

Modelización y simulación: Ejemplos en Biomedicina

Ana Carpio, Universidad Complutense de Madrid

Diciembre, 2019

1 Contenido

- Crecimiento de biopelículas
 - Biopelículas en tubos
 - Biopelículas en canales
 - Biopelículas en superficies
 - Resistencia a antibióticos
- Angiogénesis
- Propagación de impulsos biológicos
 - Impulsos en nervios con mielina
 - Contracción de fibras musculares
- Comportamiento de proteínas modulares
 - Plegamiento y desplegamiento
 - Curvas fuerza-extensión
- Técnicas de imagen para estructuras biológicas
 - Tomografía de impedancia eléctrica
 - Holografía

Referencias

2 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 formando hilos. La forma del filamento se adapta a las restricciones geométricas, buscando minimizar energías adecuadas. Se puede describir mediante modelos de barras discretas su evolución hasta que alcanzan una forma de equilibrio [16, 25]. Consideramos aquí dos contextos experimentales distintos: biopelículas en tubos cilíndricos y biopelículas en canales. En el segundo caso, 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, 17]. Mientras las biopelículas en flujos forman a menudo filamentos, las biopelículas que se expanden en interfaces agua/aire forman arrugas. Modelos híbridos que incorporan ecuaciones para los campos elásticos permiten reproducir el proceso de formación de tales estructuras arrugadas [14].

2.1 Biopelículas en tubos

Consideremos los típicos circuitos usados en sistemas médicos. Inyectando bacterias del género *Pseudomonas* dentro, los tubos se llenan de biopelículas helicoidales que se enroscan en torno a las paredes [16]. Pequeños vórtices generados en el flujo por la presencia de cambios de diámetro llevan las bacterias a las paredes nucleando semillas de biofilm. La biopelícula se alarga siguiendo las líneas de corriente hasta que desarrolla una inestabilidad helicoidal.

Los modelos de barras discretos describen el proceso. Discretizamos el filamento usando una secuencia de nodos \mathbf{x}^i a lo largo del mismo, más un sistema de referencia en cada nodo (el sistema de referencia material) que mide el giro. Este sistema se obtiene en cada punto girando el sistema de referencia de Bishop (fijo, sin giro) un ángulo θ^i . La dinámica del filamento discreto está gobernada por ecuaciones para los ángulos θ^i y para las posiciones de los nodos \mathbf{x}^i .

Las ecuaciones para los ángulos se obtienen por métodos de energía. Cuando la configuración del filamento sin deformar es recta y su respuesta elástica es isótropa, la energía elástica debida a torsión y curvatura viene dada por

$$E = \sum_{i=1}^n \beta \frac{(\theta^i - \theta^{i-1})^2}{\ell^i} + \sum_{i=1}^n \frac{\alpha}{2\ell^i} \sum_{j=i-1}^i \|\mathbf{w}_i^j - \bar{\mathbf{w}}_i^j\|^2,$$

donde α y β son los módulos de curvatura y torsión, respectivamente. $\bar{\ell}^i$ es la longitud de los segmentos $\bar{\mathbf{e}}^i = \bar{x}^{i+1} - \bar{x}^i$ en una configuración de referencia sin deformar $\{\bar{\mathbf{x}}^0, \bar{\mathbf{x}}^1, \dots, \bar{\mathbf{x}}^{n+1}\}$. Los vectores $\mathbf{w}_i^j, \bar{\mathbf{w}}_i^j, j = i-1, i$, son curvaturas materiales en las configuraciones deformadas y sin deformar, respectivamente. El sistema de referencia material se actualiza de forma cuasiestática. Imponiendo

$$\frac{\partial E}{\partial \theta^i} = 0,$$

para todos segmento i no fijado por una condición de contorno, el sistema de ecuaciones resultante determina la configuración angular que minimiza la energía del filamento. La condición de extremos fijos se impone asignando el sistema de referencia en $i = 0, i = n$. Cuando no se asignan tenemos extremos libres.

La posición del filamento está determinada por la dinámica de los nodos, dada por la segunda ley de Newton:

$$\mathbf{M} \frac{d^2 \mathbf{x}}{dt^2} = - \frac{dE}{d\mathbf{x}} + \mathbf{f},$$

donde \mathbf{f} representa las fuerzas externas y $-\frac{dE}{d\mathbf{x}}$ las fuerzas elásticas. \mathbf{M} es la matriz de masa, dada por $\mathbf{M} = m\mathbf{I}$. Para imponer la restricción de permanecer dentro de un tubo usamos un método de penalización [16]. De esta forma, podemos reproducir la formación de patrones helicoidales enroscados en paredes de tubos.

2.2 Biopelículas en canales

Los modelos de barras discretos nos permiten también reproducir la dinámica de filamentos de biofilm en otras geometrías, flujos de esquina [25], por ejemplo. Para describir la dinámica de capas de biopelícula que cubren paredes de canales [24] son más adecuados los modelos híbridos que acoplan descripciones continuas de flujos y concentraciones químicas con autómatas celulares que representan la actividad celular [11, 17].

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. ρ y μ 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

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

γ 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

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

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, 17].

2.3 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 μ_v , ν_v , η_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 ν representan los módulos de Young y de Poisson de la biopelícula, mientras que h es el grosor del biofilm. ξ representa los desplazamientos fuera del plano y \mathbf{u} los desplazamientos en el plano. α y β representan a x, y y se usa la convención de suma con índices repetidos. Las tensiones σ y los esfuerzos ε 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, 27].

2.4 Resistencia a antibióticos

Podemos adaptar los modelos híbridos al estudio del efecto de fármacos sobre las bacterias en su hábitat de biofilm. Como antes, consideramos un biofilm que crece sobre una superficie y recibe oxígeno y nutrientes de un flujo circundante. La biopelícula se considera una red de celdas cúbicas que representan las

células. Necesitamos considerar dos campos de concentración adicionales. La concentración de antibióticos viene dada por

$$c_{a,t} = D_a \Delta c_a - (R_e + R)c_a,$$

con condición de contorno $c_a = c_{a,out}$ en la interfaz con el fluido que trae el antibiótico y flujo nulo en la interfaz con el sustrato $\frac{\partial c_a}{\partial \mathbf{n}} = 0$. D_a es el coeficiente de difusión. R , R_e representan la porción de antibiótico asimilado por la bacteria y la matriz polimérica. La densidad de antibiótico dentro de las células viene dada por antibiotic cellular density is governed by

$$\frac{d[C_{IN}]}{dt} = k_A^I c_a - k_A^O [C_{IN}],$$

donde k_A^I es la tasa de flujo de entrada de antibiótico y k_A^O la de salida. Podemos tomar $[C_{IN}(0)] = 0$ inicialmente.

Los modelos de dinámica de presupuesto de energía nos permiten describir el metabolismo de la célula acoplado a esos campos [22]. Una fracción κ de la energía celular se usa para el crecimiento y división de la bacteria. La fracción restante $1 - \kappa$ se usa para la producción de los polímeros que forman la matriz (EPS) que envuelve a las bacterias del biofilms. El metabolismo de cada bacteria está regido por sistemas de ecuaciones individuales acoplados a los campos continuos. Tomamos $\kappa = 1$ para las células normales y $0 < \kappa < 1$ para las que producen EPS. Ambos tipos tienen un metabolismo distinto. Las primeras tienen toda su energía para crecer y dividirse, mientras que las segundas gastan gran parte en secretar EPS:

- *Densidad de energía:*

$$\frac{de}{dt} = \nu'(f - e), \quad f = \frac{c_o}{c_o + K_o}, \quad \nu' = \nu_A \nu,$$

donde c_o es la concentración de oxígeno, K_o la constante de semi-saturación, f la respuesta funcional escalada, ν la conductancia de energía. ν' toma en cuenta los efectos del fármaco en la conductancia a través de ν_A .

- *Volumen celular:*

$$\frac{dv}{dt} = \left(r \frac{a}{a_M} - h \right) v, \quad r = \left(\frac{\nu' e - m_\kappa g_\kappa}{e + g_\kappa} \right)^+,$$

donde r la tasa de producción de biomasa bacteriana, m_κ la tasa de mantenimiento y g_κ es el coeficiente de inversión. Los demás parámetros y magnitudes están ligados a la toxicidad del antibiótico. h es la tasa de riesgo, a la densidad de energía de aclimatación y a_M la densidad de aclimatación objetivo. Consideremos una bacteria esférica de radio $R(t)$. Esta ecuación para el volumen nos da una ecuación para su radio, similarmente ocurre con la longitud de bacterias tipo barra.

- *Volumen de EPS:*

$$\frac{dv_e}{dt} = \frac{g_\kappa}{g_{e,\kappa}} \left(r \frac{a}{a_M} - h \right) v + \frac{m_\kappa}{g_{e,\kappa}} v = r_e v,$$

donde r_e es la tasa de producción. Cuando $a = h = 0$, se puede ajustar k y k' en $r_e = kr + k'$ a experimentos.

Para tomar en cuenta el efecto de la toxicidad del antibiótico necesitamos además ecuaciones para otras variables:

- *Conductancia modificada por exposición:*

$$v' = \nu_A v, \quad \nu_A = e^{-\gamma_\varepsilon \varepsilon} \left(1 + \frac{c_a}{K_V} \right)^{-1},$$

donde K_V es el coeficiente de inhibición no competitivo y γ_ε el coeficiente de degradación ambiental efectiva.

- *Degradación ambiental ε :*

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = d_\varepsilon \Delta \varepsilon + \nu_\varepsilon (r + \nu_m m_\kappa) X.$$

ν_ε el coeficiente de degradación ambiental y ν_m el coeficiente de mantenimiento. X es la concentración de material celular en un volumen de control V_T que contiene N células. R se calcula promediando r sobre el volumen de control. Imponemos condiciones de flujo nulo en los bordes.

- *Densidad de energía de aclimatación:*

$$\frac{da}{dt} = (r + r_e) \left(1 - \frac{a}{a_M} \right)^+.$$

- *Tasa de riesgo:*

$$\frac{dh}{dt} = q - (r + r_e)h,$$

- *Velocidad de envejecimiento:*

$$\frac{dq}{dt} = e(s_q X q + h_a)(v' - r) + \left(\frac{dq}{dt} \right)_A - r q,$$

donde h_a es la aceleración de envejecimiento de Weibull y s_q un coeficiente de estrés.

- *Envejecimiento debido al antibiótico:*

$$\left(\frac{dq}{dt} \right)_A = k_{qA}^I [C_{IN}] - r_e q,$$

donde k_{qA}^I es la toxicidad del antibiótico disuelto.

Las células se dividen cuando su volumen supera un volumen crítico, y desplazan a las demás en la dirección de mínima resistencia mecánica. Mueren con probabilidad $1 - p$ donde p es la probabilidad de estar viva en tiempo t , es decir, $p'(t) = -h(t)p(t)$ con $p(0) = 1$. Las células muertas se pueden reabsorber si hay suficientes células vivas alrededor, en otro caso se tienen regiones necróticas.

Simulaciones numéricas del modelo completo muestran la formación de regiones necróticas, su posible erosión o reabsorción, y la formación de regiones internas protegidas por la matriz polimérica [22], lo que constituye un mecanismo de resistencia.

3 Angiogénesis

El proceso de angiogénesis consiste en la creación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. Es un proceso crucial para el desarrollo y la reparación de tejidos. Sin embargo, los desórdenes en el proceso angiogénesis son a menudo la causa de enfermedades de tipo inflamatorio e inmune. Además, la angiogénesis es esencial para la transición de tumores benignos a tumores malignos y su posterior extensión.

Un modelo cinético integrodiferencial es capaz de reproducir algunos aspectos del desarrollo de la red estocástica de vasos sanguíneos. La evolución de la densidad de puntas de vasos sanguíneos p en respuesta a la concentración de factor angiogénico secretado por las células c obedece el sistema de ecuaciones siguiente

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) &= \alpha(c(\mathbf{x}, t)) \delta_{\mathbf{v}_0}(\mathbf{v}) p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) - \gamma p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) \int_0^t ds \int d\mathbf{v}' p(\mathbf{x}, \mathbf{v}', s) \\ &\quad - \mathbf{v} \cdot \nabla_{\mathbf{x}} p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) + \beta \operatorname{div}_{\mathbf{v}}(\mathbf{v} p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t)) + \\ &\quad - \operatorname{div}_{\mathbf{v}} [\mathbf{F}(c(\mathbf{x}, t))] p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) + \sigma \Delta_{\mathbf{v}} p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t), \\ \frac{\partial}{\partial t} c(\mathbf{x}, t) &= d \Delta_{\mathbf{x}} c(\mathbf{x}, t) - \eta c(\mathbf{x}, t) j(\mathbf{x}, t), \\ p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, 0) &= p_0(\mathbf{x}, \mathbf{v}), \quad c(\mathbf{x}, 0) = c_0(\mathbf{x}), \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} \alpha(c) &= \alpha_1 \frac{\frac{c}{c_R}}{1 + \frac{c}{c_R}}, \quad \mathbf{F}(c) = \frac{d_1}{(1 + \gamma_1 c)^{q_1}} \nabla_{\mathbf{x}} c, \\ j(\mathbf{x}, t) &= \int_{\mathbb{R}^N} \frac{|\mathbf{v}|}{1 + e^{|\mathbf{v} - \mathbf{v}_0 \chi|^2 / \sigma_v^2}} p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) d\mathbf{v}, \quad \rho(\mathbf{x}, t) = \int_{\mathbb{R}^N} p(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) d\mathbf{v}, \end{aligned}$$

para $\mathbf{x} \in \Omega \subset \mathbb{R}^N$, $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^N$, $N = 2, 3$, $t \in [0, \infty)$. Las constantes β , σ , γ , d , η , α_1 , c_R , d_1 , γ_1 , q_1 son positivas. El parámetro $\chi \gg 1$ (típicamente $\chi > 10$) mientras que $\sigma_v^2 \ll 1$. $\delta_{\mathbf{v}_0}$ es una masa de Dirac con soporte en el punto \mathbf{v}_0 . \mathbf{v}_0 es una velocidad típica para las puntas creadas. El término fuente $\alpha(c) \delta_{\mathbf{v}_0} p$ representa la creación de nuevas puntas de vasos debido a ramificación de las existentes. La muerte de puntas cuando un vaso encuentra otro (anastomosis)

se describe mediante la integral $-\gamma p \int_0^t \rho(p)$, que actúa como sumidero. El operador de Fokker-Planck expresa la expansión de los vasos sanguíneos. La fuerza quemotáctica $\mathbf{F}(c)$ depende del flujo de puntas de vasos sanguíneos a través de j , representando que el consumo de factor angiogénico se debe principalmente a las nuevas células endoteliales que dan lugar al crecimiento de los vasos. El truncamiento de la velocidad en la definición de j refleja que las velocidades reales de las células son limitadas, y pequeñas [20]. Las soluciones de este modelo y de ecuaciones simplificadas de tipo difusivo en todo el espacio se estudian en [19, 20].

La forma general de las condiciones de contorno en dimensiones $N = 2, 3$, es la siguiente en una geometría anular [21]. Imponemos condiciones de contorno de Neumann para c :

$$\frac{\partial c}{\partial r}(\mathbf{x}, t) = c_{r_0}(\mathbf{x}, t) < 0, \quad \mathbf{x} \in S_{r_0}, \quad \frac{\partial c}{\partial r}(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \mathbf{x} \in S_{r_1}, \quad t \in [0, T],$$

donde c_{r_0} representa el flujo de factor angiogénico que llega desde el núcleo interno del tumor. S_{r_0} y S_{r_1} son esferas de radios r_0 y r_1 , respectivamente. Por lo que respecta a la ecuación para la densidad, la falta de difusión en la variable \mathbf{x} , obliga a imponer para el operador de transporte en \mathbf{x} condiciones de contorno de la forma

$$p^-(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) = g(\mathbf{x}, \mathbf{v}, t) \quad \text{on } \Sigma_T^-.$$

Los conjuntos $\Sigma_T^\pm = (0, T) \times \Gamma^\pm$, donde $\Gamma^\pm = \{(\mathbf{x}, \mathbf{v}) \in \partial\Omega \times \mathbb{R} \mid \pm \mathbf{v} \cdot \mathbf{n}(\mathbf{x}) > 0\}$, siendo $\mathbf{n}(\mathbf{x})$ el vector normal unitario externo en la frontera $\partial\Omega$. Denotamos por p^+ y p^- las trazas de p en Σ_T^+ y Σ_T^- , respectivamente. En nuestra geometría, las condiciones de contorno para p se definen usando las magnitudes que se pueden medir en la práctica: la densidad marginal de puntas creadas $\rho = \int p d\mathbf{v}$ en la frontera interna y el flujo de vasos sanguíneos $\mathbf{j} = \int \mathbf{v} p d\mathbf{v}$ en la exterior. Usando coordenada $\mathbf{x} = r\boldsymbol{\theta}$, con $r = |\mathbf{x}|$, $\boldsymbol{\theta} \in S_{N-1}$, y $\mathbf{v} = v_r \boldsymbol{\phi}$, with $v_r = |\mathbf{v}|$, $\boldsymbol{\phi} \in S_{N-1}$, las condiciones de contorno en Σ_T^- toman la forma

$$p^-(r_0, \boldsymbol{\theta}, v_r, \boldsymbol{\phi}, t) = \frac{e^{-\frac{\beta}{\sigma} |\mathbf{v}-\mathbf{v}_0|^2}}{\mathcal{I}_0} \left[\rho(r_0, \boldsymbol{\theta}, t) - \int_0^\infty d\tilde{v}_r \tilde{v}_r^{N-1} \int_{\{\tilde{\boldsymbol{\phi}} \in S_{N-1} \mid \tilde{\mathbf{v}} \cdot \mathbf{n} > 0\}} d\tilde{\boldsymbol{\phi}} p^+(r_0, \boldsymbol{\theta}, \tilde{v}_r, \tilde{\boldsymbol{\phi}}, t) \right],$$

$$p^-(r_1, \boldsymbol{\theta}, v_r, \boldsymbol{\phi}, t) = \frac{e^{-\frac{\beta}{\sigma} |\mathbf{v}-\mathbf{v}_0|^2}}{\mathcal{I}_1} \left[-j_0 - \int_0^\infty d\tilde{v}_r \tilde{v}_r^{N-1} \int_{\{\tilde{\boldsymbol{\phi}} \in S_{N-1} \mid \tilde{\mathbf{v}} \cdot \mathbf{n} > 0\}} d\tilde{\boldsymbol{\phi}} p^+(r_1, \boldsymbol{\theta}, \tilde{v}_r, \tilde{\boldsymbol{\phi}}, t) f_1(\mathbf{v}) \right],$$

donde p^+ y p^- denotan las trazas de la solución p en Σ_T^+ y Σ_T^- , respectivamente, y

$$\mathcal{I}_0 = \int_0^\infty d\tilde{v}_r \tilde{v}_r^{N-1} \int_{\{\tilde{\boldsymbol{\phi}} \in S_{N-1} \mid \tilde{\mathbf{v}} \cdot \mathbf{n} < 0\}} d\tilde{\boldsymbol{\phi}} e^{-\frac{\beta}{\sigma} |\tilde{\mathbf{v}}-\mathbf{v}_0|^2}, \quad \mathcal{I}_1 = \int_0^\infty d\tilde{v}_r \tilde{v}_r^{N-1} \int_{\{\tilde{\boldsymbol{\phi}} \in S_{N-1} \mid \tilde{\mathbf{v}} \cdot \mathbf{n} < 0\}} d\tilde{\boldsymbol{\phi}} e^{-\frac{\beta}{\sigma} |\tilde{\mathbf{v}}-\mathbf{v}_0|^2} f_1(\tilde{\mathbf{v}}).$$

Las demás funciones se definen como

$$f_1(\mathbf{v}) = \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \left[1 + e^{|\mathbf{v}-\mathbf{v}_0|^2 / \sigma_v^2} \right]^{-1},$$

$$j_0(\boldsymbol{\theta}, t) = v_0 \alpha(c(r_1, \boldsymbol{\theta}, t)) p(r_1, \boldsymbol{\theta}, v_0, \mathbf{w}_0, t),$$

para la velocidad fijada $\mathbf{v}_0 = (v_0, \mathbf{w}_0)$, $v_0 > 0$, $\mathbf{w}_0 \in \mathbb{R}^{N-1}$. Se puede reproducir el proceso de creación y extensión de vasos sanguíneos desde un vaso preexistente hacia una zona hipóxica emisora de factor angiogénico mediante discretizaciones convergentes de orden uno [26].

4 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].

4.1 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.

4.1.1 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

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

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:

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

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. \overline{g}_{Na} y \overline{g}_K son las conductancias máximas para las vías de Na^+ y K^+ , respectivamente. \overline{g}_L es una conductancia de pérdida. Los potenciales de equilibrio correspondientes son \overline{V}_{Na} , \overline{V}_K y \overline{V}_L , respectivamente. Definimos, $\overline{V}_{Na,R} = \overline{V}_{Na} - \overline{V}_R$, $\overline{V}_{K,R} = \overline{V}_K - \overline{V}_R$ y $\overline{V}_{L,R} = \overline{V}_L - \overline{V}_R$, donde \overline{V}_R es el potencial de reposo. El coeficiente $\overline{D} = \frac{1}{L(r_i + r_e)} = \frac{1}{R}$, 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].

4.1.2 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

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

acoplada al sistema para M_k, N_k, H_k y

$$\begin{aligned} C \frac{dV_k}{dT} + I_{ion}(V_k, M_k, N_k, H_k) &= I_k(t) \\ I_k(t) &= \frac{1}{r_i + r_e} \left[\frac{\partial V}{\partial x}(x_k^+, t) - \frac{\partial V}{\partial x}(x_k^-, t) \right]. \end{aligned}$$

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, $I_k(t) = \frac{I}{L(r_i + r_e)}(V_{k+1} - V_k + V_{k-1})$. Esta aproximación es razonable en vista de las soluciones numéricas construidas en [7].

4.1.3 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]:

$$\begin{aligned}\frac{du_k}{dt} &= d(u_{k+1} - 2u_k + u_{k-1}) + f(u_k) - v_k, \\ \frac{dv_k}{dt} &= \epsilon(u_k - Bv_k),\end{aligned}$$

$k = 0, \pm 1, \dots$. 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.

4.2 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].

5 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 δ 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 μ positivo.

5.1 Plegamiento y desplegado

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].

5.2 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.

6 Técnicas de imagen para estructuras biológicas

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. Consideramos aquí dos técnicas de particular relevancia en cuestiones biomédicas: tomografía de impedancia eléctrica y holografía.

6.1 Tomografía de impedancia eléctrica

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, acu-

mulación de fluidos) o flujo sanguíneo (sangrado interno, funcionamiento del corazón), explorar la presencia de cancer 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 γ dentro de Ω a partir de medidas en su superficie. Asumiendo que Ω contiene una colección de inclusiones $\Omega_{i,j}$, la admitividad γ es una función definida a trozos en Ω 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 $\bar{\Omega}_{i,l} \cap \bar{\Omega}_{i,j} = \emptyset$ para $l \neq j$. La admitividad de la matriz $\Omega_e = \Omega \setminus \bar{\Omega}_i$ es γ_e . Definimos γ_i en Ω_i mediante $\gamma_i = \gamma_{i,j}$ en $\Omega_{i,j}$. Para simplificar, asumimos que γ_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 Ω_e pero el interior de Ω_i . Denotamos los valores límite de u en $\partial\Omega_i$ desde dentro y fuera de Ω_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].

6.2 Holografía

La holografía digital es una herramienta prometedora para obtener y procesar imágenes tri-dimensionales de células vivas y materia blanda a gran velocidad. Puede alcanzar una alta resolución temporal (microsegundos) y espacial (nanómetros), al tiempo que evita el uso de tintes tóxicos y marcadores fluorescentes. Los hologramas son patrones de interferencia luminosos que contienen información sobre las posiciones tridimensionales y las propiedades ópticas de un objeto o conjunto de objetos.

Cuando las ondas emitidas son armónicas en tiempo, es decir, $\mathcal{E}_{\text{inc}}(\mathbf{x}, t) = \text{Re}[e^{-i\omega t} \mathbf{E}_{\text{inc}}(\mathbf{x})]$, la onda resultante también es armónica en tiempo $\mathcal{E}_{\Omega, \kappa}(\mathbf{x}, t) = \text{Re}[e^{-i\omega t} \mathbf{E}_{\Omega, \kappa}(\mathbf{x})]$ y la amplitud compleja $\mathbf{E}_{\Omega, \kappa}(\mathbf{x})$ satisface una versión esta-

cionaria de las ecuaciones de Maxwell

$$\begin{aligned}
\mathbf{curl} \left(\frac{1}{\mu_e} \mathbf{curl} \mathbf{E} \right) - \frac{\kappa_e^2}{\mu_e} \mathbf{E} &= 0 \quad \text{in } \mathbb{R}^3 \setminus \overline{\Omega}, \\
\mathbf{curl} \left(\frac{1}{\mu_i} \mathbf{curl} \mathbf{E} \right) - \frac{\kappa_i^2}{\mu_i} \mathbf{E} &= 0 \quad \text{in } \Omega, \\
\hat{\mathbf{n}} \times \mathbf{E}^- &= \hat{\mathbf{n}} \times \mathbf{E}^+, \quad \text{on } \partial\Omega, \\
\frac{1}{\mu_i} \hat{\mathbf{n}} \times \mathbf{curl} \mathbf{E}^- &= \frac{1}{\mu_e} \hat{\mathbf{n}} \times \mathbf{curl} \mathbf{E}^+, \quad \text{on } \partial\Omega, \\
\lim_{|\mathbf{x}| \rightarrow \infty} |\mathbf{x}| \left| \mathbf{curl} (\mathbf{E} - \mathbf{E}_{\text{inc}}) \times \frac{\mathbf{x}}{|\mathbf{x}|} - \imath \kappa_e (\mathbf{E} - \mathbf{E}_{\text{inc}}) \right| &= 0,
\end{aligned}$$

donde $\mu_i, \varepsilon_i, \kappa_i$ y $\mu_e, \varepsilon_e, \kappa_e$ son las permeabilidades, permitividades y números de onda $\kappa^2 = \omega^2 \varepsilon \mu$ de los objetos y el medio ambiente, respectivamente. En medios biológicos, $\mu_i \sim \mu_e \sim \mu_0$, siendo μ_0 la permeabilidad del vacío. Los signos + y - denotan valores desde dentro y fuera de Ω . El vector $\hat{\mathbf{n}}$ representa el vector normal exterior. Esto define el llamado problema directo.

El problema de imagen inverso [18] se formula como: Encontrar Ω tal que se verifica

$$\mathbf{I}_{\text{meas}}(\mathbf{x}_j) = |\mathbf{E}_\Omega(\mathbf{x}_j)|^2, \quad j = 1, \dots, N.$$

Alternativamente, podemos reformular el problema como: Encontrar el mínimo global de

$$J(\mathbb{R}^3 \setminus \overline{\Omega}) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^N |\mathbf{I}_\Omega(\mathbf{x}_j) - \mathbf{I}_{\text{meas}}(\mathbf{x}_j)|^2.$$

donde $\mathbf{I}_\Omega = |\mathbf{E}_\Omega|^2$ y \mathbf{E}_Ω son soluciones del problema directo. Podemos encontrar aproximaciones iniciales a los objetos mediante técnicas de derivadas topológicas [18, 23]. Para estimar las propiedades del material cuando se desconocen podemos usar métodos de tipo gradiente, si bien requieren regularización para funcionar mínimamente [23].

Los métodos basados en iteraciones tipo ‘gradiente’ se suelen estancar en estos problemas antes de converger, tanto los basados en métodos de conjuntos de nivel, deformaciones o derivadas topológicas. Adicionalmente, el funcional que estamos usando puede presentar mínimos locales espúreos. Esto se soluciona regularizando el funcional por un lado y empleando métodos rápidos de Gauss-Newton por otro, siempre que el punto de partida sea lo suficientemente bueno. En una situación en la que queremos identificar un número indeterminado de objetos, la aproximación de partida puede contener un número incorrecto de componentes. Esto es algo que podemos solucionar actualizando el número de componentes mediante cálculos de derivadas topológicas adicionales cada vez que el proceso se estanca [28]. Una estrategia efectiva, propuesta en [28] consiste en identificar en primer lugar una aproximación inicial, dada por una parametrización q_{in} de los objetos, mediante derivadas topológicas. Con ella se regulariza el funcional de coste. Para objetos estrellados se considera una regularización de tipo Tikhonov, es decir, se añade un término dependiente de las parametrizaciones de los objetos de la forma $\|q - q_{\text{in}}\|_{H^s}$, siendo H^s un

espacio de Sobolev adecuado. A continuación se optimiza mediante un método de Gauss-Newton iterativamente regularizado (el peso del término de Tikhonov va decreciendo al iterar). Cuando la iteración se estanca en una parametrización q_{ap} , se calcula la derivada topológica del funcional de coste sin regularizar con objeto parametrizado por q_{ap} . Este proceso suele identificar nuevas componentes que se añaden a la parametrización y pasan a ser la nueva q_{in} . Se reinicializa el método de Gauss-Newton iterativamente regularizado y así sucesivamente hasta que el coste decrece por debajo de la tolerancia que hayamos fijado.

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
- [16] DR Espeso, A Carpio, E Martínez-García, V De Lorenzo, Stenosis triggers spread of helical *Pseudomonas* biofilms in cylindrical flow systems, *Scientific reports* 6, 27170, 2016
- [17] A. Carpio, B. Einarsson, D.R. Espeso, In G Russo, V Capasso, G Nicosia, Romano, V. (eds) *Progress in Industrial Mathematics at ECMI 2014. Mathematics in Industry*, vol 22. Springer, 2016
- [18] A Carpio, TG Dimiduk, ML Rapún, V Selgás, Noninvasive imaging of three-dimensional micro and nanostructures by topological methods, *SIAM Journal on Imaging Sciences* 9 (3), 1324-1354, 2016
- [19] A Carpio, G Duro, Well posedness of an angiogenesis related integrodifferential diffusion model, *Applied Mathematical Modelling* 40 (9-10), 5560-5575, 2016
- [20] A Carpio, G Duro, Well posedness of an integrodifferential kinetic model of Fokker–Planck type for angiogenesis, *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 30, 184-212, 2016
- [21] A Carpio, G Duro, M Negreanu, Constructing solutions for a kinetic model of angiogenesis in annular domains, *Applied Mathematical Modelling* 45, 303-322, 2017
- [22] B Birnir, A Carpio, E Cebrián, P Vidal, Dynamic energy budget approach to evaluate antibiotic effects on biofilms, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* 54, 70-83, 2018
- [23] A Carpio, TG Dimiduk, V Selgás, P Vidal, Optimization methods for inline holography, *SIAM Journal on Imaging Sciences* 11, 923-956, 2018
- [24] DR Espeso, E Martínez-García, A Carpio, V de Lorenzo, Dynamics of *Pseudomonas putida* biofilms in an upscale experimental framework, *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 45 (10), 899-911, 2018
- [25] A. Carpio, E. Cebrián, D. R. Espeso, P. Vidal, Biofilm mechanics and patterns, in *Coupled Mathematical Models for Physical and Biological Nanoscale Systems and Their Applications*, Springer Proceedings in Mathematics & Statistics 232, Springer Nature 2018

- [26] LL Bonilla, A Carpio, M Carretero, G Duro, M Negreanu, F Terragni, A convergent numerical scheme for integrodifferential kinetic models of angiogenesis, *Journal of Computational Physics* 375, 1270-1294, 2018
- [27] A Carpio, E Cebrián, P Vidal, Biofilms as poroelastic materials, *International Journal of Non-Linear Mechanics* 109, 1-8, 2019
- [28] A Carpio, TG Dimiduk, F Le Louër, ML Rapún, When topological derivatives met regularized Gauss-Newton iterations in holographic 3D imaging, *Journal of Computational Physics* 388, 224-251, 2019