

# Modelización y simulación: Ejemplos en Biología

Ana Carpio, Universidad Complutense de Madrid

Diciembre, 2015

## 1 Contenido

- Propagación de impulsos biológicos
  - Impulsos en nervios con mielina
  - Contracción de fibras musculares
- Comportamiento de proteínas modulares
  - Plegamiento y desplegamiento
  - Curvas fuerza-extensión
- Crecimiento de biopelículas
  - Biopelículas en canales
  - Biopelículas en superficies
- Tomografía de impedancia eléctrica

Referencias

## 2 Propagación de impulsos biológicos

Entender los fenómenos de propagación de ondas en medios excitables discretos es una tarea compleja debido a la necesidad de abordar estructuras espaciales discretas. Consideramos aquí dos ejemplos paradigmáticos: la propagación de impulsos nerviosos a lo largo de nervios con mielina y la contracción de fibras musculares [1, 2, 3, 4, 7].

### 2.1 Nervios mielínicos

Las fibras mielínicas, como los nervios motores de los vertebrados, están recubiertas casi en su totalidad por una capa gruesa y aislante de mielina. Sólo una fracción de la membrana queda expuesta, una secuencia de pequeños nodos activos, llamados nodos de Ranvier, separados por zonas recubiertas de mielina.

El axon mielínico de los nervios motores puede ser muy largo, y contener cientos, o miles, de nodos. El impulso nervioso salta de un nervio al siguiente, dando lugar a una propagación 'a saltos' del impulso nervioso. Este tipo de propagación conlleva dos características importantes. Una de ellas es la posibilidad de incrementar la velocidad del impulso nervioso al tiempo que se disminuye el diámetro de la fibra nerviosa. La otra son los fallos de propagación que ocurren cuando el recubrimiento de mielina se daña, lo que causa esclerosis múltiple.

### 2.1.1 Ecuaciones de Hodgkin-Huxley para nervios mielínicos

Un axon mielínico es una secuencia de nodos de Ranvier separada por zonas recubiertas de mielina. La mielina se considera un aislante perfecto. Podemos representar el axon mielínico mediante un circuito equivalente donde  $C$  and  $R$  representan la capacitancia y la resistencia. Denotamos por  $V_k$ ,  $I_k$  y  $I_{ion}(k)$  el potencial de la membrana y la corriente iónica en el nodo  $k$ -ésimo. Aplicando las leyes de Kirchoff al circuito tenemos

$$V_{k-1} - V_k = RI_k, \quad I_k - I_{k+1} = C \frac{dV_k}{dt} + I_{ion}(k)$$

Adoptamos en cada nodo la expresión propuesta por Hodgkin-Huxley para la corriente de iones  $I_{ion}(V_k, M_k, N_k, H_k)$ , una cúbica asimétrica en función de  $V_k$  que varía con los valores de las variables adicionales  $M_k, N_k, H_k$ . Obtenemos así el modelo de Hodgkin-Huxley discreto para nervios mielínicos

$$\begin{aligned} C \frac{dV_k}{dt} + I_{ion}(V_k, M_k, N_k, H_k) &= \\ \bar{D}(V_{k+1} - 2V_k + V_{k-1}), & \\ \frac{dM_k}{dt} &= \bar{\lambda}_M \bar{\Lambda}_M(V_k)(M_\infty(V_k) - M_k), \\ \frac{dN_k}{dt} &= \bar{\lambda}_N \bar{\Lambda}_N(V_k)(N_\infty(V_k) - N_k), \\ \frac{dH_k}{dt} &= \bar{\lambda}_H \bar{\Lambda}_H(V_k)(H_\infty(V_k) - H_k), \end{aligned}$$

donde el índice  $k$  denota el nodo  $k$ -th del axon. La variable  $V_k$  denota la desviación del potencial de la membrana respecto al equilibrio, mientras que  $N_k$  es la activación de potasio,  $M_k$  la activación de sodio y  $H_k$  la desactivación de sodio. La corriente de iones viene dada por:

$$\begin{aligned} I_{ion}(V, M, N, H) &= \bar{g}_{Na} M^3 H (V - \bar{V}_{Na,R}) \\ &+ \bar{g}_L (V - \bar{V}_{L,R}) + \bar{g}_K N^4 (V - \bar{V}_{K,R}). \end{aligned}$$

La fracción de canales  $K^+$  abiertos se calcula como  $N_k^4$ . La fracción de canales  $Na^+$  abiertos se calcula como  $M_k^3 H_k$ . Los parámetros tienen la interpretación siguiente.  $\bar{g}_{Na}$  y  $\bar{g}_K$  son las conductancias máximas para las vías de  $Na^+$  y  $K^+$ , respectivamente.  $\bar{g}_L$  es una conductancia de pérdida. Los potenciales de equilibrio correspondientes son  $\bar{V}_{Na}$ ,  $\bar{V}_K$  y  $\bar{V}_L$ , respectivamente. Definimos,  $\bar{V}_{Na,R} = \bar{V}_{Na} - \bar{V}_R$ ,  $\bar{V}_{K,R} = \bar{V}_K - \bar{V}_R$  y  $\bar{V}_{L,R} = \bar{V}_L - \bar{V}_R$ , donde  $\bar{V}_R$  es el potencial de reposo. El coeficiente  $\bar{D} = \frac{1}{L(r_i + r_e)} = \frac{1}{R}$ , siendo  $L$  la longitud de la capa de mielina entre nodos y  $r_i, r_e$  la resistencia por unidad de longitud de los medios intracelular y extracelular.

Este modelo es adecuado para los largos axones de los nervios periféricos de los vertebrados. Simulaciones numéricas del mismo [3] reproducen la propagación de impulsos nerviosos, que pueden ser además reconstruidos a trozos de forma asintótica para estudiar la influencia de los parámetros. La propagación del impulso nervioso falla cuando el frente delantero se ancla [1], lo que ocurre cuando las capas de mielina se deterioran o en presencia de drogas [3].

### 2.1.2 Ecuaciones de FitzHugh-Hodgkin-Huxley

Se puede introducir más detalles biológicos en el modelo anterior añadiendo una ecuación para la dinámica del potencial de la membrana  $V(x, t)$  a través de la mielina internodal

$$c \frac{\partial V}{\partial T} = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{V}{r}, \quad x \in (x_k, x_{k+1}), t > 0$$

$$V(x_k, t) = V_k(t), \quad V(x_{k+1}, t) = V_{k+1}(t)$$

acoplada al sistema para  $M_k, N_k, H_k$  y

$$C \frac{dV_k}{dT} + I_{ion}(V_k, M_k, N_k, H_k) = I_k(t)$$

$$I_k(t) = \frac{1}{r_i + r_e} \left[ \frac{\partial V}{\partial x}(x_k^+, t) - \frac{\partial V}{\partial x}(x_k^-, t) \right].$$

De esta forma, las fibras mielínicas se pueden describir mediante una ecuación de difusión lineal periódicamente activada por los nodos. Este modelo proporciona buenas aproximaciones cuantitativas a la velocidad de conducción de animales como los sapos, por ejemplo. Se puede simular la sensibilidad respecto a distintos parámetros (diámetro, área nodal, ...), obteniendo resultados en concordancia con experimentos [7]. Se recupera el modelo discreto de Hodgkin-Huxley al asumir que las corrientes axiales a lo largo de la envoltura de mielina  $\frac{\partial V}{\partial x}(x, t)$  son constantes en los internodos. Entonces,  $\frac{\partial V}{\partial x}(x, t) = \frac{V_{k+1}(t) - V_k(t)}{L}$  en  $[x_k, x_{k+1}]$  con  $L = x_{k+1} - x_k$ . Por tanto,  $I_k(t) = \frac{1}{L(r_i + r_e)} (V_{k+1} - V_k + V_{k-1})$ . Esta aproximación es razonable en vista de las soluciones numéricas construidas en [7].

### 2.1.3 Ecuaciones de FitzHugh-Nagumo

El modelo de Fitz Hugh-Nagumo (FHN) discreto es una simplificación del modelo de Hodgkin-Huxley que es útil para comprender las claves matemáticas de la propagación de impulsos nerviosos y sus fallos [1, 2]:

$$\frac{du_k}{dt} = d(u_{k+1} - 2u_k + u_{k-1}) + f(u_k) - v_k,$$

$$\frac{dv_k}{dt} = \epsilon(u_k - Bv_k),$$

$k = 0, \pm 1, \dots$ . En este modelo,  $u_k$  y  $v_k$  son el potencial de excitación de la membrana y una variable de recuperación (que actúa como una corriente saliente de

iones) en el node  $k$ -ésimo. El término fuente es una función cúbica que representa la corriente de iones. El término difusivo es proporcional a la diferencia de corrientes internodales en un nodo determinado. La constante  $B$  se selecciona de modo que los términos fuente en el sistema FHN son  $O(1)$  para  $u_k$  y  $v_k$ , que la única solución estacionaria constante es  $u_k = 0 = v_k$ , de modo que el sistema tiene dinámica excitable. La constante  $\epsilon > 0$  es el cociente entre las escalas de tiempo características de ambas variables. Suponemos que  $\epsilon \ll 1$  para que sean distintas, es decir, excitación rápida y recuperación lenta.

## 2.2 Contracción de fibras musculares

Modelos similares describen la contracción y recuperación de fibras musculares. Por ejemplo, el modelo tipo Morris-Lecar

$$\begin{aligned}\frac{dv_k}{dt} &= D(v_{k+1} - 2v_k + v_{k-1}) + f(v_k, w_k) - 2I, \\ \frac{dw_k}{dt} &= \lambda \cosh\left(\frac{v_k - V_3}{2V_4}\right) \left[1 + \tanh\left(\frac{v_k - V_3}{V_4}\right) - 2w_k\right],\end{aligned}$$

con

$$f(v, w) = 2w(v - V_K) + 2g_L(v - V_L) + g_{Ca} \left[1 + \tanh\left(\frac{v - V_1}{V_2}\right)\right] (v - 1).$$

donde  $v_k$  es la desviación del potencial de la membrana respecto a un potencial de referencia y  $w_k$  es la fracción de canales  $K^+$  abiertos. La escala de tiempo es  $\frac{\bar{g}_K}{2C_m}$ , donde  $\bar{g}_K$  es la conductancia de iones  $K^+$  y  $C_m$  la capacitancia de la membrana.

Este sistema es una versión simplificada del modelo de Morris-Lecar completo, que involucra una variable rápida adicional. Exhibe una dinámica rica, que varía según la estabilidad de sus soluciones constantes. Sule haber dos posibilidades. Si existe una única solución constante y es estable, el sistema genera dinámicas excitables con impulsos o trenes de impulsos que se propagan. Si la solución constante es inestable, el sistema exhibe un comportamiento oscilatorio y puede dar lugar a fenómenos de sincronización [4].

## 3 Comportamiento de proteínas modulares

La elasticidad de tejidos en organismos vivos resulta de la extensión y contracción de proteínas ensambladas en estructuras rígidas, que se mueven en respuesta a fuerzas aplicadas. Las proteínas modulares, tales como la titina, que desempeña un papel importante en la contracción muscular, la ubiquitina u otras proteínas relevantes, están formadas por módulos individuales repetidos unidos por péptidos. Una versión sencilla de la elasticidad de tejidos tiene lugar en los experimentos con moléculas individuales, como los experimentos con Microscopía de Fuerza Atómica (AFM), en los cuales una biomolécula se sujeta entre dos plataformas rígidas cuyo movimiento se controla. Los experimentos a fuerza fija o longitud fija proporcionan información sobre la estructura

de la proteína, y se pueden interpretar mediante modelos matemáticos sencillos [9, 12, 13, 15].

En experimentos reales, la punta del voladizo del microscopio puede sujetar la proteína desde cualquier punto. Por tanto, el número  $N$  de monómeros de la proteína expuestos a la fuerza puede variar de uno a todos. Sean  $x_j$ ,  $j = 1, \dots, N$  las posiciones de los monómeros. Las extensiones relativas de los monómeros son  $u_j = x_{j+1} - x_j$ ,  $j = 1, \dots, N$ . Fuerzas externas  $\pm F$  aplicadas a los extremos de la cadena de monómeros crean un potencial  $-F \sum_{j=0}^N u_j = Fx_0 - Fx_{N+1}$  y una fuerza efectiva externa igual  $F$  en cada extensión  $u_j$ . La energía libre del monómero  $j$  es  $V(u_j; \delta_j)$ , siendo  $V(u; \delta)$  un potencial de doble pozo, cuyos mínimos corresponden al estado completamente plegado (entálpico) o desplegado (entrópico). El parámetro  $\delta$  varía de monómero a monómero. Los monómeros se conectan al vecino siguiente mediante muelles armónicos (los enlaces) y pueden experimentar movimiento Browniano en el líquido en el que están inmersos. Asumimos que los efectos de inercia se pueden despreciar y, por tanto, que su dinámica es sobreamortiguada. El modelo resultante es [15]:

$$\begin{aligned} \gamma_j \dot{u}_j &= F - V'(u_j; \delta_j) - k_{j+1}(u_j - u_{j+1}) - k_j(u_j - u_{j-1}) + \sqrt{2k_B T \gamma_j} \xi_j(t), \\ \langle \xi_j(t) \rangle &= 0, \quad \langle \xi_j(t) \xi_l(t') \rangle = \delta_{jl} \delta(t - t'), \quad j = 1, \dots, N. \end{aligned}$$

Denotamos  $V'(u; \delta) = dV(u; \delta)/du$ ,  $k_j = k$  para  $j = 1, \dots, N + 1$ . Como explicamos anteriormente, la fuerza  $F$  generada por el microscopio afecta igualmente el potencial efectivo de todos los monómeros situados entre la punta del microscopio y la plataforma de sujeción. Hay dos posibles marcos experimentales: (i) la fuerza  $F$  se mantiene constante (experimentos a fuerza fija) y (ii) la longitud total de la cadena se controla y mantiene constante o se aumenta a una tasa uniforme (experimentos de fuerza-extensión). En este segundo caso,  $F(t)$  es una nueva incógnita que ha de ser calculada. Las condiciones de contorno para la cadena son

$$u_0 = 0, \quad u_N = 0.$$

Suponemos que los monómeros situados en  $x_1$  y  $x_N$  están rígidamente pegados a la plataforma de modo que  $u_0 = u_N = 0$ . En el caso (ii) necesitamos añadir como restricción que la longitud total de la cadena de monómeros,  $L$ , se mantiene constante, lo que nos lleva a añadir la ecuación siguiente

$$\sum_{j=1}^N u_j = x_{N+1} - x_0 = L.$$

En experimentos de fuerza-extensión  $L = \mu t + \nu$ , con  $\mu$  positivo.

### 3.1 Plegamiento y despleamiento

En un experimento a fuerza fija típico, la fuerza se incrementa de entrada, se mantienen a un valor alto hasta que todos los elementos se despliegan y entonces se baja de forma abrupta a un valor pequeño. Inmediatamente después

del aumento de fuerza, se sigue un despliegamiento abrupto o escalonado de la poliproteína. Por otra parte, después de que la fuerza disminuye, el repliegamiento de módulos de proteína individuales y para homopoliproteínas, el plegamiento no muestra trazas de plegamiento secuencial para la poliproteína.

Consideramos que muelles infinitamente rígidos conectan la proteína con el voladizo del microscopio y la plataforma, es decir,  $u_0 = u_1$ ,  $u_{N+1} = u_N$ . A fuerza externa nula y temperatura  $T$ , usamos el potencial efectivo:

$$V(u) = U_0 \left[ \left( 1 - e^{-2b(u-R_c)/R_c} \right)^2 - 1 \right] + \frac{k_B T L_c}{4P} \left( \frac{1}{1 - \frac{u}{L_c}} - 1 - \frac{u}{L_c} + \frac{2u^2}{L_c^2} \right).$$

Se trata de una cúbica, con tres ceros, dos de los cuales son estables. Dada  $F$ , el menor  $u^{(1)}(F)$  y el mayor  $u^{(3)}(F)$  de los ceros representan los estados estables plegado y desplegado para cada módulo. Los fenómenos de plegamiento y despliegamiento se pueden explicar cualitativamente y cuantitativamente en términos de anclaje y desanclaje de frentes en este sistema [13].

### 3.2 Curvas de fuerza-extensión

A medida que se tira de la poliproteína, uno o más módulos se despliegan cuando se alcanza una fuerza crítica que mide su estabilidad mecánica. Conviene señalar que el despliegamiento de un dominio es un fenómeno estocástico que ocurre en cierto rango de fuerzas. Estos experimentos a longitud controlada proporcionan curvas fuerza-extensión en forma de dientes de sierra. Curvas similares se obtienen estirando ácidos nucleicos (DNA) u otras biomoléculas. Cuando se barre la curva fuerza-extensión a una tasa finita, se observan saltos estocásticos entre estados plegados y desplegado, y la fuerza de despliegamiento crece con la tasa de extensión.

Al estudiar las soluciones estacionarias de modelos del tipo anteriormente propuesto [12], tenemos una restricción global en la formulación de minimización que representa los valores de equilibrio de las extensiones. Observamos que la curva de fuerza-extensión tiene como resultado ramas múltiples en ciertos rangos de fuerzas. La estabilidad de estas ramas está gobernada por la energía libre. Hay una serie de transiciones de fase en ciertos valores de la longitud total, en las cuales la energía libre es continua pero su primera derivada, la fuerza, tiene un salto finito. Esto nos lleva a observar dientes de sierra. Este comportamiento al observado en proteínas y otros sistemas complejos. El efecto del ruido y de la presencia de monómeros asimétricos se analiza en [15].

Un modelo sencillo dado por un oscilador acoplado a spins de Ising con dinámica de Glauber [8] en contacto con un baño térmico puede explicar cualitativamente algunas características de las curvas fuerza-extensión medidas en experimentos con biomoléculas [9]. Las curvas fuerza-extensión para el DNA corresponden a diferentes tasas de barrido de las curvas de la transición de

primera fase del sistema spin-oscilador con la fuerza como parámetro de control. Sin embargo, este modelo es demasiado sencillo para explicar las curvas en dientes de sierra observadas en experimentos de longitud controlada.

## 4 Crecimiento de biopelículas

Las biopelículas bacterianas son agregados de bacterias envueltos en una matriz polimérica segregada por ellas mismas que se adhieren a las superficies húmedas. La envoltura polimérica hace que sean muy difíciles de eliminar. En los hospitales, constituyen una de las principales causas de infecciones hospitalarias. En el ámbito industrial, producen cuantiosos daños en estructuras metálicas, plásticas, conductos, y material alimentario. Desde otro punto de vista, constituyen agregados celulares elementales que crecen y desarrollan patrones, con lo que nos proporcionan un entorno sencillo en el que testar modelos de desarrollo de ‘tejidos’.

Cuando crecen en flujos, las biopelículas se adaptan a la corriente. Modelos híbridos que combinan descripciones de la actividad celular mediante autómatas celulares y descripciones continuas de campos macroscópicos para concentraciones químicas y flujos reproducen una rica variedad de parámetros [11]. Mientras las biopelículas en flujos forman a menudo filamentos, las biopelículas que se expanden en interfaces aga/aire forman arrugas. Modelos híbridos que incorporan ecuaciones para los campos elásticos permiten reproducir el proceso de formación de tales estructuras arrugadas [14].

### 4.1 Biopelículas en canales

Los modelos de barras discretos nos permiten también reproducir la dinámica de filamentos de biofilm en otras geometrías, flujos de esquina, por ejemplo. Para describir la dinámica de capas de biopelícula que cubren paredes de canales son más adecuados los modelos híbridos que acoplan descripciones continuas de flujos y concentraciones químicas con autómatas celulares que representan la actividad celular [11].

Los modelos de autómatas celulares proporcionan una estrategia simple para transferir información entre niveles microscópicos y macroscópicos. La biopelícula tridimensional se divide en una malla de celdas cúbicas, donde cada cubo representa una célula. Para cada una, hemos de decidir si se divide, si está muerta o inactiva, si se mueve o se desprende. Cuando se divide, se crea una nueva célula que desplaza a las demás en la dirección de mínima resistencia mecánica. Estas decisiones se toman en función de probabilidades calculadas en términos de concentraciones químicas y campos fluidos relevantes. Esta estrategia nos permite usar la misma malla cúbica para discretizar las ecuaciones continuas que gobiernan esos campos.

El fluido que rodea a la biopelícula se mueve según las ecuaciones de Navier-

Stokes incompresibles

$$\begin{aligned}\rho \mathbf{u}_t - \mu \Delta \mathbf{u} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} + \nabla p &= 0, & \mathbf{x} \in \Omega_f, t > 0 \\ \operatorname{div} \mathbf{u} &= 0, & \mathbf{x} \in \Omega_f, t > 0\end{aligned}$$

donde  $\mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$  es la velocidad y  $p(\mathbf{x}, t)$  la presión.  $\rho$  y  $\mu$  representan la densidad y viscosidad del fluido. La velocidad satisface una condición de contorno de Dirichlet en las paredes del canal y el biofilm, se adhiere a ellas con su misma velocidad.

Las celdas de biofilm  $\mathcal{C}$  situadas en la superficie del mismo se desprenden debido a las fuerzas de cizalla ejercidas por el fluido con probabilidad

$$P_e(\mathcal{C}) = \frac{1}{1 + \frac{\gamma}{\tau(\mathcal{C})}} = \frac{\tau(\mathcal{C})}{\tau(\mathcal{C}) + \gamma}.$$

$\gamma$  representa la cohesión de la biopelícula.  $\tau(\mathcal{C})$  mide la fuerza de cizalla que experimenta  $\mathcal{C}$ . La probabilidad de que la celda se desplace en la dirección  $x$  viene dada por

$$P_x(\mathcal{C}) = \frac{1}{1 + \frac{\gamma}{|F_x(\mathcal{C})|}} = \frac{|F_x(\mathcal{C})|}{|F_x(\mathcal{C})| + \gamma},$$

donde  $F_x$  es la fuerza que ejerce el flujo en la dirección  $x$  (sobre paredes ortogonales a la dirección  $x$  direction) pesada con un factor que representa la protección de las celdas vecinas. Expresiones similares se usan en las direcciones  $y$  y  $z$ .

Las concentraciones de nutrientes y oxígeno dentro de la región que contiene la biopelícula y la capa límite con el fluido vienen dadas por

$$\begin{aligned}-D_s \Delta^2 c_s &= k_2 \frac{c_s}{c_s + K_s} \frac{c_o}{c_o + K_o}, \\ -D_o \Delta^2 c_o &= \omega k_2 \frac{c_s}{c_s + K_s} \frac{c_o}{c_o + K_o},\end{aligned}$$

con condiciones de contorno nulas en la superficie del canal. Una de ellas actúa como concentración limitante  $c_l$ , es decir, la concentración que determina el crecimiento de la biopelícula. Las celdas se dividen con probabilidad

$$P_d(\mathcal{C}) = \frac{c_l(\mathcal{C})}{c_l(\mathcal{C}) + K_l},$$

donde  $c_l$  denota la concentración limitante y  $K_l$  el coeficiente de saturación en la ley de Monod. Siempre que hay celdas vecinas vacías, la célula hija se ubica en cualquiera de ellas con igual probabilidad. En otro caso, la nueva célula desplaza las células situadas en la dirección de mínima resistencia mecánica [11].

Este tipo de modelos híbridos nos permite reproducir una gran variedad de patrones observados, tales como ondas, montículos, ‘dedos’ que se mueven con la corriente, así como la erosión y el desprendimiento de fragmentos, en canales con geometrías y rugosidad variadas [11].

## 4.2 Biopelículas en superficies

Podemos reproducir la formación de arrugas que se ramifican en biopelículas en expansión sobre una superficie gracias a ecuaciones de Föppl-Von Karman para la interfaz entre la biopelícula y el medio sobre el que crece (típicamente agar)

$$\begin{aligned}\frac{\partial \xi}{\partial t} &= \frac{1-2\nu_v}{2(1-\nu_v)} \frac{h_v}{\eta_v} \left[ D(-\Delta^2 \xi + \Delta C_M) + h \frac{\partial}{\partial x_\beta} \left( \sigma_{\alpha,\beta}(\mathbf{u}) \frac{\partial \xi}{\partial x_\alpha} \right) \right] - \frac{\mu_v}{\eta_v} \xi, \\ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} &= \frac{h_v h}{\eta_v} \nabla \cdot \sigma(\mathbf{u}) - \frac{\mu_v}{\eta_v} \mathbf{u},\end{aligned}$$

donde  $h_v$  es el grosor del sustrato viscoelástico (agar) y  $\mu_v$ ,  $\nu_v$ ,  $\eta_v$  su módulo gomoso, el de Poisson y la viscosidad, respectivamente. El módulo de curvatura es  $D = \frac{Eh^3}{12(1-\nu^2)}$ , donde  $E$  y  $\nu$  representan los módulos de Young y de Poisson de la biopelícula, mientras que  $h$  es el grosor del biofilm.  $\xi$  representa los desplazamientos fuera del plano y  $\mathbf{u}$  los desplazamientos en el plano.  $\alpha$  y  $\beta$  representan a  $x, y$  y se usa la convención de suma con índices repetidos. Las tensiones  $\sigma$  y los esfuerzos  $\varepsilon$  se definen en términos de desplazamientos en el plano  $\mathbf{u} = (u_x, u_y)$ :

$$\begin{aligned}\varepsilon_{\alpha,\beta} &= \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_\alpha}{\partial x_\beta} + \frac{\partial u_\beta}{\partial x_\alpha} + \frac{\partial \xi}{\partial x_\alpha} \frac{\partial \xi}{\partial x_\beta} \right) + \varepsilon_{\alpha,\beta}^0, \\ \sigma_{xx} &= \frac{E}{1-\nu^2} (\varepsilon_{xx} + \nu \varepsilon_{yy}), \quad \sigma_{xy} = \frac{E}{1+\nu} \varepsilon_{xy}, \quad \sigma_{yy} = \frac{E}{1-\nu^2} (\varepsilon_{yy} + \nu \varepsilon_{xx}).\end{aligned}$$

Los esfuerzos residuales  $\varepsilon_{\alpha,\beta}^0$  se expresan en términos del tensor de crecimiento de la biopelícula como

$$\varepsilon_{\alpha,\beta}^0 = -\frac{1}{2} (g_{\alpha\beta} + g_{\beta\alpha} + g_{z\alpha} g_{z\beta}),$$

y se calculan a partir de la actividad celular.

Usando una dinámica de autómatas celulares para representar la actividad celular, podemos calcular los tensores de crecimiento debidos a la división y muerte celular, y a los procesos de absorción de agua, y estimar las tensiones residuales. Mediante medias sobre realizaciones del proceso estocástico de autómatas celulares, las tensiones promedio resultantes reproducen variaciones en sus estructura espacial que reflejan la actividad celular local. Filtrando los campos resultantes mediante técnicas de procesamiento de imágenes obtenemos aproximaciones regulares con una estructura espacial clara, promediando sólo unas pocas realizaciones. Estos campos filtrados son suficientemente regulares para introducirlos en las ecuaciones de Von Karman sin causar inestabilidades numéricas y nos permiten simular comportamientos que se asemejan a los patrones observados en experimentos [14].

## 5 Tomografía de impedancia eléctrica

En muchas situaciones necesitamos extraer información sobre la estructura interna de un medio a partir de observaciones externas indirectas. Se han desarrollado numerosas herramientas para distintos fines: resonancia magnética, tomografía, ultrasonidos, . . . Todas ellas se basan en emitir algún tipo de onda que interacciona con el medio en estudio y a continuación se mide el resultado en una red de receptores. Conociendo los datos medidos en los receptores y las ondas emitidas, se trata de reconstruir la geometría interna y/o las propiedades materiales del medio.

La tomografía de impedancia eléctrica produce imágenes de las propiedades electromagnéticas de un medio aplicando corrientes eléctricas a la superficie exterior y midiendo el voltaje en ella. Su rango de aplicaciones es amplio, porque tejidos diferentes tienen distintas propiedades electromagnéticas. Por ejemplo, podemos pensar en diagnosticar problemas pulmonares (embolias, coágulos, acumulación de fluidos) o flujo sanguíneo (sangrado interno, funcionamiento del corazón), explorar la presencia de cáncer de mama, determinar las fronteras entre células vivas y muertas, detectar cambios de temperatura en situaciones de hipertermia, . . .

En términos matemáticos, deseamos reconstruir la admitividad  $\gamma$  dentro de  $\Omega$  a partir de medidas en su superficie. Asumiendo que  $\Omega$  contiene una colección de inclusiones  $\Omega_{i,j}$ , la admitividad  $\gamma$  es una función definida a trozos en  $\Omega$  con discontinuidades en las paredes de las inclusiones. Sea  $\Omega_i = \cup_{j=1}^d \Omega_{i,j}$  donde  $\Omega_{i,j}$  son dominios abiertos y conexos que satisfacen  $\overline{\Omega}_{i,l} \cap \overline{\Omega}_{i,j} = \emptyset$  para  $l \neq j$ . La admitividad de la matriz  $\Omega_e = \Omega \setminus \overline{\Omega}_i$  es  $\gamma_e$ . Definimos  $\gamma_i$  en  $\Omega_i$  mediante  $\gamma_i = \gamma_{i,j}$  en  $\Omega_{i,j}$ . Para simplificar, asumimos que  $\gamma_e$  es conocido. Para reconstruir las inclusiones a partir de los datos medidos, consideramos el problema de optimización [10]

$$J(\Omega_i, \gamma_i) = \frac{1}{2} \int_{\partial\Omega} |u - V_{meas}|^2 dl$$

donde  $u$  es solución de

$$\begin{cases} \nabla \cdot \gamma_e \nabla u = 0 & \text{en } \Omega_e, & \nabla \cdot \gamma_i \nabla u = 0 & \text{en } \Omega_i, \\ u^- - u^+ = 0 & \text{en } \partial\Omega_i, & \gamma_i \partial_{\mathbf{n}} u^- - \gamma_e \partial_{\mathbf{n}} u^+ = 0 & \text{en } \partial\Omega_i, \\ \gamma_e \partial_{\mathbf{n}} u = j & \text{on } \partial\Omega. \end{cases}$$

El vector normal unitario  $\mathbf{n}$  apunta hacia el exterior de  $\Omega_e$  pero el interior de  $\Omega_i$ . Denotamos los valores límite de  $u$  en  $\partial\Omega_i$  desde dentro y fuera de  $\Omega_i$  como  $u^-$  y  $u^+$ , respectivamente. Los métodos de derivadas topológicas nos permiten aproximar las soluciones de este problema inverso. respectively. En lugar de señales electromagnéticas, otros métodos monitorizan la temperatura para localizar tejidos enfermos. Se pueden emplear técnicas topológicas para resolverlos empleando ondas térmicas gobernadas por ecuaciones del calor [5, 6].

## Referencias

- [1] A Carpio, LL Bonilla, Depinning transitions in discrete reaction-diffusion equations, *SIAM Journal on Applied Mathematics* 63 (3), 1056-1082, 2003
- [2] A Carpio, LL Bonilla, Pulse propagation in discrete systems of coupled excitable cells, *SIAM Journal on Applied Mathematics* 63 (2), 619-635, 2003
- [3] A Carpio, Asymptotic construction of pulses in the discrete Hodgkin-Huxley model for myelinated nerves, *Physical Review E* 72 (1), 011905, 2005
- [4] A Carpio, Wave trains, self-oscillations and synchronization in discrete media, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 207 (1-2), 117-136, 2005
- [5] A Carpio, ML Rapún, Domain reconstruction using photothermal techniques, *Journal of Computational Physics* 227 (17), 8083-8106, 2008
- [6] A Carpio, BT Johansson, ML Rapún, Determining planar multiple sound-soft obstacles from scattered acoustic fields, *Journal of Mathematical Imaging and Vision* 36 (2), 185-199, 2010
- [7] A Carpio, I Peral, Propagation failure along myelinated nerves, *Journal of nonlinear science* 21 (4), 499-520, 2011
- [8] LL Bonilla, A Carpio, A Prados, RR Rosales, Ripples in a string coupled to Glauber spins, *Physical Review E* 85 (3), 031125, 2012
- [9] A Prados, A Carpio, LL Bonilla, Spin-oscillator model for the unzipping of biomolecules by mechanical force, *Physical Review E* 86 (2), 021919, 2012
- [10] A Carpio, ML Rapún, Hybrid topological derivative and gradient-based methods for electrical impedance tomography, *Inverse Problems* 28 (9), 095010, 2012
- [11] D Rodriguez, B Einarsson, A Carpio, Biofilm growth on rugose surfaces, *Physical Review E* 86 (6), 061914, 2012
- [12] A Prados, A Carpio, LL Bonilla, Sawtooth patterns in force-extension curves of biomolecules: An equilibrium-statistical-mechanics theory, *Physical Review E* 88 (1), 012704, 2013
- [13] LL Bonilla, A Carpio, A Prados, Protein unfolding and refolding as transitions through virtual states, *EPL (Europhysics Letters)* 108 (2), 28002, 2014
- [14] DR Espeso, A Carpio, B Einarsson, Differential growth of wrinkled biofilms, *Physical Review E* 91 (2), 022710, 2015
- [15] LL Bonilla, A Carpio, A Prados, Theory of force-extension curves for modular proteins and DNA hairpins, *Physical Review E* 91 (5), 052712, 2015