Respecto al modelo desarrollado y propuesto a lo largo de esta investigación se debe notar que principalmente los resultados son apegados a los datos experimentales del trabajo de Stein, lo cual apunta a que esta propuesta puede ofrecer comportamientos muy similares al trabajo de dicho autor, pero desde un enfoque discreto, donde se toma en cuenta el comportamiento individual para poder analizar la dinámica colectiva de las células; este trabajo fue de relevancia absoluta para la investigación ya que fue el medio por el cual se consolidó una base matemática y computacional para el desarrollo

del modelo sobre la dinámica de neurotransmisores.

El modelo de la dinámica de neurotransmisores propuesto, se puede estudiar en el apartado 5 así mismo, para su desarrollo se tomó en cuenta principalmente el trabajo [Savtchenko and Rusakov (35)], de donde se determinaron características importantes para el modelo propuesto. La investigación de Savtchenko-Rusakov mantiene la teoría de que el pico de corriente producido por la sección post-sináptica en una neurona se determina principalmente por el número de receptores activos y la separación entre dendritas denominada hendidura sináptica.

En contraste, esta investigación postula que otra de las variables que podría ser fundamental para definir las características del pico de corriente es la cantidad de moléculas de neurotransmisores que llegan a los receptores; así, se desarrolló un modelo siguiendo principalmente las consideraciones físicas que propone Stein-Rusakov en su trabajo. Si se realiza una comparación entre los pseudo-códigos para las implementaciones de los dos modelos que se desarrollaron en esta investigación el lector podrá notar que en esencia existe únicamente un cambio resaltable: la gestión del número pseudo-aleatorio  $J$ , aunque es debido mencionar que los algoritmos implementan distintos tipos de gestión para los datos que se van obteniendo a lo largo de la simulación, por lo que aunque en principio ambos modelos pudieran parecer iguales no lo son, de hecho esto puede ser más claro cuando se estudia más a fondo las consideraciones de ambos modelos.

Los resultados presentados en la subsección 5.1.6 muestran un ajuste en la forma de los datos obtenidos (mediante experimentación computacional con el modelo) que se corresponde con aquellos datos teóricos en [Savtchenko and Rusakov (35)]. Esto principalmente abre un sendero para darle sentido a la teoría de que el número de neurotransmisores que llegan a los receptores post-sinápticos puede también determinar la forma y magnitud del pico de corriente en los receptores post-sinápticos ya que mediante estos resultados se puede hacer camino a futuras experimentaciones y desarrollos que puedan corresponder a esta hipótesis. Aunque Savtchenko y Rusakov reportan diversas gráficas que se diferencian prácticamente por un cambio en el parámetro correspondiente al radio de la dendrita post-sináptica, cabe mencionar que este trabajo presenta un único resultado puesto que una variación en dicha variable no afecta del todo a los resultados correspondientes al modelo propuesto.

El modelo propuesto para la dinámica de neurotransmisores tiene posibilidades que pueden ser implementadas en sus parámetros, número de vesículas, tamaño de las mismas, “distancia de captación” para los receptores a la cual estos detecten y absorban a las moléculas de neurotransmisores, etc., con los que es posible hacer variados experimentos que se apeguen a otras condiciones propuestas, es decir se presenta un modelo abierto a cambios por lo que se puede decir que es versátil al momento de realizar experimentación.

### 6.2. Conclusiones

De los desarrollos y análisis matemáticos sobre los fenómenos de difusión y caminatas aleatorias se puede concluir que ambos tienen como solución a los problemas planteados una distribución de tipo gaussiano, por lo que resulta viable hacer una analogía entre un fenómeno y otro, esto es destacable puesto que permite modelar fenómenos partiendo del enfoque continuo (difusión) por medio de propuestas discretas (caminatas aleatorias) y viceversa. Esto suma importancia cuando se toma en cuenta que partiendo de un análisis individual de los entes que conforman un fenómeno (en este caso células en un tumor o moléculas en la hendidura sináptica), se puede describir con cierto éxito la dinámica colectiva de un fenómeno.

La replicación de los datos obtenidos en otros trabajos propuestos, los cuales sean referencias principales para nuevos siempre forma parte importante debido a que, conocer a fondo el funcionamiento de las propuestas planteadas por otros autores es de suma importancia para dar pie a nuevos desarrollos e implementaciones, en el caso particular de este trabajo, el análisis de la publicación [Hindmarsh and Rose (17)] dirigió los estudios a una nueva propuesta para los valores de las constantes de las funciones reportadas en dicho trabajo. Como resultado de un estudio al modelo de Hindmarsh y Rose en el capítulo 3 se propone una corrección a las constantes respectivas para las funciones  $f(x)$  y  $g(x)$ , es importante destacar que estas constantes obtenidas durante el estudio del modelo de Hindmarsh y Rose, aseguran resultados en forma y unidades como las reportadas en ese mismo trabajo. A manera de conclusión, se puede insistir en la replicación de trabajos anteriormente propuestos que figuren como referencias principales a otros nuevos, así como un estudio detallado de los mismos con la finalidad de evitar contemplar consideraciones erróneas y/o mal propuestas.

El glioblastoma figura como uno de los tumores más malignos dada su reincidencia después de las quimioterapias y/o extracción quirúrgica, la explicación para esto se puede estudiar más a detalle en el análisis de los resultados obtenidos por [Andrew M. Stein (1)] dados estos hechos, buscar respuestas en torno a la dinámica celular que presenta el crecimiento de gliomas mediante la implementación de modelos como el que se presenta en esta investigación resulta en análisis de datos interesantes, puesto que por medio de dichas herramientas se obtienen no sólo resultados semejantes (o a veces mejores) que aquellos que se plantean mediante propuestas matemáticas continuas y/o datos experimentales, si no que además se brinda la posibilidad de analizar el comportamiento individual de células lo cual podría abrir nuevos senderos para el estudio de este tipo de fenómenos donde el objetivo sea conocer el comportamiento individual para dar explicaciones respecto al colectivo.

A partir de los resultados obtenidos mediante el desarrollo de un modelo discreto, conformado por un autómata celular de caminantes aleatorios, se puede concluir que las células en un tumor de tipo glioblastoma siguen la dinámica del movimiento aleatorio planteado en el capítulo 2. Ya que el modelo permite modelar un fenómeno con dicha dinámica, entonces mediante la readaptación de parámetros y reglas es posible modelar otros más que estén relacionados directamente con la difusividad y el movimiento

aleatorio.

Tomando en cuenta que los neurotransmisores, al instante de ser liberados para generar una conexión sináptica se difunden entre el espacio formado por la etapa pre-sináptica y la post-sináptica, presentando un movimiento aleatorio y partiendo de la hipótesis de que se puede usar el modelo para el crecimiento de gliomas, mediante ciertos ajustes, se desarrolló un modelo para la dinámica de neurotransmisores, el cual fue comparado con el modelo de Savtchenko-Rusakov.

Entonces, el modelo usado para describir la dinámica de los neurotransmisores en el espacio sináptico, se apegó a los resultados de [Savtchenko and Rusakov (35)], esto se concluye al observar la figura 5.4 y a los resultados obtenidos por el modelo en las figuras 5.8 y 5.9. Como conclusión, esto indica que el modelo propuesto puede modelar el comportamiento de los neurotransmisores en el espacio sináptico, además de que cuenta con posibilidades de ser modificado para ofrecer otros tipos de experimentación.

De forma general se concluye que los fenómenos presentados en este trabajo pudieron ser modelados por medio de un mismo modelo, lo que indica que este bien podría ajustarse al comportamiento de otros fenómenos en los cuales el movimiento aleatorio sea la principal característica de los mismos; para ello basta únicamente realizar un estudio de las consideraciones generales de estos para que a través de estas se puedan hacer las adaptaciones pertinentes.

### 6.3. Trabajo futuro

Los modelos están abiertos a investigaciones y trabajos futuros, de los cuales se pueden destacar aquellos que permitan ampliar las capacidades de las implementaciones o bien, alcanzar nuevos parámetros de experimentación. Respecto a ello uno de los trabajos propuestos consta de la paralelización de los códigos usados para la implementación computacional de los modelos, esto permitiría principalmente para el modelo de crecimiento de gliomas poder realizar experimentación con tasas reproductivas más altas, lo que implica principalmente experimentación con tumores más grandes. Por otro lado la paralelización de los algoritmos podría permitir simular y modelar sinápsis más complejas, donde exista un número mayor de tipos neurotransmisores y se contemple la dinámica de ellos; así mismo la implementación de código paralelo en el modelo propuesto para la dinámica de neurotransmisores bien podría dar la posibilidad de hacer la simulación y el modelado de sinápsis bidimensionales.

Otro de los trabajos futuros destacables, para el modelo presentado en el apartado 5, es la propuesta de una función matemática que permita relacionar la cuantificación de neurotransmisores que llegan a los receptores post-sinápticos con la forma y magnitud del disparo de corriente en la sección post-sináptica, esto con la finalidad principal de poder comprobar la hipótesis de que la cantidad de moléculas influye directamente con los parámetros eléctricos post-sinápticos. Una vez conseguida esta función sería interesante comparar los resultados correspondientes al modelo propuesto con aquellos obtenidos por Savtchenko y Rusakov el hecho de contrastar esto y obtener datos

## 6. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

---

semejantes podría ser la base para nuevas hipótesis y teorías en el campo biológico.

Respecto a los parámetros en el modelo del apartado 5, se habla sobre experimentación realizada cambiando el tamaño de las vesículas en la etapa pre-sináptica (o el número de las mismas), así como fijar un radio de captación al cual las moléculas sean “absorbidas”, ya que se sabe sobre las numerosas posibilidades con las que cuenta este modelo, uno de los trabajos futuros que aquí se propone es buscar un sustento teórico desde el campo de la biología y/o neurología, que permitan hacer las adecuaciones a la implementación computación con la finalidad de poner a prueba los resultados del modelo ante otras especificaciones y/o condiciones médico-biológicas.

Así mismo y para ambos modelos, otra de las continuaciones que se le puede dar a ambos trabajos, es buscar la forma de adaptar los mismos a condiciones relacionadas con ciertos proceso terapéuticos, la idea principal de esto es la recavación de datos que nos permitan predecir y describir el comportamiento físico-químico de los medicamentos y/o terapias, por ejemplo, respecto al modelo del crecimiento de gliomas en el apartado 4, con suficiente información y adecuaciones precisas al modelo, se podría definir si es posible de algún modo frenar la proliferación celular o la invasión.

Por otro lado, se ha visto en el capítulo 1 que algunas enfermedades del sistema nervioso están relacionadas con fallas en el mecanismo sináptico; al poder modelar el mismo, este puede ser adaptado a nuevas condiciones, donde se pueda dar respuesta a diversas preguntas que se desprenden de muchas teorías aún no comprobadas de áreas de estudio determinadas.

Por último, de forma general para ambos modelos, la búsqueda de nuevos datos experimentales formará parte de una investigación constante, con el objetivo de asegurar el funcionamiento de los modelos planteados, esto sin duda podría llevar no únicamente a un desarrollo constante en los modelos sino también al planteamiento de nuevas metas que impliquen nuevas investigaciones en las áreas abordadas por los mismos, con la finalidad de poder brindar en algún momento respuestas concretas a problemas propios de estas áreas de investigación.

### A.1. Dinámica celular en el crecimiento de gliomas

```
clc
clear
close all
%tic
LT=3000;%tamano maximo de lattice.
ci=50;%1960;% Celulas iniciales.
te=1;%Tiempo de evolucion.
D=1;%Constante de difusion.
G=0;%Constante de proliferacion.
ri=68;

dmax=zeros(1,te);%distancias maxima.
noac=zeros(1,te);%numero actual de celulas.
Inf=zeros(LT,LT);%inicializa lattice con ceros.
H=zeros([LT LT te]);%Inicializa Hipermatriz con te matrices

Inf=GeneIni(Inf,ci,ri);%generador de celulas iniciales

v=DiMax(Inf);
v=floor(v);
a=find(Inf==1);
Np=length(a);
figure
GfMt(Inf)

IA=Inf;
```

## A. CÓDIGOS

---

```
tic
for g=1:168

    a=find (IA==1);
    N(g)=length (a);
    G=(0.30)*N(g);
    G=floor (G);
    dmax(g)=DiMax(IA);%Obtiene la distancia maxima

    for z=1:11

        IA=Inf;
        [x,y]=find (IA==1);
        for i=1:length(x)
            P=GenProb(Inf,x(i),y(i));%Generacion de probabilidades c
            Inf=ActPos(Inf,P,x(i),y(i));%Actualizacion de movimiento
        end
        Inf=Inf/2;

    end

    if G>0&&g==24||g==48||g==72||g==96||g==120||g==144||g==168
        Inf=RepCel(Inf,1,dmax(g));
    end

end %For g
toc
figure
GfMt(IA)
[x,y]=find (IA==1);
```

## A.2. Dinámica de neurotransmisores liberados en una sinápsis

```

%Programa para el modelado y simulacion de sinapsis quimica
clc
clear
close all
LT=50;%tamano maximo de lattice.
ci=200;%Celulas iniciales.
te=30;%tiempo de ejecucion
ri=50;%radio inicial

dmax=zeros(1,te);%distancias maxima.

[x,y]=GI2(ri,ci);%Genera celulas iniciales
x=[0,0,0,0,0,0,0];
y=[10,15,20,25,30,35,40,45];

for j=1:500
    if j<=20
        x(j)=0;
    else
        x(j)=1;
    end
    y(j)=rand+1;
end

%Grafica estado inicial
figure
Gf(x,y,LT)
figure
tic
for g=1:te

    for i=1:length(x)

        J=rand;
        ActPos(Inf,P,x(i),y(i));% Actualizacion de movimiento

    end
end
pause(0.001)
Gf(x,y,LT)

```

## Glosario de términos

---

**Análogo:** Del latín *analogus* y este del griego *análogos*, adj. Que tiene analogía con algo.

**Apegado:** La etiología la define como una vinculación entre dos cosas de carácter singular consolidada por medio de interacción recíproca.

**Caída de voltaje:** En electrónica se le denomina caída de voltaje a la tensión eléctrica que existe entre dos puntos de un circuito.

**Combinatoria:** Parte de la matemática que estudia la formación de subconjuntos o agrupaciones de elementos partiendo de un conjunto dado, teniendo en cuenta el orden y el número de dichos elementos.

**Conductancia:** En electrónica se denomina conductancia eléctrica a la facilidad que ofrece un material al paso de la corriente eléctrica, usualmente se refiere a ella como la propiedad inversa de la resistencia eléctrica.

**Denotar:** Ser señal o indicio manifiesto de algo//Representar algo.

**Densidad:** Relación entre la masa y el volumen de una sustancia o entre la masa de una sustancia y la masa de un volumen igual de otra sustancia tomada como patrón.

**Dinámica:** Rama de la mecánica que trata de las leyes del movimiento en relación con las fuerzas que lo producen.//Sistema de fuerzas dirigidas a un fin.

**Disperso:** Adj. Constituido por elementos separados entre sí que son el resultado de una dispersión.

**Error cuadrático medio:** Se considera en estadística como un estimador, cuya tarea es medir el promedio de los errores al cuadrado, es decir la diferencia entre el estimador y lo que se estima.

**Espacio fase:** En mecánica clásica el espacio fase o diagrama de fases es una construcción matemática que permite representar el conjunto de posiciones y momentos conjugados de un sistema de partículas.

**Fagocito:** Célula libre presente en líquidos orgánicos de los seres pluricelulares, tiene la propiedad de capturar y digerir partículas (especialmente microbios) mediante un proceso denominado fagocitosis.

**Función:** Relación entre dos magnitudes por la que a cada valor de una de ellas corresponde un valor determinado de la otra.

**Función de densidad de probabilidad:** En la teoría de probabilidad la función de densidad de probabilidad de una variable aleatoria continua describe la probabilidad relativa según la cual dicha variable tomará cierto valor determinado.

**Ganglio:** Abultamiento de forma y tamaño variables de un vaso linfático o de un nervio, formado por un conjunto de células nerviosas o bien por un cúmulo de tejido linfoide.

**Generalización:** Abstracción de algo común y esencial a muchas cosas para formar un concepto general que las comprenda todas.

**Gestión:** Acción y consecuencia de administrar algo, llevar a cabo acciones necesarias para hacer posible la realización de una operación.

**Hendidura:** Apertra estrecha a lo largo de una superficie.

**Líquido cefalorraquídeo:** Líquido incoloro existente en el sistema nervioso central que baña el encéfalo y la médula espinal.

**Macrófago:** Célula de gran tamaño que tiene la capacidad de fagocitar partículas grandes encargada de destruir los antígenos y de presentarlos a los linfocitos encargados de iniciar el proceso inmunológico.

**Membrana celular:** Estructura fina que envuelve a la célula y separa el contenido de la célula de su entorno, está encargada de permitir o denegar el acceso a sustancias en la célula.

**Morfología:** Estudio de las formas externas de algo.

**Motilidad:** Facultad que tiene la materia de moverse como respuesta a ciertos estímulos.

**Neurotransmisor:** Biomolécula que transmite información de una neurona a otra consecutiva las cuales se unen mediante el proceso de la sinápsis.

**Número aleatorio:** Aquél número que se obtiene por azár, y que al ser elegido no depende de la elección de otro.

**Parámetro:** Elemento o dato relevante desde el cual se examina o se estudia un tema.

**Patología:** Rama de la medicina que estudia los trastornos anatómicos y fisiológicos de los tejidos y los órganos enfermos, así como los síntomas y signos a través de los cuales se manifiestan las enfermedades y causas que las producen.//Enfermedad que padece una persona.

**Plausible:** Que admite aprobación o justificación.

**Probabilidad:** Cálculo matemático de las posibilidades que existen que una cosa se cumpla o suceda al azar.

**Proliferativo:** Se refiere al incremento en el conteo del número de células por división celular, el proceso presenta mayor actividad durante el desarrollo de un organismo.

**Proto-oncogen:** Gen cuyo producto promueve el crecimiento y la división de las células.

**Pseudo código:** O falso lenguaje, es comúnmente usado por los programadores para omitir secciones de código o para dar una explicación coloquial de la forma en que se programó un código determinado, dicho lenguaje no es programable.

**Quimioterapia:** Técnica terapéutica o tratamiento médico de algunas enfermedades que consiste en la aplicación de sustancias químicas al organismo con el objetivo de

---

destruir células o tejido canceroso.

**Radioterapia:** Tratamiento médico basado en el uso de radiaciones ionizantes (rayos X) con el objetivo de destruir células o tejido canceroso.

**Retroalimentación:** Término con el que se refiere al regreso de una parte de la salida de un sistema a su propia entrada.

**Sistema complejo:** Aquél compuesto por varias partes interconectadas cuyos vínculos crean información adicional no visible por el observador. Derivado de la interacción entre los elementos de dicho sistema surgen nuevas propiedades que suelen no ser explicables a partir de las propiedades de los elementos aislados, denominadas propiedades emergentes.

**Sustentar:** Mantener una opinión.//Basar o fundamentar una cosa en otra.

**Tumor:** Masa de tejido de una parte del organismo cuyas células presentan un crecimiento anormal y no tienen ninguna función fisiológica y presentan una tendencia a invadir otras partes del cuerpo.

**Vesícula:** Abultamiento en forma de saco que contiene sustancias.



## Bibliografía

---

- [1] Andrew M. Stein, Tim Demuth, e. a. (2007). A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three dimensional in vitro experiment. *Biophysical journal*, 92(1):356–365. [xii](#), [xiii](#), [xiii](#), [8](#), [49](#), [50](#), [51](#), [52](#), [53](#), [56](#), [58](#), [74](#), [76](#)
- [2] Barbour B, Keller BU, L. I. and A, M. (1994). Prolonged presence of glutamate during excitatory synaptic transmission to cerebellar purkinje cells. *Neuron*, 12:1331–1343. [63](#)
- [3] Bergles DE, D. J. and CE, J. (1997). Glutamate transporter currents in bergmann glial cells follow the time course of extrasynaptic glutamate. *Proc Natl Acad Sci*, 94:14821–14825. [63](#), [69](#)
- [4] Boyer, D. (2013). *Fronteras de la Física en el Siglo XXI. Procesos difusivos: de moléculas a animales*. UNAM. [9](#), [13](#)
- [5] Bruce A. Chabner, T. J. L. and Longo, D. L. (2009). *Manual de oncología*. Mc Graw Hill. [29](#), [30](#)
- [6] Campos, M. G. (2006). Epilepsia: de la trepanación a la cirugía actual en latinoamérica. *Chil. Hist. Med.*, 16:886–894. [3](#)
- [7] Clements JD, e. a. (1992). The time course of glutamate in the synaptic cleft. *Science*, 258:1498–1501. [63](#), [69](#)
- [8] Costanzo, L. S. (2014). *Fisiología quinta edición*. Elsevier. [xi](#), [24](#), [26](#), [28](#)
- [9] E. Castillo-Montiel, J. C. Chimal-Eguía, e. a. (2015). Enhancing dendritic cell immunotherapy for melanoma using a simple mathematical model. 12(1):12–12. [4](#)
- [10] Emmanouil Magiorkinis, Aristidis Diamantis, e. a. (2014). Highlights in the history of epilepsy: The last 200 years. *Epilepsy Research and Treatment*, 2014:1–13. [3](#)
- [11] Fitzhugh, R. (1955). El axón gigante de calamar. *Mathematical Biophysics*, 17:257–278. [39](#), [43](#)

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [12] F.J. Carod-Artal, C. V.-C. (2004). Paleopatología neurológica en las culturas precolombinas de la costa y el altiplano andino (ii). historia de las trepanaciones craneales. *NEUROL*, 38:886–894. [3](#)
- [13] Ganong, W. F. (2000000). *Fisiología médica 18a Edición*. El manual moderno. [24](#)
- [14] Gilat, A. (2006). *MATLAB: Una introducción con ejemplos prácticos*. Reverte. [45](#)
- [15] H. Keffer Hartline, C. H. G. (1932). Nerve impulses from single receptors in the eye. *Journal of Cellular Physiology*, 1:277–295. [22](#)
- [16] Hart, Y. M. (1000). Epidemiology, natural history and classification of epilepsy. *INVESTIGAR*, 1000:471–476. [6](#)
- [17] Hindmarsh, J. L. and Rose, R. M. (1982). A model of the nerve impulse using two first-order differential equations. *Nature*, 296:162–164. [XII](#), [XII](#), [XII](#), [XII](#), [XII](#), [XII](#), [XII](#), [XII](#), [7](#), [22](#), [39](#), [40](#), [41](#), [42](#), [43](#), [44](#), [45](#), [46](#), [47](#), [48](#), [73](#), [74](#), [76](#)
- [18] Huxley, A. L. H. . A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol*, 117:500–544. [5](#), [30](#), [32](#), [39](#)
- [19] Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE transactions on neural networks*, 14:1559–1572. [38](#), [39](#)
- [20] Juvenal Gutierrez Moctezuma, M. G. C. (2009). Historia de la medicina. organización médica mexicana y sus tratamientos, con énfasis en la epilepsia. *Revista mexicana de neurociencia*, 10:294–300. [2](#)
- [21] Kotsias, B. A. (2004). El axón gigante de calamar. *Medicina (Buenos Aires)*, 64:273–276. [31](#)
- [22] Mario Martínez Molina, Marco A. Moreno-Armendáriz, J. C. S. T. M. (2013). On the spatial dynamics and oscillatory behavior of a predator-prey model based on cellular automata and local particle swarm optimization. *Journal of Theoretical Biology*, 336 (2013):173–184. [XI](#), [15](#)
- [23] Martínez, G. J. (2006). <http://2006.igem.org/wiki/images/1/1b/IntoCA.pdf>. [18](#)
- [24] MatWorks (2000). <https://www.mathworks.com/help/index.html>. [45](#)
- [25] Mitchel, M. (2009). *Complexity A Guided Tour*. Oxford University Press. [1](#)
- [26] Myrre van Spronsen, C. C. H. (2010). Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease current. *Neurology and Neuroscience Reports*, 10(4):207–214. [3](#)
- [27] of Liberal Arts, C. (2000). <https://askabiologist.asu.edu/parts-nervous-system>. [XI](#), [23](#)

- 
- [28] Omar, S. R. (2013). *Modelación y simulación matemática del crecimiento de gliomas*. Centro de Investigación en Computación, laboratorio de simulación y modelado. 49, 74
- [29] Pfaffmann, C. (1955). Gustatory nerve impulses in rat, cat and rabbit. *Journal of Neurophysiology*, 18:429–440. 22
- [30] Radwa A.B. Badawy, Anthony S. Harvey, R. A. M. (2009a). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16:355–365. 3
- [31] Radwa A.B. Badawy, Anthony S. Harvey, R. A. M. (2009b). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 2. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16:485–500. 3
- [32] Robert M. Berne, M. N. L. (2009). *Fisiología 6a Edición*. Elsevier. XI, XI, XI, XI, XI, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 71
- [33] Roxana A. Stefanescu, R.G. Shivakeshavan, S. S. T. (2012). Computational models of epilepsy. *Seizure*, 21:748–759. 4
- [34] Saeb, T. and Hövel, P. (2013). *Dynamical systems in neuroscience*. Institut für Theoretische Physik, Technische Universität Berlin. XII, XII, XII, XII, 32, 35, 36, 37, 38
- [35] Savtchenko, L. P. and Rusakov, D. A. (2006). The optimal height of the synaptic cleft. *PNAS*, 104:1823–1828. XIII, XIII, 8, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 75, 77
- [36] Sherri, T. and Joanne, N. (2010). <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0000037> 3
- [37] Sofía Xaviera García, Enrique Gijón, B. P. (2002). *Fisiología médica*. Inter sistemas. 3, 23, 24, 25, 27
- [38] Stanley Finger, Dahlia W. Zaidel, F. B. and Bogousslavsky, J. (2003). *The Fine Arts, Neurology, and Neuroscience: Neuro-Historical Dimensions*. Elsevier. 2
- [39] Strogatz, S. H. (1994). *Nonlinear Dynamics And Chaos: With Applications To Physics, Biology, Chemistry, And Engineering (Studies in Nonlinearity) 1st edition*. Addison–Wesley. 5
- [40] Swanson KR, Bridge C., e. a. (2003). Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *J. Neurol. Sci*, 216:1–10. 50, 52, 74
- [41] Tempesti, G. (1998). *A self-repairing multiplexer-based FPGA inspired by biological processes, PhD thesis*. Ecole Polytechnique Federale de Lausanne. XI, 16
-

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [42] Wahl LM, P. C. and KJ, S. (1996). Monte carlo simulation of fast excitatory synaptic transmission at a hippocampal synapse. *J Neurophysiol*, 75:597–608. [63](#)
- [43] Weisstein and W., E. (2006). <http://mathworld.wolfram.com/CellularAutomaton.html>. [XI, 18](#)