



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS
POSTGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS**

**“ MÉTODO LOCAL DE IDENTIFICACIÓN Y
ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE
PARÁMETROS PROBABILÍSTICOS EN
MODELOS TIPO HODGKIN-HUXLEY ”**

TESIS

Que para obtener el grado de:
DOCTOR EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

PRESENTA:
M.C. GREGORIO CASTILLO QUIROZ

Directores de tesis:
**DR. ALEXANDRE GREBENNIKOV
DR. VLADIMIR ALEXANDROV
DR. ENRIQUE SOTO EGUIBAR**

PUEBLA, PUE.

ENERO 2010

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS
POSTGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS**

**“ MÉTODO LOCAL DE IDENTIFICACIÓN Y
ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE
PARÁMETROS PROBABILÍSTICOS EN
MODELOS TIPO HODGKIN-HUXLEY ”**

TESIS

Que para obtener el grado de:
DOCTOR EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

PRESENTA:
M.C. GREGORIO CASTILLO QUIROZ

Directores de tesis:
**DR. ALEXANDRE GREBENNIKOV
DR. VLADIMIR ALEXANDROV
DR. ENRIQUE SOTO EGUIBAR**

PUEBLA, PUE.

ENERO 2010



**DRA. ESPERANZA GUZMÁN OVANDO
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSTGRADO, FCFM-BUAP
P R E S E N T E:**

Por este medio le informo que el(la) C:

GREGORIO CASTILLO QUIROZ

estudiante del Doctorado en Ciencias Matemáticas, ha cumplido con las indicaciones que el Jurado le señaló en el Coloquio que se realizó el día 5 de noviembre de 2009, con la tesis titulada:

***“MÉTODO LOCAL DE IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS
COMPUTACIONAL DE PARÁMETROS PROBABILÍSTICOS
EN MODELOS TIPO HODGKIN-HUXLEY”***

Por lo que se le autoriza a proceder con los trámites y realizar el examen de grado en la fecha que se le asigne.

A T E N T A M E N T E.
H. Puebla de Z. 13 de enero de 2010



**DR. JOSÉ RAMÓN ENRIQUE ARRAZOLA RAMÍREZ
COORDINADOR DEL POSTGRADO EN MATEMÁTICAS.**

DR REC/mtrv

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mi familia.

Agradecimientos

Antes que nada agradezco a Dios por darme la oportunidad de conocer a personas tan maravillosas y por permitirme llegar a este momento. Agradezco a todas las personas que de alguna u otra forma contribuyeron en mi formación. Principalmente a mis asesores Dr. Alexandre Grebennikov, Dr. Vladimir Alexandrov y el Dr. Enrique Soto; quienes a fuerza de trabajo y constancia han logrado hacer bastante en beneficio de sus estudiantes. Ha sido una fortuna para mí y para mi carrera tenerlos como directores de tesis.

Gracias a los sinodales y revisores:
Presidente: Dr. José Jacobo Oliveros Oliveros.
Secretario: Dra. Lucía Cervantes Gómez.
Vocal: Dra. Lourdes Sandoval Solís.
Vocal: Dra. Blanca Bermúdez Juárez.
Vocal: Dra. Rosa García Tamayo.
Vocal: Dr. Juan Alberto Escamilla Reyna.
Vocal: Dr. Héctor Juárez Valencia
Oponente: Dr. Andrés Fraguera Collar.
Oponente: Dr. Manuel Martín Ortiz.

por sus observaciones y sugerencias para la mejora del mismo.

Gracias a cada uno de los maestros catedráticos de esta Facultad Ciencias Físico-Matemáticas que participaron en mi desarrollo profesional durante mi carrera. Quiero extender mi gratitud al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado durante el período en que desarrollé el doctorado y a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Finalmente agradezco a mis seres más queridos por el apoyo que me han brindado.

Índice general

Introducción	III
0.1. Planteamiento del problema	V
0.2. Objetivos	VI
0.3. Aportaciones de la tesis	VII
0.4. Estructura de la Tesis	VII
1. Preliminares	1
1.1. Material matemático básico	1
1.1.1. Problemas directos e inversos	1
1.1.2. Concepto de buen y mal planteamiento de un problema	1
1.1.3. Regularización en sentido de Tikhonov	2
1.1.4. Elección del parámetro de regularización	3
1.1.5. Programas computacionales	4
1.2. Algunos aspectos fisiológicos y anatómicos del sistema vestibular	5
1.2.1. Estructura del sistema vestibular	5
1.2.2. Canales semicirculares	6
1.2.3. Célula ciliada	7
1.2.4. Célula nerviosa	10
2. Algoritmos numéricos de identificación de parámetros	13
2.1. Método local para el problema inverso	15
2.1.1. Aproximación por expansiones constantes a pedazos	15
2.1.2. Aproximación por spline lineales	17
2.2. Experimentos numéricos	21
2.2.1. Problema directo	21

2.2.2.	Problema inverso: Aproximaciones por expansiones constantes a pedazos	23
2.2.3.	Problema inverso: Aproximación por splines lineales	24
2.2.4.	Extensión del intervalo de tiempo	25
2.2.5.	Diferentes condiciones iniciales	26
3.	Análisis computacional de los parámetros del mecano-receptor vestibular	31
3.1.	Acoplamiento mecánico del sistema cúpulo endolinfático .	31
3.1.1.	Modelo matemático del mecanismo de transducción mecano-eléctrica	32
3.2.	Modelo matemático de la dinámica del potencial de membrana para la célula ciliada del tipo II	33
3.2.1.	Análisis de datos	35
3.2.2.	Experimentos numéricos	36
3.3.	Comparación de la dinámica de la corriente total en células ciliadas del tipo II del CCSC entre ajolote y rata .	39
3.4.	Transmisión sináptica	43
3.5.	Dinámica de la neurona aferente	46
4.	Análisis comparativo del modelo de biosensor de aceleración angular en base al modelo de mecano-receptor vestibular con el modelo matemático de Fernández-Goldberg	51
4.1.	modelo matemático del mecano-receptor del sistema vestibular	53
4.2.	modelo matemático de Fernández-Goldberg	59
4.3.	Comparación del modelo (4.1)-(4.9) con el modelo de Fernández y Goldberg	61
4.4.	Respuesta del modelo (4.1)-(4.9) ante un estímulo corto .	64
	Conclusiones y perspectivas	67
	Trabajos expuestos y publicados	71
	Bibliografía	73

Introducción

La descripción matemática del funcionamiento del sistema vestibular inicia en el año 1933, cuando Steinhausen empleó el modelo matemático lineal del péndulo de torsión para describir la dinámica de la cúpula del canal semicircular en respuesta a la aceleración angular. Su modelo tiene un parámetro de viscosidad cuya magnitud es grande motivo por el cual no hay oscilaciones del sistema, y usa dos parámetros para describir desviaciones relativas de la posición normal de la cúpula. Después, en el año 1949, Van Egmond y colaboradores [38] propusieron un método para calcular este parámetro de viscosidad con ayuda de resultados experimentales estudiando el nistagmo vestibular. En el año 1950, De Vries propuso un modelo matemático lineal para el desplazamiento de la membrana otolítica cuando existe aceleración lineal en un eje de sensibilidad. Este modelo puede tener oscilaciones.

En 1965, Meiry [23], en su tesis doctoral, presentó un modelo matemático no lineal de la respuesta del utrículo al estímulo mecánico. En 1971 Fernández y Goldberg ([8]; [9]; [10]) publicaron tres artículos fundamentales en los que presentaron un modelo matemático lineal de la reacción del canal semicircular al estímulo mecánico. La salida de este modelo es la frecuencia de los impulsos aferentes. Finalmente en 1982, Segal y Outerbridge [34] publicaron un modelo no lineal del funcionamiento del canal semicircular. Todos estos modelos propuestos corresponden a situaciones en las que existe un estímulo mecánico.

Posteriormente el estudio de la respuesta del aparato vestibular se desarrolló más intensamente. Hudspeth y Lewis, en 1988 [18], aportan la demostración experimental de la existencia de oscilaciones en las corrientes iónicas de las células ciliadas del sáculo; Rabbit y Damiano, en 1992 [29], proponen por primera vez un modelo integro diferencial de la dinámica del sistema cúpulo-endolinfático del canal semicircular; Astakhova, en 1989, Sadovnichii y cols., en 2001 [30] y Soto y cols.,

en el mismo año, proponen un modelo aproximado del sistema cúpulo-endolinfático para diferentes acoples mecánicos de la cúpula. Tal modelo aproximado es de tipo Shteinhausen, pero todos los coeficientes son funciones de los parámetros fisiológicos y por ello se pueden identificar con ayuda de los resultados experimentales.

Con base en estos antecedentes, el Laboratorio de Neurofisiología Sensorial de la BUAP en colaboración con el Laboratorio de Mecánica Aplicada y Control de la Universidad Estatal de Moscú y la Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas de la BUAP, han propuesto un modelo que ayude a comprender el procesamiento, por parte del vestíbulo, de la información originada por los cambios de postura y movimiento del espécimen. El modelo consta de cuatro bloques matemáticos que funcionan de manera aislada para emular fenómenos fisiológicos distintos que finalmente serán interdependientes los unos de los otros y lograrán integrarse para obtener un resultado semejante al que obtienen los sistemas biológicos cuando reciben la información proveniente de los órganos vestibulares; los fenómenos fisiológicos aislados e interdependientes que se modelaron son: el acoplamiento mecánico del sistema cúpulo-endolinfático en los canales semicirculares y el acoplamiento de las otoconias con la membrana otolítica y las células ciliadas; la transducción mecanoeléctrica dependiente de las características funcionales intrínsecas de las células ciliadas, la transmisión sináptica y por último los complicados patrones de descarga de las fibras aferentes vestibulares, éstos eventos los podemos observar en el esquema 1.

Como se puede observar, la modelación matemática del aparato vestibular es de vital importancia, es por eso, que la temática de ésta tesis pertenece a este gran tema. Específicamente, los resultados que presentamos aquí se enmarcan dentro de los problemas relacionados con la identificación y análisis computacional de parámetros probabilísticos en modelos tipo Hodgkin-Huxley para el sistema vestibular.

En el presente trabajo desarrollamos una nueva manera de recuperar los parámetros (coeficientes) funcionales. El método que aplicamos lleva por nombre Método Local (ML) y es un nuevo método para la recuperación de coeficientes en una forma más general para sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de orden tres. Este método da solución explícita y aproximada de los coeficientes deseados y es más simple en la realización numérica que esquemas tradicionales.

El método se justifica mediante razonamientos teóricos y con ex-

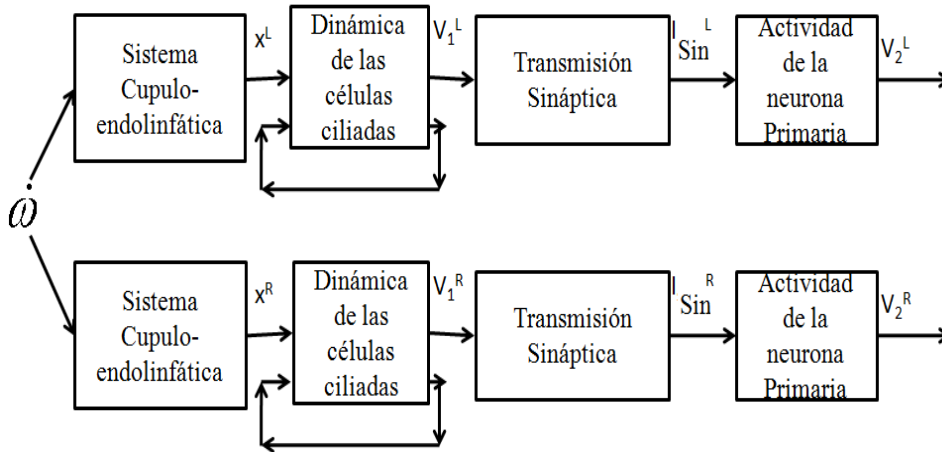


Figura 1: Compartimentos considerados en el modelo del sensor de aceleración angular del mecano-receptor vestibular

perimentos numéricos. La calidad y rapidez se prueba por algoritmos y programas en el sistema MATLAB. Dicho método; lo aplicamos a un modelo modificado y simplificado del tipo Hodgkin-Huxley.

Paralelamente desarrollamos un modelo integral del mecano-receptor vestibular particularmente del proceso informativo en dos canales semi-circulares. Para éste modelo se trabajó con los siguientes bloques:

- en el primer bloque se propone un modelo con ecuaciones diferenciales de orden 4 (dinámica de las células ciliadas),
- en el segundo bloque se trabaja con una expresión funcional (corriente sináptica) y
- en el tercer bloque se trabaja un modelo de 3 ecuaciones diferenciales (dinámica de la neurona aferente).

De esta forma se obtiene un modelo integral con 9 ecuaciones diferenciales.

0.1. Planteamiento del problema

En la base del análisis del modelo integral del mecano-receptor vestibular, definir componentes que presentan datos de entrada y datos

de salida, construir modificaciones de los bloques, desarrollar métodos numéricos nuevos para determinar coeficientes funcionales y construir una base algorítmico y programas en matlab para modelación e investigación computacional.

0.2. Objetivos

1. Desarrollar el método local para identificación de coeficientes en ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) y aplicación a sistemas de ecuaciones de tipo Hodgkin-Huxley:
 - 1.1 Planteamiento abstracto matemático del problema de identificación de coeficientes en EDO con suposiciones generales con respecto de datos de entrada.
 - 1.2 Análisis numérico de validez algorítmico desarrollado con modelos sintéticos.
 - 1.3 Análisis teórico del método algorítmico desarrollado usando la teoría de ecuaciones diferenciales y la teoría de regularización.
 - 1.4 Análisis de modelos matemáticos y de datos de entrada en problemas fisiológicos.
 - 1.5 Análisis de esquema en los puntos 1.1, 1.2, 1.3 para adaptación de algoritmos desarrollados a problemas especificados en el punto 1.4.
2. Proponer un modelo matemático para la corriente total de las células ciliadas del tipo II del aparato vestibular para mamíferos. Y la participación en el diseño computacional de un prototipo de prótesis vestibular.
3. Desarrollar un modelo integral del mecano-receptor del sistema vestibular.
 - 3.1 Determinar las funciones y ajustes necesarios para la modelación matemática de los procesos fisiológicos presentes en el modelo.
 - 3.2 Analizar la posible simplificación del modelo matemático y realizar el análisis de las soluciones del sistema para determinar el mejor modelo que represente las situaciones experimentales.

0.3. Aportaciones de la tesis

Las aportaciones principales de la tesis se divide en dos grandes grupos: Las relacionadas con el Método Local (ML):

- Se desarrolla un nuevo método local para identificación de coeficientes en ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) de orden 3.

Las relacionadas con el modelo integral del mecano-receptor del sistema vestibular:

- Se obtiene un modelo computacional del mecano-receptor vestibular,
- Se desarrolla un modelo integral del mecano-receptor vestibular del proceso informativo en dos canales semicirculares, según este modelo podemos afirmar que dos canales semicirculares horizontales o laterales funcionan como un biosensor de aceleración angular y puede dar información para estímulos largos (puede dar información sobre aceleración angular) y para estímulos cortos pueden dar información sobre la integral de la aceleración angular o velocidad angular,
- Se hace una comparación entre el modelo integral del biosensor de aceleración angular con el modelo matemático de Fernández y Goldberg, se puede afirmar que tenemos coincidencia cualitativa para estímulos largos y el funcionamiento del modelo integral es más detallado que el de Fernández y Goldberg.

0.4. Estructura de la Tesis

- Cap. 1 Breve recuento sobre conceptos matemáticos básicos y algunos aspectos fisiológicos y anatómicos del sistema vestibular.
- Cap. 2 Aplicación del método local para la recuperación de coeficientes a sistemas simplificados del tipo de Hodgkin-Huxley de dimensión tres.
- Cap. 3 Desarrollo de un modelo integral del proceso informativo en el biosensor de la aceleración angular. Los parámetros funcionales y

numéricos del modelo se han identificado mediante experimentos fisiológicos y morfológicos en el oído interno de anfibios y mamíferos. El modelo que se desarrolla es de tipo compartamental y se consideran todas las etapas del proceso de activación sensorial en el biosensor de aceleración angular.

Cap. 4 Análisis comparativo de nuestro modelo integral con el modelo matemático de Fernández y Goldberg (1971), en el que se describe el cambio de la frecuencia de impulsos en las neuronas aferentes primarias en respuesta a la aceleración angular de la cabeza alrededor del eje vertical. El análisis comparativo de los modelos permite concluir que el modelo propuesto reproduce de forma más adecuada las respuestas rápidas del sistema que el de Fernández y Goldberg además de que los parámetros que hemos usado tienen sentido fisiológico.

Capítulo 1

Preliminares

En este capítulo se presentan algunos elementos básicos necesarios para el análisis del problema que se estudia en este trabajo.

1.1. Material matemático básico

1.1.1. Problemas directos e inversos

Los problemas de identificación en general pertenecen a un grupo conocido como problemas inversos. A continuación se explica el concepto de problema inverso, a partir del conocimiento de un problema directo.

Se consideran como problemas directos aquellos en que se tiene información sobre las causas que describen un proceso en un medio y la solución del problema nos conduce a descubrir el efecto producido por dichas causas. Sin embargo en los problemas inversos se tiene una información parcial sobre los resultados o efectos producidos en el medio por ciertas causas que se desea descubrir a partir del análisis de dichos resultados.

1.1.2. Concepto de buen y mal planteamiento de un problema

Consideremos la ecuación operacional

$$A(u) = f, \quad A : U \rightarrow F, \quad (1.1)$$

donde U y F son espacios de Banach, o espacios métricos, y A es, en general, un operador no lineal. El problema (1.1) es denominado “bien planteado” si A es un homeomorfismo de U en F . En otras palabras, la solución de (1.1) existe para cualquier $f \in F$, es única y depende continuamente de f y por lo tanto A^{-1} es continuo. Si alguna de estas condiciones no se tiene, entonces el problema es “mal planteado”.

Del hecho que generalmente observamos un único resultado al actuar sobre un medio, se supone que los modelos asociados a problemas directos deben satisfacer la propiedad de buen planteamiento.

Los problemas mal planteados son importantes en muchas aplicaciones, en las que podemos reducir un problema físico a la ecuación (1.1) donde el inverso de A es no acotado.

Muchos problemas inversos pueden ser reducidos a ecuaciones mal planteadas del tipo (1.1), estos problemas están mal planteados. Esta es la manera en que los problemas mal planteados se relacionan con los problemas inversos.

1.1.3. Regularización en sentido de Tikhonov

Definición 1.1.1. *El método, definido por el operador $R_{\tilde{f}}$, que actúa de F a U , se llama el **método de regularización**. Si se cumple la condición*

$$\lim_{\tilde{f} \rightarrow f} \left\| R_{\tilde{f}} \tilde{f} - u_f^* \right\|_U = 0.$$

Un método famoso para resolver problemas inestables es la regularización de Tikhonov, que consiste en la resolución de un problema variacional para el funcional de Tikhonov:

$$\Phi_\alpha [u_\alpha] = \inf_{u \in U} \Phi_\alpha [u]; \tag{1.2}$$

$$\Phi_\alpha [u] = \|Au - f\|_F^2 + \alpha \|Lu\|_G^2, \quad \alpha \geq 0,$$

donde U es un espacio de Hilbert, L es un operador lineal, cerrado, que actúa del espacio U en el espacio de Hilbert G , el parámetro α es un parámetro de regularización.

Teorema 1.1.1. *El método de Tikhonov es el método de regularización, si*

$$\|Au - f\|^2 / \alpha \rightarrow 0, \quad \text{para } \alpha \rightarrow 0, \|Au - f\| \rightarrow 0.$$

La solución del problema 1.2 se puede obtener como la solución u_α de las ecuaciones de Euler:

$$(A^*A + \alpha L^*L)u_\alpha = A^*f. \quad (1.3)$$

Para construir un algoritmo para resolver numéricamente el problema 1.2 se necesita tener unas **discretizaciones**: un subespacio U_N para el espacio U , los operadores A_N para el operador A y L_N para L .

Supongamos que tenemos estas discretizaciones, de dimension finita, y sea $\varphi_i, i = 1, \dots, N$ una base del espacio U_N . Entonces, se puede buscar una solución aproximada del problema 1.2 en la forma:

$$u_N = \sum_{i=1}^N c_i \varphi_i \quad \text{con coeficientes } c_i, i = 1, \dots, N \text{ desconocidos.}$$

Después de sustituir u_N en el problema 1.2 obtenemos para la solución $c_i^\alpha, i = 1, \dots, N$ un sistema de ecuaciones lineales algebraicas (SELA) con una matriz del siguiente tipo

$$A_N^\alpha = (A_N^*A_N + \alpha L_N^*L_N). \quad (1.4)$$

Esta matriz A_N^α tiene algunos defectos desde el punto de vista numérico:

1) el número de acondicionamiento es el cuadrado del número de acondicionamiento de A_N ;

2) si el operador A y la matriz A_N tienen alguna buena propiedad, es posible, que la matriz A_N^α no tenga esa propiedad.

1.1.4. Elección del parámetro de regularización

Principio de discrepancia de Morozov. Para construir un algoritmo de solución del problema es necesario escoger α en el método de regularización de Tikhonov de manera, que garantice la estabilidad. Una manera para escoger dicho parámetro es el principio de discrepancia de Morozov:

$\alpha = \alpha^*$ se escoge como la solución de la ecuación no lineal

$$\|Au_\alpha - f\|_F^2 = (\delta^0)^2,$$

donde $\delta^0 = \delta^0(\delta)$ es una estimación del error δ en los datos de entrada.

Para calcular α^* es necesario usar un proceso iterativo, que genere una sucesión α_m que tiende a α^* . Para la regularización de Tikhonov es necesario después de la **discretización** resolver SELA con la matriz A_N^α para todos $\alpha_m, m = 1, \dots, M$. Esto requiere mucho tiempo y memoria del computador.

1.1.5. Programas computacionales

Comprender la forma en que una neurona responde a una corriente aplicada, no es posible sin un cuidadoso análisis matemático. Los modelos matemáticos de estos procesos involucran sistemas de ecuaciones cuyo análisis es no trivial. Un esfuerzo importante para comprender estos procesos ha sido la búsqueda de modelos sencillos que puedan simular este tipo de fenómeno de una manera realista, pero que al mismo tiempo sean susceptibles de un tratamiento y análisis convincente. En los últimos años se ha incrementado el número de neurobiólogos que construyen o usan modelos computacionales como parte de sus esfuerzos por entender diferentes funciones de sistemas neuronales:

CLAMPFIT

Diseñado para una gran variedad de experimentos, pCLAMP la última versión de este software se ha vuelto necesario para la experimentación y análisis electrofisiológicos. La flexibilidad que el pCLAMP ofrece es adaptar investigaciones a muchos usos fuera de sus aplicaciones tradicionales en electrofisiología.

NEURON

El NEURON (<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>) es un poderoso programa para el modelado y simulación de neuronas y redes de neuronas. Permite modelar neuronas de alta complejidad conectando múltiples secciones de una dimensión a fin de armar cualquier tipo de morfología. También permite conectar múltiples propiedades de membrana en dichas secciones (por ej. canales, sinapsis, concentraciones iónicas, etc.). El cual permite analizar datos de fijación de voltaje y fijación de corriente.

GENESIS (GEneral NEural SIMulation System)

GENESIS (<http://www.genesis-sim.org/GENESIS/>) fue diseñado basándose en el modelo clásico de Hodgkin y Huxley. El programa GENESIS fue desarrollado como una herramienta de investigación que provee un medio estándar y flexible para construir modelos estructuralmente realistas de sistemas neuronales. GENESIS fue diseñado desde el comienzo para permitir el desarrollo de simulaciones en cualquier nivel

de complejidad, de componentes subcelulares y reacciones bioquímicas para células enteras y redes de células. Uno de los tutoriales llamado Squid, en el cual se usa en modo Current Clamp (fijación de corriente), donde uno de los parámetros es la corriente aplicada I . Al variar este parámetro se obtienen diferentes gráficas, entre ellas, la que muestra los potenciales de acción generados por el programa GENESIS al aplicar dicha corriente.

Debido a la gran importancia que ha adquirido la modelación matemática para modelar ciertos fenómenos es factible desarrollar nuevas formas para identificar parámetros.

1.2. Algunos aspectos fisiológicos y anatómicos del sistema vestibular

El aparato vestibular se localiza dentro del oído interno y detecta los movimientos de la cabeza y su posición en el espacio; para realizar esta función cuenta con epitelios sensoriales ubicados estratégicamente, que permiten detectar las aceleraciones angulares y lineales de la cabeza (Wilson y Peterson, 1980). El vestíbulo está formado por un laberinto membranoso que se encuentra alojado en un laberinto óseo que lo delimita en toda su extensión. En el interior del laberinto membranoso se encuentra la endolinfa; ésta es un medio con alta concentración de potasio, semejante a la del líquido intracelular, el espacio entre el laberinto membranoso y el óseo está ocupado por la perilinfa, que corresponde al líquido extracelular.

1.2.1. Estructura del sistema vestibular

En los mamíferos el sistema vestibular consta de órganos otolíticos (utrículo y sáculo) que responden a aceleraciones lineales, y de canales semicirculares (anterior, posterior y lateral) que responden a aceleraciones angulares, ver fig. 1.1.

En estas estructuras se encuentran células sensoriales mecanorreceptoras (células ciliadas) localizadas en zonas específicas: en las crestas de las ámpulas en el caso de canales semicirculares, y en las máculas en el caso de órganos otolíticos.

Los órganos vestibulares se comportan de manera análoga a un sistema de control inercial, ya que las aceleraciones lineales pueden ser el

resultado del movimiento translacional de la cabeza o de un cambio en la orientación de la misma con respecto a la normal; mientras que, las aceleraciones angulares resultan de movimientos rotatorios de la cabeza [41].

En el hombre, este aparato tiene tres funciones:

- a) Es el órgano primario del equilibrio, jugando un papel dominante en la sensación subjetiva del movimiento y la orientación espacial,
- b) Las entradas vestibulares al sistema de control postural generan el ajuste de la actividad muscular y la posición corporal para mantener el equilibrio, y
- c) Las influencias vestibulares sobre los movimientos de los ojos tienden a estabilizar a estos últimos en el espacio durante los movimientos de la cabeza [41].

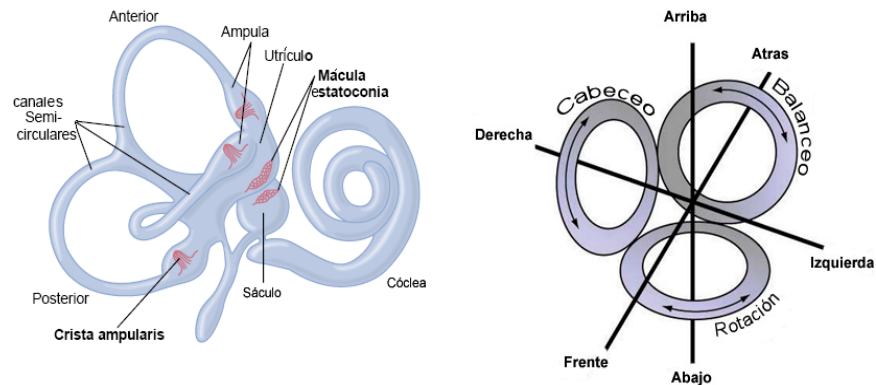


Figura 1.1: En la izquierda, esquema del oído interno en un vertebrado, destacan los tres canales semicirculares en planos ortogonales, el utrículo y el sáculo. En la derecha, esquema de la ubicación de los canales semicirculares en tres planos ortogonales entre si. Cada canal detecta un tipo específico de movimiento. El canal posterior sensa el Cabeceo (pitch), el anterior el balanceo (tilt) y el lateral las rotaciones (roll) de la cabeza.

1.2.2. Canales semicirculares

Los canales semicirculares son conductos cilíndricos que al igual que la mayor parte del laberinto membranoso están formados por una capa de epitelio simple pavimentoso. Los canales semicirculares, como su

CAPÍTULO 1. PRELIMINARES

1.2. ALGUNOS ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y ANATÓMICOS DEL SISTEMA VESTIBULAR

nombre lo indica, forman una semicircunferencia equivalente a alrededor de tres cuartas partes de un círculo completo. Se encuentran en número de tres y se denominan según su posición como canal semicircular anterior o superior, posterior o inferior y lateral u horizontal. El extremo anterior del canal semicircular lateral desemboca en el saco utricular, mientras que los canales anterior y posterior presentan sus extremos fusionados dando origen a la cruz común, que a su vez desemboca también en la parte posterior del utrículo.

El ámpula es un alargamiento bulboso localizado al extremo de cada canal y contiene el epitelio sensorial llamado cresta ampular. Esta estructura es una saliente redondeada y está situada en la parte media del ámpula, orientada a la luz del conducto y con su eje longitudinal perpendicular a la dirección del ducto semicircular tocando con sus extremos ligeramente ensanchados ambas paredes ampulares; estos extremos reciben el nombre de plano semilunar. Las células ciliadas se localizan en la parte superior de la cresta exponiendo el aparato ciliar a la luz del ámpula. Sobre la cresta existe una estructura extracelular gelatinosa llamada cúpula que sella la cresta con las paredes y techo del ámpula a manera de diafragma. El acople mecánico en las crestas es distinto al que presentan otros órganos como el sáculo y el utrículo. En éste caso los cilios de las células sensoriales están embebidos en la cúpula y son significativamente más largos que en el resto de los neuroepitelios vestibulares llegando a medir hasta $70 \mu m$ [5]. El desplazamiento inercial de la endolinfa flexiona la cúpula y secundariamente los cilios en ella embebidos.

Cada canal es aproximadamente ortogonal con respecto de los planos descritos por los demás y prácticamente coplanar con el canal sinérgico del vestíbulo del lado opuesto (fig. 1.1).

Estas estructuras tienen como función detectar aceleraciones angulares y la respuesta de cada canal está determinada por el componente de la aceleración angular de la cabeza que coincide con el plano del canal semicircular respectivo ([4]; [5]; [20]).

1.2.3. Célula ciliada

Las células ciliadas son los mecanorreceptores en los órganos auditivos, vestibulares y de la línea lateral. De la superficie apical de las células ciliadas emerge un conjunto de 60 a 100 cilios de los cuales uno, el kinocilio, se localiza en un extremo. El kinocilio es un cilio verdadero

ya que presenta un patrón de nueve microtúbulos dobles que corren en toda su longitud y tienen su origen en la célula ciliada en el cuerpo basal. Los nueve pares de microtúbulos se encuentran rodeando un décimo par central. Los estereocilios son digitaciones de membrana citoplasmática y están arreglados en series generalmente más cortas que el kinocilio y siguen un patrón hexagonal sobre la superficie celular. El kinocilio se encuentra en un extremo del haz de estereocilios; esto determina la polarización funcional de las células ciliadas tanto de las crestas ampulares como de las máculas. Cada zona presenta el kinocilio con diferente posición dentro del haz ciliar, esta disposición puede ser concéntrica o excéntrica ([5]); además Lewis reportó la existencia de seis tipos de células ciliadas que se distribuyen de manera característica en las distintas regiones de los neuroepitelios del aparato vestibular en la rana toro ([20]).

Se han descrito uniones cruzadas al parecer de naturaleza proteica, también llamadas uniones de punta (tip links), entre estereocilios cocleares (en mamíferos); entre los estereocilios más largos y el kinocilio, Pickles en 1984 demostró que en las células ciliadas cocleares existen estas ligaduras y ahora se sabe que son determinantes en el fenómeno de polarización funcional de la respuesta de las células ciliadas. La importancia de la polarización funcional radica en que al flexionarse el haz de cilios, si la flexión es en la dirección al kinocilio se produce una despolarización de la célula ciliada, por el contrario, una flexión contra el kinocilio producirá una hiperpolarización de la célula ciliada ([27]).

La sinapsis aferente en las células ciliadas tipo I se caracteriza por presentar en la porción presináptica un cuerpo electrodenso de unos 200 nm de diámetro llamado cuerpo sináptico, rodeado de vesículas claras de entre 20 y 50 nm. En la terminal postsináptica (dendrita) existe un engrosamiento de la membrana en la zona involucrada. La sinapsis eferente en ambos tipos de células presenta un cúmulo de vesículas en la terminal presináptica (dendrita) y en la postsináptica existe una estructura alargada llamada cisterna subsináptica. Las fibras eferentes forman conexiones dendrosomáticas tipo botón en las células tipo II, mientras que en las tipo I el contacto es sobre el cáliz aferente ([40]; [5]) ver fig. 1.2. Cada eferente puede hacer contacto sobre una sola célula ciliada o sobre un grupo de ellas. Este complicado patrón de inervación puede ser en parte responsable de diferentes patrones de descarga espontáneos, que se han observado en fibras aferentes vestibulares primarias ([4]).

CAPÍTULO 1. PRELIMINARES
1.2. ALGUNOS ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y ANATÓMICOS
DEL SISTEMA VESTIBULAR

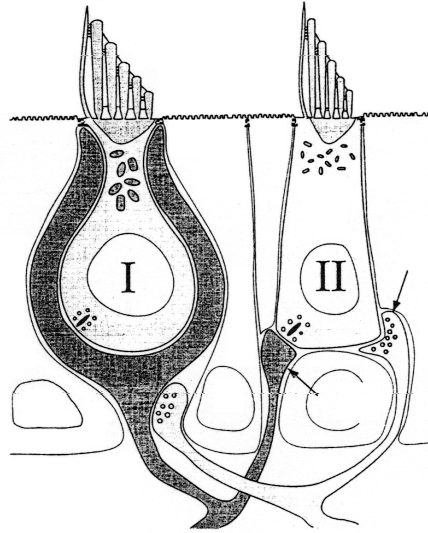


Figura 1.2: Células ciliadas tipo I y II. Puede observarse que las células ciliadas tipo I tienen forma de ánfora y están rodeadas completamente por el cáliz de una terminal aferente. Las células ciliadas tipo II son más cilíndricas y reciben terminales aferentes (ba) y eferentes (be) en botón. Ambos tipos de terminales aferentes presentan un cuerpo sináptico cuya función se desconoce (Tomado de [7]).

Las aceleraciones lineales o angulares, luego de un complejo proceso de acoplamiento mecánico producen una deflexión del haz de cilios en las células sensoriales, con la subsecuente alteración del potencial eléctrico de la célula. El desplazamiento del haz de cilios de una célula determina que se dispare una cascada de eventos que, finalmente, en función del estado previo del sistema y de la actividad del conjunto de las células sensoriales que componen una unidad funcional, determina que se active o inhiba una vía nerviosa. Las células ciliadas detectan las deflexiones del haz de cilios por un proceso conocido como transducción mecanoeléctrica: convierten el desplazamiento de sus pelos sensorios en un cambio de su potencial eléctrico debido a los cambios de una conductancia de potasio a través de canales mecanotransductores inespecíficos. Desde el movimiento de los cilios hasta la transmisión del mensaje a la neurona aferente ocurren una serie de procesos que son: movimiento de los cilios, transducción mecanoeléctrica, generación del potencial

CAPÍTULO 1. PRELIMINARES
1.2. ALGUNOS ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y ANATÓMICOS
DEL SISTEMA VESTIBULAR

receptorial en la célula sensorial, liberación de un transmisor químico y potenciación o inhibición de la frecuencia de descarga de las aferentes vestibulares (potencial generador) (fig.1.3).

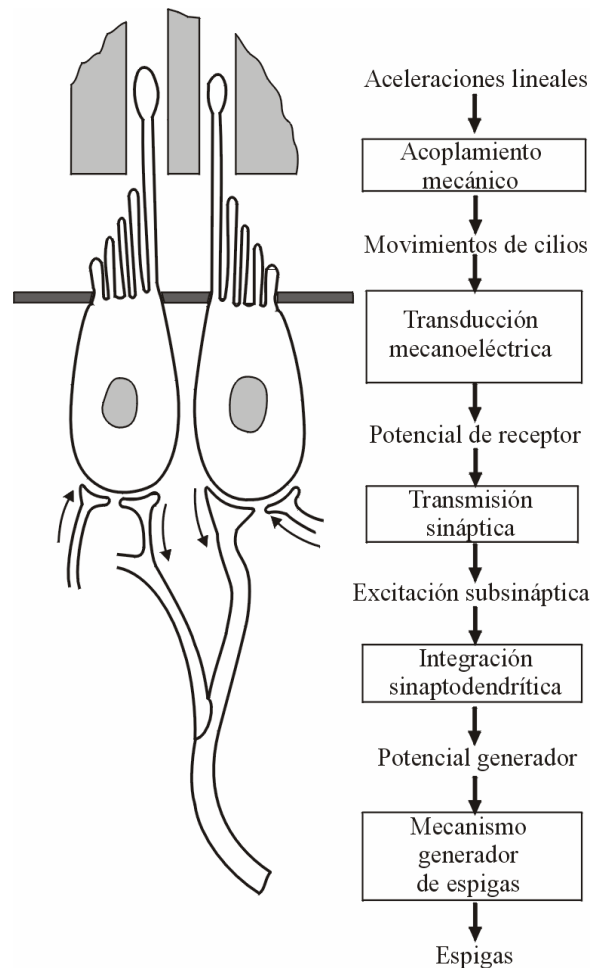


Figura 1.3: Esquema de la cascada de eventos que median la detección de aceleraciones en el sistema auditivo y vestibular.

1.2.4. Célula nerviosa

El cerebro consta de células nerviosas y de células glia. La célula nerviosa se le conoce como neurona, su tamaño y forma varían unas con

CAPÍTULO 1. PRELIMINARES

1.2. ALGUNOS ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y ANATÓMICOS DEL SISTEMA VESTIBULAR

otras; son células excitables que transmiten impulsos a otras células. Una neurona típica funcionalmente puede dividirse en tres partes:

Axón. Es un tubo delgado que surge del cuerpo de la célula y viaja a una distancia de entre micrómetros hasta metros. Proteínas especializadas en el plasma de la membrana axonal que permite al axón transmitir señales eléctricas rápidas a lo largo de su longitud, del soma hasta la terminal.

Dentrita. Es usualmente donde la información se recibe de otras neuronas. Son procesos neuronales delgadas y mucho más cortas que el axón y tienen muchas ramificaciones, dando lugar a una red densa del proceso llamada árbol de dendrita.

Soma. Es la unidad central de procesamiento donde contiene al núcleo de la célula, en cuyo interior actúan los mecanismos bioquímicos sintetizadores de enzimas y ocurren los demás procesos esenciales para la vida de la célula.

Además las neuronas se clasifican debido al número, la longitud y la forma de ramificación como sigue:

1. Unipolares: tienen una sola neurona que se divide en dos ramas de corta distancia, estas ramas tienen las características estructurales y funcionales de un axón, una se dirige hacia alguna estructura periférica mientras que la otra al sistema nervioso central.
2. bipolares: éstas poseen un cuerpo alargado y de cada parte de su cuerpo parte una neurita, se hallan en los ganglios sensitivos de la cóclea y del sistema vestibular, también en los de la vista y el olfato.
3. Pseudounipolares: tienen una sola prolongación que sale al soma, dos prolongaciones una axónica y la otra dentrítica.
4. Multipolares: tienen algunas neuritas que nacen del cuerpo celular mayormente dentritas, con excepción de la prolongación del axón.

Las células nerviosas y musculares son excitables o sea capaces de autogenerar impulsos electroquímicos en sus membranas y, en la mayoría de los casos emplearlos para transmitir señales a lo largo de estas membranas. Las neuronas como células excitables y capaces de transportar

CAPÍTULO 1. PRELIMINARES
1.2. ALGUNOS ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y ANATÓMICOS
DEL SISTEMA VESTIBULAR

información a otras células, envían los mensajes mediante un proceso electroquímico donde se dan movimiento de iones, todo a través de su membrana selectiva que es permeable a algunos iones y a otros no. Los iones más comúnmente encontrados tanto dentro como fuera de las células son: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- , se encuentran también en el exterior otras sustancias como: Mg^{2+} , Ca^2 , glucosa, urea, aminoácidos y hormonas.

Capítulo 2

Algoritmos numéricos de identificación de parámetros

Los fenómenos eléctricos desempeñan un papel importante en la fisiología de las células nerviosas. Esto se conoce desde el siglo XIX, pero a mediados del siglo XX hubo un avance importante, basado en una serie de experimentos; Hodgkin y Huxley estudiaron el comportamiento de las corrientes iónicas de Sodio (Na^+) y Potasio (K^+) en el axón gigante de la neurona de un calamar al ser estimulada con una corriente externa. Finalmente, en 1952, estos investigadores propusieron un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales, conocido hoy en día como modelo de Hodgkin y Huxley (HH), que describe la dinámica del potencial de membrana de una neurona ante la acción de una corriente aplicada. Este modelo es muy bueno en el sentido de que reproduce la mayoría de las propiedades electrofisiológicas del axón gigante del calamar. Sin embargo, por su dimensión y su no linealidad dificulta muchísimo su análisis cualitativo. Por lo anterior, los estudios que se han realizado con el modelo se apoyan solamente en simulaciones computacionales, basadas en la solución numérica. Para entender y comprender mejor el fenómeno neuroeléctrico, se han construido modelos de orden inferior que presentan una estructura matemática más simple y que capturan la esencia dinámica de algunos de los procesos involucrados de la dinámica de una neurona como son los modelos: rápido, rápido-lento y FitzHugh-Nagumo

(FHN). Otro modelo modificado y simplificado fue propuesto por el Dr. Enrique Soto y el Dr. Vladimir Alexandrov [2]. La primera modificación que hicieron con respecto al modelo original de Hodgkin-Huxley es el uso de los parámetros para la rata; las otras dos modificaciones adicionales es sobre las constantes de tiempo: un parámetro " h_K " de inactivación para la corriente de potasio I_K , lo segundo es en la aproximación $h + n = 0.8$, aquí se tuvo la siguiente modificación $h + n = C(V_2)$, $C(V_2)$ es una relación que se encuentra al observar el comportamiento de los datos experimentales que tiene un valor constante por cada $V_2 \in [-100mV, 100mV]$. Adicionalmente, este modelo tiene una descripción compleja para la corriente de potasio $I_K = g_K^{max} n^4 h_K (V_2 - V_K)$.

Como se observa en el texto anterior la identificación de parámetros tiene como finalidad establecer un puente entre el dominio de la realidad y el de los modelos que pretenden representarla, contribuyendo a entender mejor la primera y perfeccionar estos últimos, es decir el objetivo de la identificación de parámetros es desarrollar o mejorar la representación matemática de un sistema físico usando datos experimentales. En el presente capítulo desarrollamos una nueva manera de recuperar los parámetros (coeficientes) funcionales. El método que aplicamos lleva por nombre Método Local (ML) y es un nuevo método para la recuperación de coeficientes en una forma más general para sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de orden tres. Primeramente aplicamos el método local para problemas inversos a un sistema simplificado del tipo de Hodgkin-Huxley de dimensión tres: Dinámica de la neurona aferente. Este sistema de ecuaciones diferenciales está descrito por [2]:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dV}{dt} &= I_{Sin} - I_{Na} - I_K - I_L, \\ I_{Na} &= g_{Na}^{max} (m_\infty(V))^3 (C(V) - n) (V - V_{Na}), \\ I_K &= g_K^{max} n^4 h_K (V - V_K), \\ I_L &= g_L^{max} (V_2 - V_L), \end{aligned} \tag{2.1}$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \tag{2.2}$$

$$\frac{dh_K}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h_K) - \beta_h(V)h_K, \tag{2.3}$$

con $(V, n, h_K) \in \mathbb{R}^3$. Los coeficientes funcionales $\alpha_n(V)$, $\beta_n(V)$, $\alpha_{h_K}(V)$ y $\beta_{h_K}(V)$ son constantes no negativos de proporción dependientes del voltaje V , las cuales describen las razones de transición de los estados no permisivo a permisivo y permisivo a no permisivo respectivamente. Dicho de otra forma, las ecuaciones 2.2 y 2.3 corresponden al siguiente

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE
IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS**
2.1. MÉTODO LOCAL PARA EL PROBLEMA INVERSO

esquema: $p \stackrel{\beta_i(V)}{\underset{\alpha_i(V)}{=}} 1 - p$, $p = \{n, h\}$, $i \in \{n, h\}$. α_i especifica cuánta transición ocurre entre el estado cerrado y el estado abierto; β_i expresa el número de transiciones del estado abierto al estado cerrado. Dichos parámetros funcionales están dados por:

$$\begin{aligned}\alpha_n(V) &= \frac{n_\infty(V)}{\tau_n(V)}, \\ \beta_n(V) &= \frac{1}{\tau_n(V)} - \alpha_n(V), \\ \alpha_h(V) &= \frac{h_{K\infty}(V)}{\tau_{hK}(V)}, \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{\tau_{hK}(V)} - \alpha_h(V).\end{aligned}\tag{2.4}$$

A continuación definimos que es un problema directo e inverso:

Definición 2.0.1. (*Problema directo*): El problema directo para el sistema (2.1)-(2.3) consiste en encontrar las soluciones de V , n y h dadas las expresiones de las funciones $\alpha_n(V)$, $\beta_n(V)$, $\alpha_h(V)$ y $\beta_h(V)$ y las condiciones iniciales V_0 , n_0 , h_0 de acuerdo al problema de Cauchy.

Definición 2.0.2. (*Problema inverso*): El problema inverso consiste en recuperar los coeficientes α_n , β_n , α_h y β_h usando datos obtenidos de los valores del potencial de membrana V del modelo (2.1). Las aproximaciones tradicionales son presentadas por fórmulas racional-exponencial con parámetros constantes [2]. La identificación de estos parámetros requiere la solución del sistema no lineal de tres ecuaciones correspondiente a (2.1)-(2.3).

El método local para la identificación de dos parámetros funcionales en sistemas simplificados tipo Hodgkin-Huxley está propuesto en [13]. Aquí presentamos el desarrollo del Método Local para el sistema (2.1)-(2.3).

2.1. Método local para el problema inverso

Supongamos que los datos de entrada podemos considerar como N valores medidos $V_i = V(t_i)$ de la función potencial en puntos t_i , $i = 1, \dots, N$ de la variable *tiempo*.

2.1.1. Aproximación por expansiones constantes a pedazos

Las aproximaciones propuestos $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ para α_n , β_n , α_h y β_h son presentados como expansiones constantes a pedazos con coeficientes

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE
IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS**
2.1. MÉTODO LOCAL PARA EL PROBLEMA INVERSO

desconocidos $\{a_i\}$, $\{b_i\}$:

$$\bar{\alpha}_n(V) = \sum_{i=1}^{N-1} a_i S_i(V),$$

$$\bar{\beta}_n(V) = \sum_{i=1}^{N-1} a_{i+N-1} S_i(V).$$

$$\bar{\alpha}_h(V) = \sum_{i=1}^{N-1} b_i S_i(V),$$

$$\bar{\beta}_h(V) = \sum_{i=1}^{N-1} b_{i+N-1} S_i(V).$$

Donde $S_i(V)$ son funciones básicas constantes a pedazos y son construidos sobre los puntos auxiliares $\{\bar{V}_i\}$, $i = 1, \dots, N$ tal que

$$\min_i \{V_i\} = \bar{V}_1 \leq \bar{V}_2 \leq \dots \leq \bar{V}_N = \max_i \{V_i\}.$$

El método propuesto para la construcción de los coeficientes $\{a_i\}$, $\{b_i\}$ consiste en los siguientes pasos:

- 1) Calcular la aproximación para la dV/dt en los puntos $\{t_i\}$ por diferencias divididas;
- 2) Calcular los valores de aproximación n_i para $n(t_i)$ y h_i para $h(t_i)$ de la primera ecuación del sistema (2.1);
- 3) Calcular la aproximación n'_i y h'_i , para las dn/dt y dh/dt en los puntos t_i por diferencias divididas;
- 4) Calcular para cada índice $i = 1, \dots, N - 1$ los coeficientes a_i , a_{i+N-1} , b_i , b_{i+N-1} como la solución del esquema de colocación local

$$\begin{aligned} \acute{n}_i &= (1 - n_i)a_i - n_i a_{i+N-1}, \\ \acute{n}_{i+1} &= (1 - n_{i+1})a_i - n_{i+1} a_{i+N-1}. \end{aligned} \quad (2.5)$$

$$\begin{aligned} \acute{h}_i &= (1 - h_i)a_i - h_i a_{i+N-1}, \\ \acute{h}_{i+1} &= (1 - h_{i+1})a_i - h_{i+1} a_{i+N-1}. \end{aligned} \quad (2.6)$$

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE
IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS**
2.1. MÉTODO LOCAL PARA EL PROBLEMA INVERSO

Ahora analicemos como es el determinante de las matrices de los sistemas lineales anteriores.

El determinante de la matriz de los sistemas considerados es igual a:

$$\begin{aligned} \det(A) &= -(1 - p_i)p_{i+1} + p_i(1 - p_{i+1}) \\ &= p_i - p_{i+1} \quad p \in \{n, h\}. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Las soluciones de los sistemas lineales algebraicas (2.5) y (2.6) existen y son únicas si los valores de aproximación n_i y h_i de las funciones $n(t)$, $h(t)$:

- a) no son constantes a pedazos en un subintervalo y el número de nodos es suficientemente grande ó
- b) si las funciones $n(t)$ y $h(t)$ son monótonas, se puede utilizar cualquier número de nodos.

2.1.2. Aproximación por spline lineales

Las aproximaciones propuestas $\bar{\alpha}_n, \bar{\beta}_n, \bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ para $\alpha_n, \beta_n, \alpha_h$ y β_h son presentadas como splines lineales a pedazos con coeficientes desconocidos $\{a_i\}, \{a_{i+N-1}\}$:

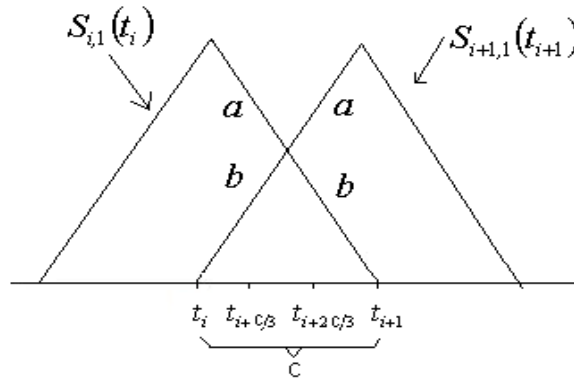


Figura 2.1: Esquema

$$\bar{\alpha}(V) = \sum_{i=1}^{N-1} a_i S_{i,1}(V)|_{t=t_i} = a_i, \quad \bar{\beta}(V) = \sum_{i=1}^{N-1} a_{i+N-1} S_{i,1}(V)|_{t=t_i} = a_{i+N-1}$$

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE
IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS**
2.1. MÉTODO LOCAL PARA EL PROBLEMA INVERSO

Tomando a c como el paso y $t = \{t_i, t_{i+c/3}, t_{i+2c/3}, t_{i+1}\}$, con $p = \{n, h\}$

$$\begin{aligned} t = t_i : p'_i &= (1 - p_i) \bar{\alpha}(V)|_{t=t_i} - p_i \bar{\beta}(V)|_{t=t_i} \\ &= (1 - p_i)a_i - p_i a_{i+N-1}, \end{aligned} \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} t = t_{i+\frac{c}{3}} : \\ p'_{i+\frac{1}{3}} &= \left(1 - p_{i+\frac{1}{3}}\right) \left[a_i S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) + a_{i+1} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) \right] - \\ &- p_{i+\frac{1}{3}} \left[a_{i+N-1} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) + a_{i+N} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) \right], \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\begin{aligned} t = t_{i+\frac{2c}{3}} : \\ p'_{i+\frac{2}{3}} &= \left(1 - p_{i+\frac{2}{3}}\right) \left[a_i S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) + a_{i+1} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) \right] - \\ &p_{i+\frac{2}{3}} \left[a_{i+N-1} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) + a_{i+N} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) \right], \end{aligned} \quad (2.10)$$

$$t = t_{i+1} : p'_{i+1} = (1 - p_{i+1})a_{i+1} - p_{i+1}a_{i+N}. \quad (2.11)$$

Las expresiones (2.8)-(2.11) se puede expresar en forma matricial

$$\begin{pmatrix} p'_i \\ p'_{i+\frac{1}{3}} \\ p'_{i+\frac{2}{3}} \\ p'_{i+1} \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} a_i \\ a_{i+1} \\ a_{i+N-1} \\ a_{i+N} \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

donde la matriz $A =$

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & -p_i & 0 \\ \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) & \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ -p_{i+1} \end{pmatrix} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) \\ \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) & \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ -p_{i+1} \end{pmatrix} S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) \end{pmatrix}.$$

De acuerdo como se planteó $S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) = S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right)$ y $S_{i+1,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) = S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right)$ entonces la matriz A queda expresado como

$$= \begin{pmatrix} 0 & 0 & -p_i & 0 \\ \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) & \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ -p_{i+1} \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right) \\ \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) & \begin{pmatrix} 1 - p_{i+\frac{1}{3}} \\ 1 - p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ 0 \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) & \begin{pmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}} \\ -p_{i+\frac{2}{3}} \\ -p_{i+1} \end{pmatrix} S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}}\right) \end{pmatrix}.$$

Para reducir la expresión de A hacemos $a = S_{i,1} \left(t_{i+\frac{1}{3}}\right)$, $b =$

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE
IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS**
2.1. MÉTODO LOCAL PARA EL PROBLEMA INVERSO

$S_{i,1} \left(t_{i+\frac{2}{3}} \right)$ quedando

$$A = \begin{pmatrix} (1-p_i) & 0 & -p_i & 0 \\ \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)a & \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)b & -p_{i+\frac{1}{3}}a & -p_{i+\frac{1}{3}}b \\ \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)b & \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)a & -p_{i+\frac{2}{3}}b & -p_{i+\frac{2}{3}}a \\ 0 & (1-p_{i+1}) & 0 & -p_{i+1} \end{pmatrix}.$$

Ahora lo que nos interesa ver si el $\text{Det}(A)$ es diferente de cero. Para ello calculamos el determinante de la matriz A de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{Det}(A) &= \\ &= (1-p_i) \begin{vmatrix} \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)b & -p_{i+\frac{1}{3}}a & -p_{i+\frac{1}{3}}b \\ \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)a & -p_{i+\frac{2}{3}}b & -p_{i+\frac{2}{3}}a \\ (1-p_{i+1}) & 0 & -p_{i+1} \end{vmatrix} - \\ &- p_i \begin{vmatrix} \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)a & \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)b & -p_{i+\frac{1}{3}}b \\ \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)b & \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)a & -p_{i+\frac{2}{3}}a \\ 0 & (1-p_{i+1}) & -p_{i+1} \end{vmatrix} = \\ &= (1-p_i) \left\{ (1-p_{i+1}) \begin{vmatrix} -p_{i+\frac{1}{3}}a & -p_{i+\frac{1}{3}}b \\ -p_{i+\frac{2}{3}}b & -p_{i+\frac{2}{3}}a \end{vmatrix} - p_{i+1} \begin{vmatrix} \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)b & -p_{i+\frac{1}{3}}a \\ \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)a & -p_{i+\frac{2}{3}}b \end{vmatrix} \right\} - \\ &- p_i \left\{ -(1-p_{i+1}) \begin{vmatrix} \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)a & -p_{i+\frac{1}{3}}b \\ \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)b & -p_{i+\frac{2}{3}}a \end{vmatrix} - p_{i+1} \begin{vmatrix} \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)a & \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right)b \\ \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)b & \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right)a \end{vmatrix} \right\} \\ &= (1-p_i) \left\{ (1-p_{i+1}) \left[a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} \right] - p_{i+1} \left[a^2 \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right) p_{i+\frac{1}{3}} - b^2 \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right) p_{i+\frac{2}{3}} \right] \right\} - \\ &- p_i \left\{ -(1-p_{i+1}) \left[b^2 \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right) p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right) p_{i+\frac{2}{3}} \right] - \right. \\ &\left. - p_{i+1} \left[a^2 \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right) \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right) - b^2 \left(1-p_{i+\frac{2}{3}}\right) \left(1-p_{i+\frac{1}{3}}\right) \right] \right\} = \\ &= (1-p_i) \left\{ \begin{aligned} &a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - \\ &- a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} \end{aligned} \right\} - \\ &- p_i \left\{ \begin{aligned} &-(1-p_{i+1}) \left[b^2 p_{i+\frac{1}{3}} - b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_{i+\frac{2}{3}} + a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} \right] - \\ &- p_{i+1} \left[a^2 - a^2 p_{i+\frac{2}{3}} - a^2 p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 + b^2 p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} \right] \end{aligned} \right\} = \\ &= (1-p_i) \left\{ \begin{aligned} &a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - \\ &- a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} \end{aligned} \right\} - \\ &- p_i \left\{ \begin{aligned} &-b^2 p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_{i+\frac{2}{3}} - a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + \\ &+ b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} - b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} + a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - \\ &- p_{i+1} a^2 + a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} + a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + \\ &b^2 p_{i+1} - b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} - b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} + b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} \end{aligned} \right\} = \end{aligned}$$

**CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE
IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS**
2.1. MÉTODO LOCAL PARA EL PROBLEMA INVERSO

$$\begin{aligned}
&= a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - \\
&- a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - \\
&- a^2 p_i p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + b^2 p_i p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + \\
&+ a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} + b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + \\
&+ b^2 p_i p_{i+\frac{1}{3}} - b^2 p_i p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_i p_{i+\frac{2}{3}} + a^2 p_i p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - \\
&- b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} - a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + \\
&+ p_i p_{i+1} a^2 - a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} - a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} + a^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - \\
&- b^2 p_i p_{i+1} + b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{1}{3}} + b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_i p_{i+1} p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+\frac{1}{3}}.
\end{aligned}$$

Eliminando términos de la expresión anterior obtenemos:

$$\begin{aligned}
&= b^2 p_i p_{i+\frac{1}{3}} - a^2 p_i p_{i+\frac{2}{3}} + a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - b^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + \\
&+ a^2 p_i p_{i+1} - b^2 p_i p_{i+1} - a^2 p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+1} + b^2 p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+1}.
\end{aligned}$$

Ahora agrupando se obtiene

$$\begin{aligned}
&= a^2 \left[p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} - p_i p_{i+\frac{2}{3}} - p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+1} + p_i p_{i+1} \right] + \\
&b^2 \left[p_i p_{i+\frac{1}{3}} - p_{i+\frac{1}{3}} p_{i+\frac{2}{3}} + p_{i+\frac{2}{3}} p_{i+1} - p_i p_{i+1} \right] = \\
&= a^2 \left[p_{i+\frac{2}{3}} \left(p_{i+\frac{1}{3}} - p_i \right) - p_{i+1} \left(p_{i+\frac{1}{3}} - p_i \right) \right] + \\
&b^2 \left[p_{i+1} \left(p_{i+\frac{2}{3}} - p_i \right) - p_{i+\frac{1}{3}} \left(p_{i+\frac{2}{3}} - p_i \right) \right]
\end{aligned}$$

quedando como expresión final

$$= a^2 \left(p_{i+\frac{1}{3}} - p_i \right) \left(p_{i+\frac{2}{3}} - p_{i+1} \right) - b^2 \left(p_{i+\frac{2}{3}} - p_i \right) \left(p_{i+\frac{1}{3}} - p_{i+1} \right) \quad (2.13)$$

como el determinante de A.

Análisis del determinante de la matriz A.

Para ello analizaremos la siguiente expresión

$$a^2 \left(p_{i+\frac{1}{3}} - p_i \right) \left(p_{i+\frac{2}{3}} - p_{i+1} \right) - b^2 \left(p_{i+\frac{2}{3}} - p_i \right) \left(p_{i+\frac{1}{3}} - p_{i+1} \right)$$

reordenando obtenemos

$$a^2 \left(p_{i+\frac{1}{3}} - p_i \right) \left(p_{i+1} - p_{i+\frac{2}{3}} \right) - b^2 \left(p_{i+\frac{2}{3}} - p_i \right) \left(p_{i+1} - p_{i+\frac{1}{3}} \right) \quad (2.14)$$

y suponiendo que $p(t)$ es lineal a pedazos de la forma $n(t) = kt + d$, es decir:

$$\begin{aligned}
p(t_i) &= k t_i + d, \\
p\left(t_{i+\frac{c}{3}}\right) &= k t_{i+\frac{c}{3}} + d, \\
p\left(t_{i+\frac{2c}{3}}\right) &= k t_{i+\frac{2c}{3}} + d, \\
p(t_{i+1}) &= k t_{i+1} + d;
\end{aligned}$$

ahora sustituyendo estas expresiones en (2.14) resulta

$$\begin{aligned}
 & a^2 \left(k \left(t_{i+\frac{\epsilon}{3}} - t_i \right) \right) \left(k \left(t_{i+1} - t_{i+\frac{2\epsilon}{3}} \right) \right) - b^2 \left(k \left(t_{i+\frac{2\epsilon}{3}} - t_i \right) \right) \left(k \left(t_{i+1} - t_{i+\frac{\epsilon}{3}} \right) \right) = \\
 & = a^2 \left(k \left(t_{\frac{\epsilon}{4}} \right) \right) \left(k \left(t_{\frac{\epsilon}{4}} \right) \right) - b^2 \left(k \left(t_{\frac{3\epsilon}{4}} \right) \right) \left(k \left(t_{\frac{3\epsilon}{4}} \right) \right) = \\
 & = a^2 \left(k \left(t_{\frac{\epsilon}{3}} \right) \right)^2 - b^2 \left(k \left(t_{\frac{2\epsilon}{3}} \right) \right)^2 = \\
 & = a^2 \left(t_{\frac{\epsilon}{3}} \right)^2 - b^2 \left(t_{\frac{2\epsilon}{3}} \right)^2. \tag{2.15}
 \end{aligned}$$

Ahora sustituyendo los valores de $a = \frac{2}{3}$, $b = \frac{1}{3}$ y los valores de $t_{\frac{\epsilon}{3}} = \frac{1}{3}$, $t_{\frac{2\epsilon}{3}} = \frac{2}{3}$ en (2.15) tenemos $= \left(\frac{4}{9}\right) \left(\frac{1}{9}\right) - \left(\frac{1}{9}\right) \left(\frac{4}{9}\right) = 0$. Es decir el determinante de la matriz A es igual a cero si y sólo si $p(t)$ es lineal a pedazos. Pero $p(t)$ no es lineal a pedazos por tanto el determinante de la matriz A es distinto de cero. Así expresamos el teorema 2.1.1

Teorema 2.1.1. *La solución del sistema (2.12) de las ecuaciones lineales algebraicas existe y es única si y sólo si $p(t)$:*

- a) *no es lineal a pedazos en un subintervalo y el número de nodos es suficientemente grande ó*
- b) *si la función $p(t)$ es monótona, se puede utilizar cualquier número de nodos.*

2.2. Experimentos numéricos

En ésta sección hacemos la simulación numérica para el problema directo e inverso.

2.2.1. Problema directo

Para el problema directo damos todos los parámetros funcionales y numéricos, el intervalo de tiempo para la integración y las condiciones iniciales del sistema (2.1)-(2.3).

Construimos las soluciones numéricas de $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$ del sistema (2.1)-(2.3), usando una rutina de Matlab. Las rutinas de Matlab resuelven problemas de condiciones iniciales para un conjunto de ecuaciones

diferenciales acopladas. Existen cinco tipos de rutinas (integradores) en Matlab: ode45, ode23, ode113, ode15s, ode23s; cada una de las cuales puede usarse si ciertas condiciones se satisfacen. Además las rutinas pueden cambiar dependiendo de la versión de Matlab en que se trabaje. El ode15s es una rutina implícita de multipaso que usa diferenciación numérica y su orden varía en 1-5. Es conveniente para problemas rígidos que requieren de una precisión moderada. Es la rutina que se debe intentar cuando la rutina ode45 (que utiliza el método de Runge-Kutta de orden 4 o 5) no funciona o su eficiencia deja mucho que desear.

Sobre la figura (2.2) se muestran los resultados de los experimentos numéricos sintéticos usando el integrador ode15s de matlab, con las condiciones iniciales $V_0 = -60 \text{ mV}$, $h_0 = 1$, $n_0 = 0$, los parámetros numéricos: $C_m = 1 \text{ microFarad/cm}^2$, $V_{Na} = 52 \text{ mV}$, $V_K = -84 \text{ mV}$, $V_L = -63 \text{ mV}$, $g_{Na} = 2.3 \text{ mS/cm}^2$, $g_K = 2.4 \text{ mS/cm}^2$, $g_L = 0.08 \text{ mS/cm}^2$, $I_{Sin} = 20 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$ y los parámetros funcionales que aparecen en el artículo [2]:

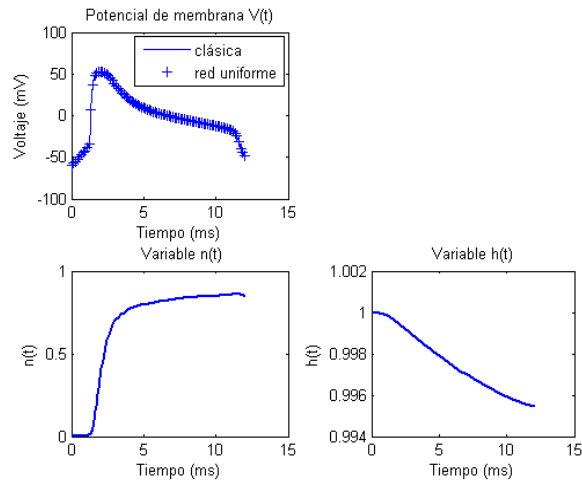


Figura 2.2: Gráficos de las soluciones exactas del problema directo.

A continuación recuperamos los coeficientes funcionales en dos formas: por expansiones contantes a pedazos y por splines lineales.

2.2.2. Problema inverso: Aproximaciones por expansiones constantes a pedazos

Para la aproximación de los coeficientes por expansiones constantes a pedazos (splines de grado cero), primero ordenamos el voltaje de manera monótona: $\min_i \{V_i\} = \bar{V}_1 \leq \bar{V}_2 \leq \dots \leq \bar{V}_N = \max_i \{V_i\}$ y luego aplicamos el método local.

En las figuras (2.3-2.4) mostramos los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ en dos formas aplicando el método local: la primera cuando sustituimos los valores negativos de los coeficientes recuperados por un valor nulo con solamente 90 nodos del potencial de membrana V , la segunda cuando ampliamos el número de nodos del potencial de membrana V , tendiendo a infinito y como es de esperarse también aumenta el tiempo de cálculo conforme aumenta el número de nodos. Los coeficientes recuperados los comparamos con los coeficientes exactos α_n , β_n , α_h y β_h . Cabe mencionar que se obtienen los mismos coeficientes recuperados (2.4) para V creciente o decreciente. En las figuras (2.5-2.6) mostramos

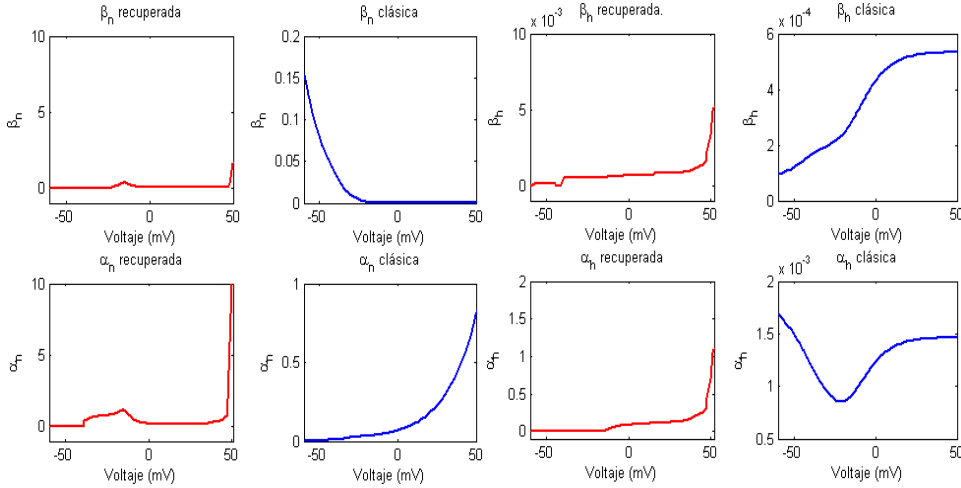


Figura 2.3: Comparación entre los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ con solamente 90 nodos del potencial de membrana (sustituyendo los valores negativos de los coeficientes recuperados por un valor nulo) y los coeficientes clásicos α_n , β_n , α_h y β_h .

las funciones $\bar{n}(t)$, $\bar{h}(t)$ y $\bar{V}(t)$ obtenidos como soluciones del problema directo con los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ mostradas en

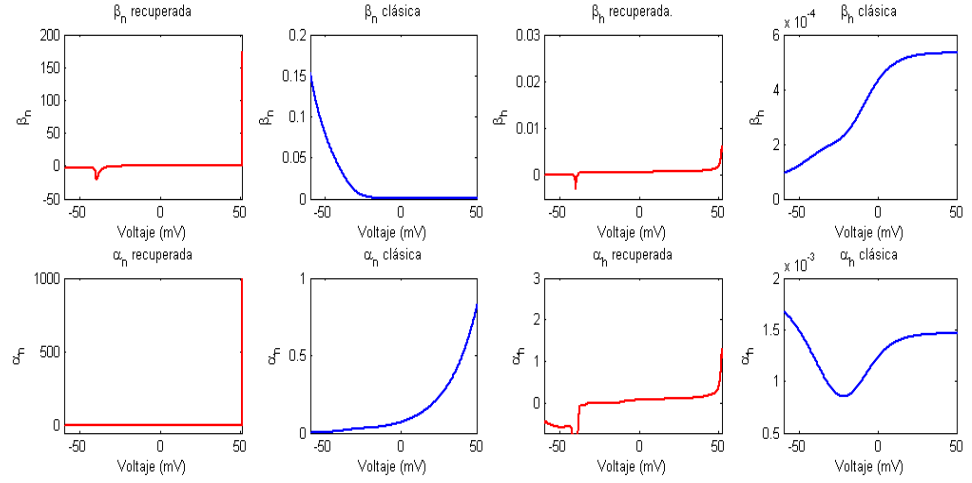


Figura 2.4: Comparación entre los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n, \bar{\beta}_n, \bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ con 1500 nodos del potencial de membrana y los coeficientes clásicos $\alpha_n, \beta_n, \alpha_h$ y β_h .

las figuras (2.3-2.4) y comparamos con $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$ exactos.

Con estos resultados numéricos concluimos que para recuperar los coeficientes funcionales $\bar{\alpha}_n, \bar{\beta}_n, \bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$, basta utilizar pocos nodos del potencial de membrana V y sustituir los valores negativos de los coeficientes recuperados por un valor nulo, debido que por definición, los coeficientes funcionales $\alpha_n, \beta_n, \alpha_h$ y β_h son no negativos, tal como se observa en la figura 2.3.

2.2.3. Problema inverso: Aproximación por splines lineales

Ahora realicemos la aproximación de los coeficientes por splines lineales con solo 120 nodos del potencial de membrana, de igual manera como el caso anterior, los valores negativos de los coeficientes recuperados sustituimos por un valor nulo.

En la figura (2.7) mostramos los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n, \bar{\beta}_n, \bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ aplicando el método local para el problema inverso utilizando splines lineales a pedazos (splines de orden uno) y comparamos con los coeficientes exactos $\alpha_n, \beta_n, \alpha_h$ y β_h . En la figura (2.8) mostramos las funciones $\bar{n}(t), \bar{h}(t)$ y $\bar{V}(t)$, obtenidos como soluciones del problema directo con los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n, \bar{\beta}_n, \bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$

CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS
2.2. EXPERIMENTOS NUMÉRICOS

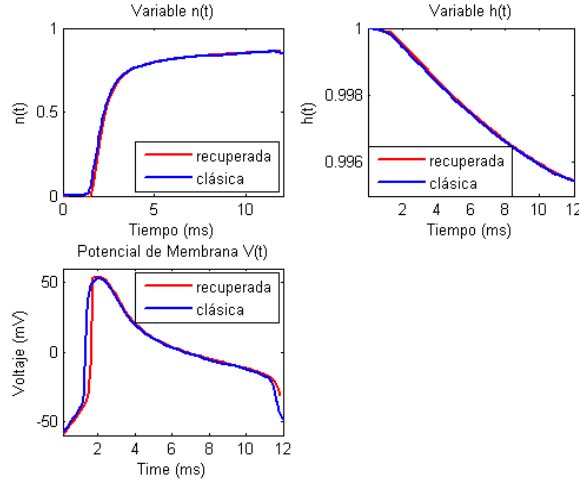


Figura 2.5: Comparación entre las funciones recuperadas $\bar{n}(t)$, $\bar{h}(t)$ y $\bar{V}(t)$ (los valores negativos de los coeficientes recuperados son sustituidos por un valor nulo) con las funciones exactas $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$.

usando splines lineales a pedazos y comparamos con $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$ exactos.

2.2.4. Extensión del intervalo de tiempo

Ahora veamos que sucede cuando extendemos el intervalo de integración tanto para el problema directo como inverso.

Para el problema directo: Construimos las soluciones numéricas de $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$ del sistema (2.1)-(2.3) con los coeficientes (2.4) e integramos desde $[0, t_1]$ donde $t_1 > 12$, usando el integrador ode15s de Matlab 7.0 con las condiciones iniciales $V_0 = -60 \text{ mV}$, $h_0 = 1$, $n_0 = 0$.

Para el problema inverso: Primeramente ordenamos el potencial de membrana V de manera creciente $\min_i \{V_i\} = \bar{V}_1 \leq \bar{V}_2 \leq \dots \leq \bar{V}_N = \max_i \{V_i\}$, con solamente 150 nodos. Posteriormente aplicamos el Método Local para la recuperación de los coeficientes por expansiones constantes a pedazos. En la figura (2.10) mostramos los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$, y $\bar{\beta}_h$ aplicando el método local para el problema inverso utilizando aproximaciones por expansiones constantes a pedazos y comparamos con los coeficientes exactos α_n , β_n , α_h y β_h .

En la figura (2.11) mostramos las funciones $\bar{n}(t)$, $\bar{h}(t)$ y $\bar{V}(t)$,

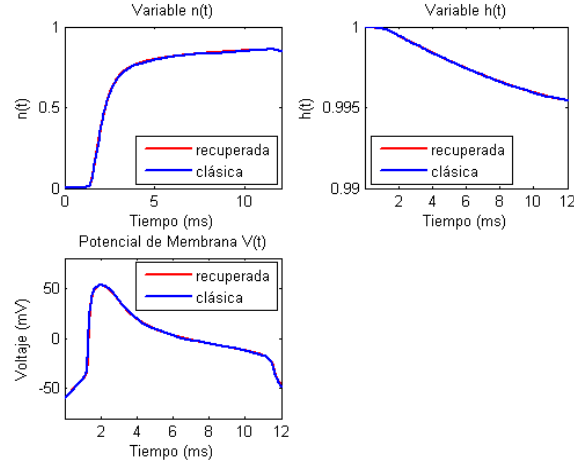


Figura 2.6: Comparación entre las funciones recuperadas $\bar{n}(t)$, $\bar{h}(t)$ y $\bar{V}(t)$ (cuando el número de nodos del potencial de membrana tiende a infinito) con las funciones exactas $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$.

obtenidos como soluciones del problema directo con los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ usando splines de orden cero y comparamos con $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$ exactos.

2.2.5. Diferentes condiciones iniciales

Ahora veamos que sucede cuando aplicamos varias condiciones iniciales para V , n y h , ver figura (2.12). Como se observar el método propuesto nos da realmente la solución explícita del problema inverso y de esta forma dicho método es más simple en la realización numérica que esquemas tradicionales.

Haciendo un análisis de los resultados numéricos mostrados en este capítulo, podemos resumir en:

- El proceso de colocación en el Método Local (ML) usa sólo datos discretos y en los coeficientes recuperados en ningún momento usamos el concepto de la derivada de los coeficientes que buscamos (ver pasos del método local). Por ésta razón es posible usar los splines de orden cero y uno. En experimentos numéricos presentados en la figura 2.4, se muestra convergencia del método usado, cuando el número de nodos tiende a infinito. Aún queda por con-

CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS
2.2. EXPERIMENTOS NUMÉRICOS

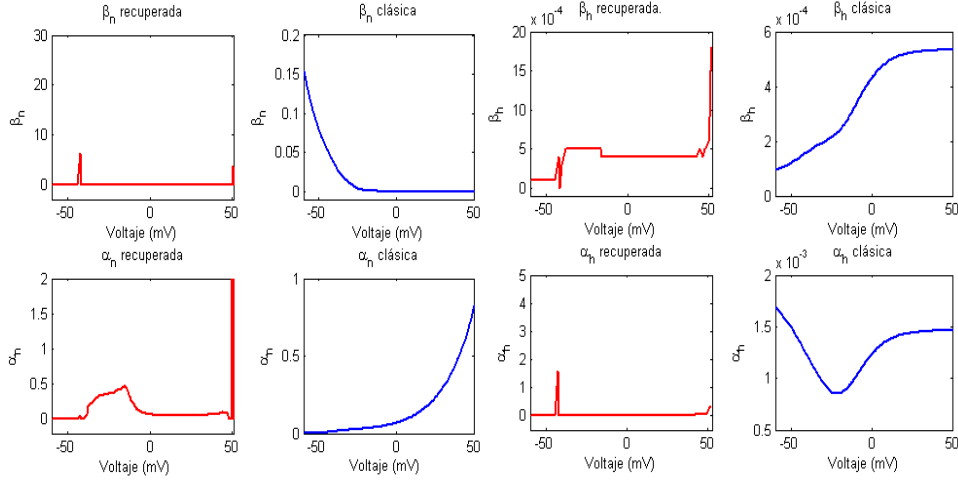


Figura 2.7: Comparación entre los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ y los coeficientes clásicos α_n , β_n , α_h y β_h .

siderar splines cúbicos o de orden superior, el cual tenemos como perspectiva a desarrollar en trabajos posteriores, que probablemente va a dar un mejoramiento de las características del ML.

- En los experimentos numéricos mostrados en este capítulo, se muestra no unicidad de los coeficientes recuperados. Además las fórmulas para los cálculos contienen operadores (diferenciales) no acotados, que pueden provocar inestabilidad en los cálculos, es por eso, que aparecen algunos saltos de los valores de los coeficientes recuperados en alrededor de los puntos donde el gradiente cambia rápidamente (figura 2.10).
- Como podemos observar en éste capítulo, no existe contradicción con el problema de unicidad, ya que la no unicidad se declara, sólo para la solución del problema inverso de los coeficientes recuperados (ver figuras 2.3, 2.4 y 2.7), las cuales tienen como valores muy diferentes en comparación de los coeficientes clásicos, pero si usamos los coeficientes funcionales recuperados y aplicamos el problema directo obtenemos una aproximación satisfactoria para las variables V , n y h .
- Se trabajó con el Método Local para la identificación de coefi-

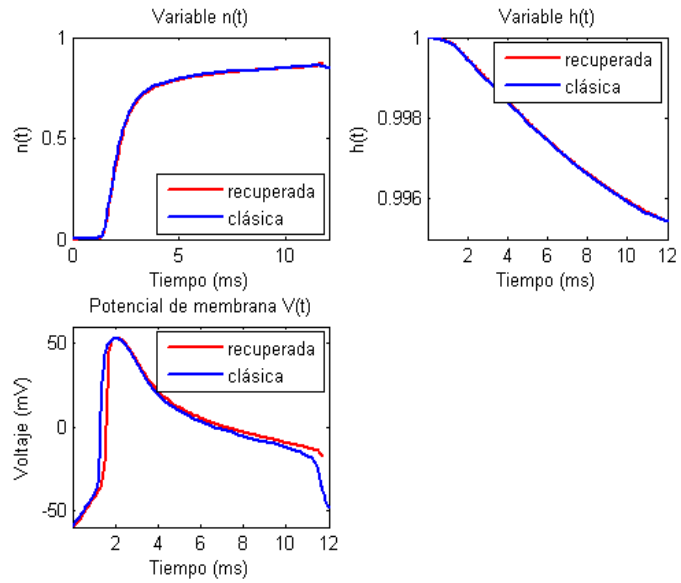


Figura 2.8: Comparación entre las funciones recuperadas $\bar{n}(t)$, $\bar{h}(t)$ y $\bar{V}(t)$ con las funciones exactas $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$.

cientes que tienen sentido fisiológico en ecuaciones específicos, esta información recuperada es no negativa de función probabilístico que desean los efectos fisiológicos, los cuales pueden ser usados en modelos que aparecen en próximos capítulos.

CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS
2.2. EXPERIMENTOS NUMÉRICOS

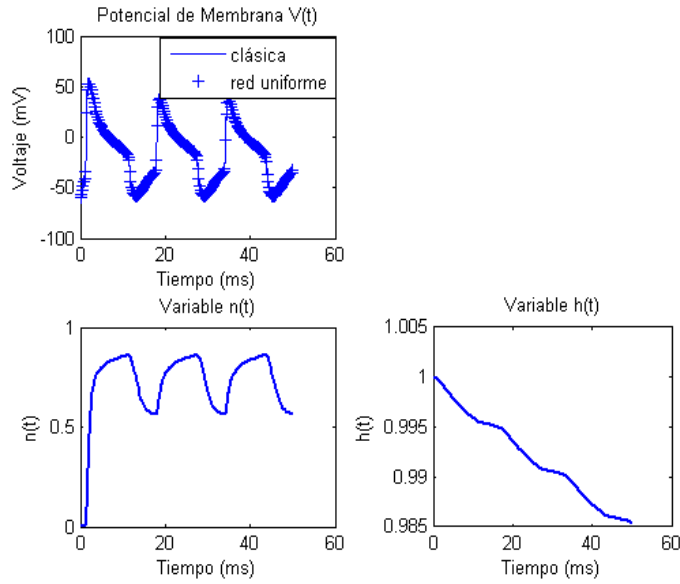


Figura 2.9: Gráficos de las soluciones exactas del problema directo.

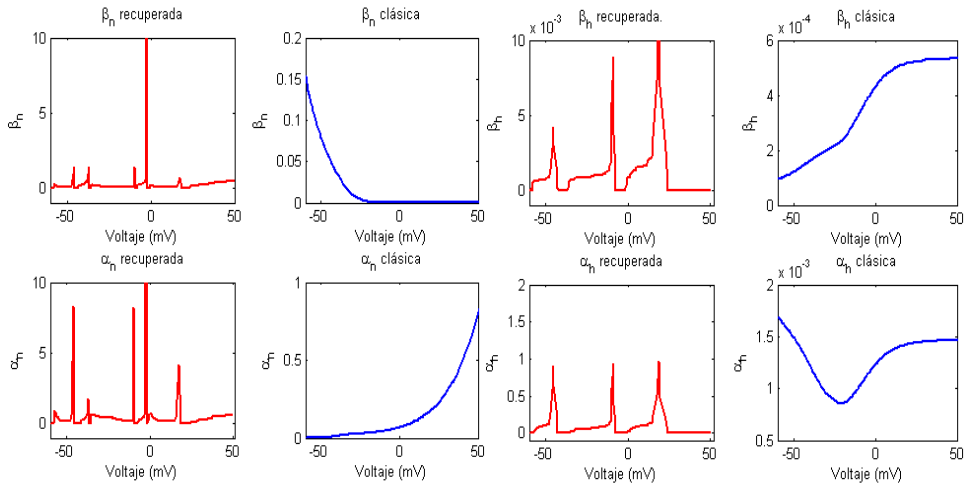


Figura 2.10: Comparación entre los coeficientes recuperados $\bar{\alpha}_n$, $\bar{\beta}_n$, $\bar{\alpha}_h$ y $\bar{\beta}_h$ y los coeficientes clásicos α_n , β_n , α_h y β_h .

CAPÍTULO 2. ALGORITMOS NUMÉRICOS DE IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS
2.2. EXPERIMENTOS NUMÉRICOS

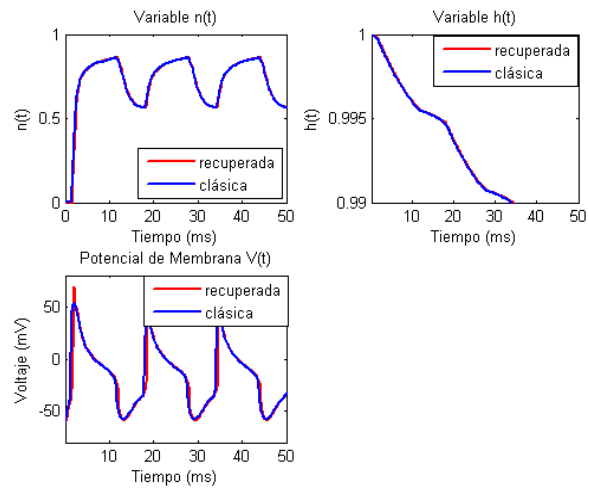


Figura 2.11: Comparación entre las funciones recuperadas $\bar{n}(t)$, $\bar{h}(t)$ y $\bar{V}(t)$ con las funciones exactas $V(t)$, $n(t)$ y $h(t)$.

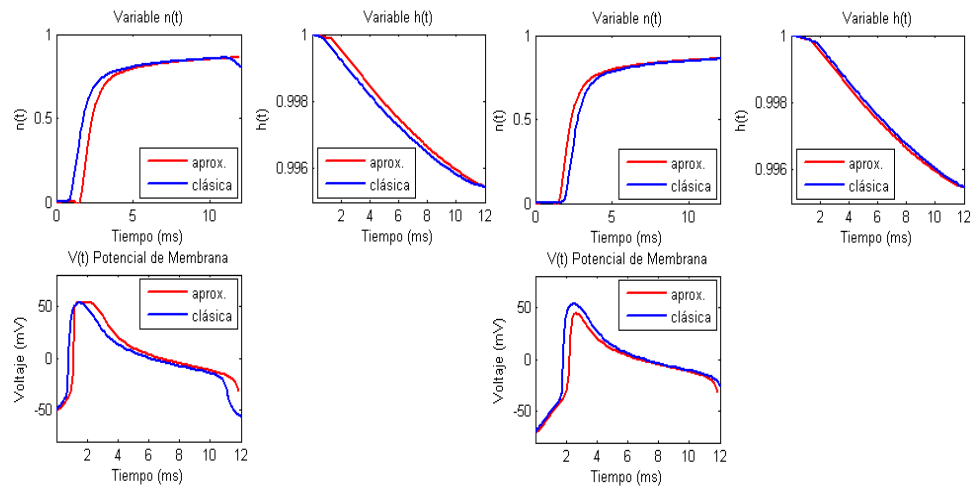


Figura 2.12: Comparación: Diferentes condiciones iniciales A) [$V_0 = -50, h_0 = 1, n_0 = 0$] y B) [$V_0 = -70, h_0 = 1, n_0 = 0$].

Capítulo 3

Análisis computacional de los parámetros del mecano-receptor vestibular

En el presente capítulo presentamos el modelo integral del mecano-receptor vestibular que estará integrado de cuatro bloques matemáticos que funcionan de manera aislada para emular fenómenos fisiológicos distintos que finalmente serán interdependientes los unos de los otros y lograrán integrarse para obtener un resultado semejante al que obtienen los sistemas biológicos cuando reciben la información proveniente de los órganos vestibulares; los fenómenos fisiológicos aislados e interdependientes que se modelarán son: el acoplamiento mecánico del sistema cúpulo endolinfático; dinámica de las células ciliadas; transmisión sináptica y la actividad de la neurona aferente.

3.1. Acoplamiento mecánico del sistema cúpulo endolinfático

La superficie apical de la célula ciliada está en contacto con la endolinfa cuya composición es alta en iones potasio y baja en iones sodio (similar a la del interior de la célula). La superficie basal de la célula está en contacto con la perilinf, similar al líquido extracelular: alta en iones sodio y baja en iones potasio ([22]; [11]). El potencial de membrana de la célula recibe influencias tanto de la permeabilidad del área

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR VESTIBULAR

3.1. ACOPLAMIENTO MECÁNICO DEL SISTEMA CÚPULO ENDOLINFÁTICO

basal como del área apical. Existe una permeabilidad debida a que algunos canales iónicos están abiertos (los canales de transducción tienen baja probabilidad de apertura); en este estado, la permeabilidad basal es mayor que la apical generándose el potencial de membrana en reposo ([17]). Debido a que la membrana basal es permeable principalmente a iones K^+ , el potencial de membrana entre el medio intracelular y la perilinfa, tiende a ser cercano al potencial de equilibrio de éste ión. [15] estimulando directamente por medio de deflexiones mecánicas al haz de cilios se registraron intracelularmente los cambios que acompañan al movimiento del haz de cilios y se encontró que el componente despolarizante del potencial receptor corresponde al estímulo dirigido hacia el kinocilio y es debido a la apertura de canales adicionales en el área apical, a través de los cuales fluyen iones positivos hacia el interior celular generando la corriente de transducción y despolarizando a la célula; a esta despolarización se le conoce como potencial receptor ([15]; [17]). El componente hiperpolarizante del potencial receptor corresponde al estímulo en la dirección opuesta al kinocilio, lo que genera que los pocos canales que estaban abiertos en el área apical en el estado de reposo se cierren ([17]; [28]). Los registros de corrientes de transducción muestran que la relación corriente-desplazamiento de los cilios es saturable, no lineal y ampliamente asimétrica ([15]; [17]). De acuerdo con lo anterior, la deflexión del haz de cilios causa la apertura o cierre de canales iónicos transductores en los estereocilios, modulando el flujo de corriente hacia el interior de la célula ([15]). Experimentos de fijación de voltaje han demostrado que la corriente de transducción es acarreada principalmente por iones K^+ pero, además, los canales de transducción son altamente permeables al Ca^{2+} , y este último contribuye también a la corriente de transducción ([26]).

3.1.1. Modelo matemático del mecanismo de transducción mecano-eléctrica

El mecanismo de transducción mecanoeléctrica que realiza la conversión de la energía mecánica en la energía eléctrica y origina la corriente de transducción, se basa en el modelo de Hudspeth ([16]), este modelo describe la dependencia de la corriente de transducción respecto al desplazamiento del haz de cilios. El modelo matemático de este mecanismo

**CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR**

**3.2. MODELO MATEMÁTICO DE LA DINÁMICA DEL
POTENCIAL DE MEMBRANA PARA LA CÉLULA CILIADA DEL
TIPO II**

se presenta en la forma siguiente:

$$\begin{aligned}
 I_{Tr} &= g_{Tr}(x)(V_1 - E_{Tr}), \\
 g_{Tr} &= \bar{g}_{Tr}p(x), \\
 p(x) &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{x-x_0}{s_1}\right)}.
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

Los parámetros numéricos de este modelo se presentan en el cuadro 3.1.

Constantes	Unidades	Valores escogidos
E_{Tr}		0
\bar{g}_{Tr}	nS	1.4
x_0	μm	0.3
s_1	μm	0.2

Cuadro 3.1: Parámetros numéricos del modelo

Donde I_{Tr} es la corriente de transducción; $p(x, s)$ es la probabilidad de la apertura del canal; x es el desplazamiento del haz de cilios. El parámetro I_{Tr} es la usaremos en el modelo de la dinámica del potencial de membrana para la célula ciliada.

3.2. Modelo matemático de la dinámica del potencial de membrana para la célula ciliada del tipo II

En esta sección desarrollamos el modelo matemático de la dinámica del potencial de membrana para la célula ciliada del tipo II del canal semicircular de la rata, de manera análoga al modelo matemático para las células ciliadas del canal semicircular del axolotl (*Ambystoma tigrinum*) [1]. Los experimentos fisiológicos fueron realizados con células ciliadas del canal semicircular de la rata por el método de fijación de parche en el Laboratorio de neurofisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

El modelo matemático que se propone, la corriente total de una célula ciliada se considera como la corriente total de potasio en la que

unifica varios tipos de corriente de $K^+(I_K)$, incluyendo la corriente de K^+ activada por $Ca^+(I_{Kca})$. Esta simplificación es razonable puesto que los canales de sodio Na están prácticamente ausentes en la membrana de la célula ciliada. En ésta simplificación se ignora el fenómeno de los potenciales que son causados por la posible apertura de canales de calcio y por las variaciones subsecuentes en la conductancia de las canales de potasio dependientes de las concentraciones de calcio. Este modelo simplificado se basa en las ecuaciones de Hodgkin-Huxley. Se asume que la dinámica de la célula ciliada se puede describir usando una corriente iónica total I_T , donde I_T es la suma de las corrientes iónicas principales que estan presentes en las células ciliadas. El modelo se resume como sigue [3]:

$$\begin{aligned}
 C_{m1} \frac{dV_1}{dt} &= I_{com} - I_T - I_L, \\
 I_L &= g_L V_1, I_T = g_T m^r (h_1 + h_2)(V_1 - E_T), \\
 \tau_m(V_1) \frac{dm}{dt} &= m_{ST}(V_1) - m, \\
 \tau_{h_1}(V_1) \frac{dh_1}{dt} &= q_1 h_{ST}(V_1) - h_1, \\
 \tau_{h_2}(V_1) \frac{dh_2}{dt} &= q_2 h_{ST}(V_1) - h_2.
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

donde, $(V_1, m, h_1, h_2) \in \mathbb{R}^4$, V_1 es el potencial de membrana, C_{m1} la capacitancia, I_T la corriente iónica total que fluye a través de los canales iónicos, \bar{g}_T la conductancia máxima, m^r parámetro que especifica el proceso de activación, h parámetro que especifica el proceso de inactivación, E_T es el potencial de equilibrio, I_L es la corriente de filtro e I_{com} es, bajo condiciones naturales, la corriente que fluye dentro de una célula ciliada a través de los canales de transducción situados en los estereocilios ($I_{com} = -I_{Tr}$) o, en los experimentos, es la corriente comando. El parámetro h de inactivación tiene dos componentes ($h = h_1 + h_2$) los cuales corresponden a los canales de potasio con sus componentes rápidos y lentos. Aquí q_1 y q_2 que varían entre 0 y 1, son los pesos relativos de inactivación rápido y lento, respectivamente.

La dependencia de voltaje de m , h_1 y h_2 son dadas por las funciones $m_{ST}(V_1)$ y $h_{ST}(V_1)$. Estas funciones se describen por funciones de Boltzmann de primer orden. Las constantes de tiempo tanto de activación e inactivación, son también funciones de voltaje V_1 . Las aproximaciones para τ_{h_1} y τ_{h_2} es por líneas rectas con pequeños pendientes usando los

**CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR**

**3.2. MODELO MATEMÁTICO DE LA DINÁMICA DEL
POTENCIAL DE MEMBRANA PARA LA CÉLULA CILIADA DEL
TIPO II**

parámetros k_{h1} , k_{h2} , b_{h1} y b_{h2} . Los parámetros funcionales se muestran en el cuadro 3.2: Los resultados experimentales fueron realizados con

Nombre	Parámetros funcionales
Estado estable de activación	$m_{ST}(V_1) = m_{\min} + \frac{1 - m_{\min}}{1 + \exp\left(\frac{-(V_1 - V_{ac})}{S_{ac}}\right)}$
Constante de tiempo de activación	$\tau_m(V_1) = \tau_{\min} + \frac{\tau_{\max} - \tau_{\min}}{1 + \exp\left(\frac{V_1 - V_r}{S_r}\right)}$
Estado estable de inactivación	$h_{ST}(V_1) = h_{\min} + \frac{1 - h_{\min}}{1 + \exp\left(\frac{V_1 - V_h}{S_h}\right)}$
Constante de tiempo de inactivación rápida	$\tau_{h1}(V_1) = k_{h1}V_1 + b_{h1}$
Constante de tiempo de inactivación lenta	$\tau_{h2}(V_1) = k_{h2}V_1 + b_{h2}$

Cuadro 3.2: Parámetros funcionales usados en el modelo 3.2.

células ciliadas del canal semicircular de la rata por el método de fijación de parche. La corriente total y el potencial de membrana de la célula fueron medidos según los métodos fijación de voltaje y fijación de corriente respectivamente. Denominamos corriente iónica total a la que se produjo con un protocolo de fijación de voltaje de doble pulso. Este protocolo partió de un potencial de sostenimiento de -85 mV y se aplicaron pulsos de prueba con duración de 800 ms entre -130 y 50 mV con incrementos de 10 mV (V_{test1}), los cuales fueron seguidos por un pulso con duración de 200 ms y un valor de voltaje constante a 20 mV (V_{test2}). En V_{test1} se midió la corriente al pico y la constante temporal de activación e inactivación de la corriente. En V_{test2} se estudió la inactivación de estado estable.

3.2.1. Análisis de datos

Los parámetros funcionales que aparecen en el Cuadro 3.2 fueron obtenidos de los datos experimentales de las células ciliadas aisladas del canal semicircular (CCSC) de la rata (ver Cuadro 3.3). Los datos de fijación de voltaje fueron analizados mediante el programa Clampfit versión 10.0 (Clampfit, Axon Instruments es un poderoso programa de análisis de datos con una amplia variedad de estadísticas, análisis, transformaciones y herramientas de despliegue para datos electrofisiológicos).

Para determinar las constantes de tiempo de activación e inactivación en las corrientes, se ajustó una función exponencial a cada trazo de corriente usando un algoritmo de mínimos cuadrados en el pClamp. A los datos obtenidos para las constantes de tiempo en función del voltaje, les ajustamos funciones del tipo como los que se presentan en el cuadro 3.2.

Para la activación e inactivación del estado estable, los datos fueron aproximados con funciones de Boltzmann utilizando el programa computacional Origin Microcal 6.0 (Origin es una hoja de cálculo, pero esta totalmente orientada al campo científico, viene implementada con una multitud de funciones desde las más básica, como regresiones lineales, hasta suavizados de curvas o búsqueda de picos).

3.2.2. Experimentos numéricos

Para simular el potencial de membrana de la célula ciliada, utilizamos el software MATHEMATICA 6.0 (es un software de cómputo que emplea algoritmos muy potentes para la resolución de problemas en diversas ramas de las Matemáticas. Todas las evoluciones de las variables dinámicas se obtuvieron utilizando el método Runge-Kutta de 4o orden). Usando los parámetros funcionales y numéricos presentados en los Cuadros 3.2 y 3.3, el modelo predice un potencial en -57 mV cuando $I_{com} = 0$. Las trayectorias de voltaje del sistema 3.2 para $I_{com} = 0$ se muestran en la figura 3.1. En la figura 3.2 se muestran los trazos de voltaje típicas de una célula ciliada obtenida de los canales semicirculares de la rata sujetas a una inyección de pulsos de corriente (de -0.1 a 0.5 nA). Con estos resultados concluimos que la dinámica del potencial de membrana de las células ciliadas y la respuesta del modelo matemático mostrado en 3.2, coinciden cualitativamente.

Continuando con los compartimentos, la comunicación entre la célula ciliada y la célula nerviosa bipolar se realiza a través del mecanismo de la transmisión sináptica. En el presente trabajo, en calidad de modelo de este mecanismo, se va a considerar un resultado obtenido en experimentos realizados en anfibios. Por esta razón llevaremos a cabo un análisis comparativo de la diferencia entre los valores estacionarios del potencial de membrana y de la corriente total de la célula ciliada de los anfibios (*Ambystoma tigrinum*) y los valores correspondientes a los mamíferos (rata). Los resultados de ésta comparación se presentan en la siguiente sección.

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR

3.2. MODELO MATEMÁTICO DE LA DINÁMICA DEL
POTENCIAL DE MEMBRANA PARA LA CÉLULA CILIADA DEL
TIPO II

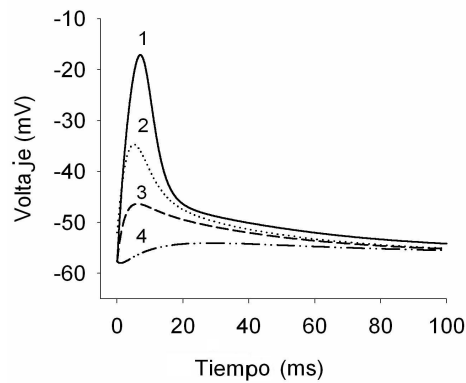


Figura 3.1: Trayectorias de voltaje obtenidas para $I_{com} = 0$. Estos trazos se obtuvieron de diferentes condiciones iniciales del sistema 3.2: (1) $V_{10} = -57.67$ mV, $m = 0.0041$, $h_1 = 0.9$, $h_2 = 0.1$; (2) $V_{10} = -52$ mV, $m = 0.240$, $h_1 = 0.8$, $h_2 = 0.1$; (3) $V_{10} = -57.67$ mV, $m = 0.340$, $h_1 = 0.8$, $h_2 = 0.2$; (4) $V_{10} = -57.67$ mV, $m = 0.440$, $h_1 = 0.8$, $h_2 = 0.2$

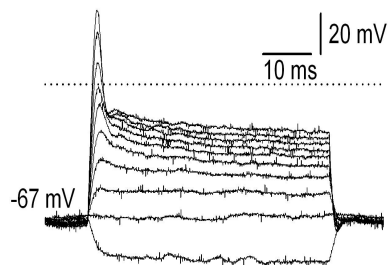


Figura 3.2: Trazos de voltaje típicos de una célula ciliada obtenida de los canales semicirculares de la rata sujetas a la inyección de pulsos de corriente (de -0.1 a 0.5 nA). La línea punteada muestra el voltaje cero (tomado de [3]).

**CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR**

**3.2. MODELO MATEMÁTICO DE LA DINÁMICA DEL
POTENCIAL DE MEMBRANA PARA LA CÉLULA CILIADA DEL
TIPO II**

Parámetros	CCSC (rata)	int. de conf.
C_{m1}	11.26pF	± 4.92 pF
g_L	2.32nS	± 0.48 nS
g_T	77.84nS	± 3 nS
E_T	-79mV	± 7 mV
Para la constante de tiempo de activación		
$\tau_{ac}(V_0)$	0.6ms	0.1ms
τ_{max}	77.58ms	± 4.23 ms
τ_{min}	6.55ms	± 0.31 ms
V_τ	-52.23mV	± 6.89 mV
S_τ	15.68mV	± 3.15 mV
Para la variable de activación m		
V_{ac}	-25.36mV	± 5.09 mV
S_{ac}	15.06mV	± 2.47 mV
m_{min}	0.37	± 0.21
Para la curva de activación		
V_{cur-ac}	-12.16mV	± 2 mV
S_{cur-ac}	13.26mV	± 2 mV
min_{ac}	0.05	± 0.007
Para la constante de tiempo de inactivación		
k_{h1}	0.82ms/mV	± 0.25 ms/mV
k_{h2}	1.26ms/mV	± 0.97 ms/mV
b_{h1}	55.86ms	± 14.28 ms
b_{h2}	282.38ms	± 57.49 ms
Para variable de inactivación h		
V_h	-9.82mV	± 1.98 mV
S_h	21.96mV	± 2.80 mV
h_{min}	0.73mV	± 0.14 mV

Cuadro 3.3: Parámetros numéricos para las células ciliadas tipo II de la rata.

3.3. Comparación de la dinámica de la corriente total en células ciliadas del tipo II del CCSC entre ajolote y rata

La corriente total se estudió utilizando diferentes células ciliadas del canal semicircular de ajolote y rata ([1]; [3]). Para calcular los parámetros numéricos que aparecen en el Cuadro 3.2 se usaron de los datos experimentales de las células ciliadas aisladas del canal semicircular (CCSC) del ajolote y de la rata los cuales se muestran en los cuadros 3.4-3.5.

Células tipo II del CCSC	R_m	C_{1m}	V_{rest}	n
ajolote	$439 \pm 32 M\Omega$	$14.3 \pm 1.2 \text{pF}$	$-49 \pm 1.4 \text{mV}$	50
rata	$290 \pm 284 M\Omega$	$11.3 \pm 4.9 \text{pF}$	$-54.6 \pm 11.1 \text{mV}$	10

Cuadro 3.4: Parámetros numéricos para la célula ciliada tipo II.

Los parámetros funcionales $m_{ST}(V_1)$, $h_{ST}(V_1)$, $\tau_m(V_1)$, $\tau_{h1}(V_1)$ y $\tau_{h2}(V_1)$ se ilustran en la figura 3.3. Los datos numéricos tomados para estos gráficos corresponden a valores promedios de los parámetros. Cabe recalcar que, debido a la naturaleza compleja y, en algunos casos, al comportamiento no lineal de la corriente iónica total en las células ciliadas, los modelos simples no pueden ajustar algunas de los registros experimentales, lo cual indica que se deben desarrollar modelos más detallados. Ahora realicemos un análisis comparativo de la diferencia entre los valores estacionarios del potencial de membrana y de la corriente total de la célula ciliada de los anfibios (*Ambystoma tigrinum*) y los valores correspondientes a los mamíferos (rata), tomando en consideración los intervalos de confianza para g_T , g_L e $I_{com} = 0$ para ambos. Los resultados de la comparación se presentan en la figura 3.4 con los intervalos de confianza utilizados (está publicado en [32]).

**CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR**

**3.3. COMPARACIÓN DE LA DINÁMICA DE LA CORRIENTE
TOTAL EN CÉLULAS CILIADAS DEL TIPO II DEL CCSC ENTRE
AJOLOTE Y RATA**

Parámetros	ajolote	intervalo	rata	intervalo
C_{m1}	14.3pF	± 1.23 pF	11.26pF	± 4.92 pF
g_L	2.32nS	± 0.48 nS	2.32nS	± 0.48 nS
g_T	78.51nS	± 17 nS	77.84nS	± 3 nS
E_T	-87mV	± 15 mV	-79mV	± 7 mV
Para la constante de tiempo de activación				
$\tau_{ac}(V_0)$	0.5ms	± 0.1 ms	0.6ms	0.1ms
τ_{max}	11.41ms	± 2.56 ms	77.58ms	± 4.23 ms
τ_{min}	0.38ms	± 0.03 ms	6.55ms	± 0.31 ms
V_T	-68.47mV	± 7.35 mV	-52.23mV	± 6.89 mV
S_T	14.95mV	± 2.72 mV	15.68mV	± 3.15 mV
Para la variable de activación m				
V_{ac}	-47.6mV	± 7.3 mV	-25.36mV	± 5.09 mV
S_{ac}	15.2mV	± 2.5 mV	15.06mV	± 2.47 mV
m_{min}	0.25	± 0.13	0.37	± 0.21
Para la curva de activación				
V_{cur-ac}	-25mV	± 2 mV	-12.16mV	± 2 mV
S_{cur-ac}	17mV	± 2 mV	13.26mV	± 2 mV
min_{ac}	0.04	± 0.03	0.05	± 0.007
Para la constante de tiempo de inactivación				
k_{h1}	-0.04ms/mV	± 0.05 ms/mV	0.82ms/mV	± 0.25 ms/mV
k_{h2}	0.14ms/mV	± 0.28 ms/mV	1.26ms/mV	± 0.97 ms/mV
b_{h1}	45.08ms	± 15.84 ms	55.86ms	± 14.28 ms
b_{h2}	129.49ms	± 22.25 ms	282.38ms	± 57.49 ms
Para variable de inactivación h				
V_h	-65.23mV	± 2.42 mV	-9.82mV	± 1.98 mV
S_h	7.26mV	± 1.28 mV	21.96mV	± 2.80 mV
h_{min}	0.38mV	± 0.06 mV	0.73mV	± 0.14 mV

Cuadro 3.5: Parámetros numéricos para la célula ciliada tipo II.

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR VESTIBULAR

3.3. COMPARACIÓN DE LA DINÁMICA DE LA CORRIENTE TOTAL EN CÉLULAS CILIADAS DEL TIPO II DEL CCSC ENTRE AJOLOTE Y RATA

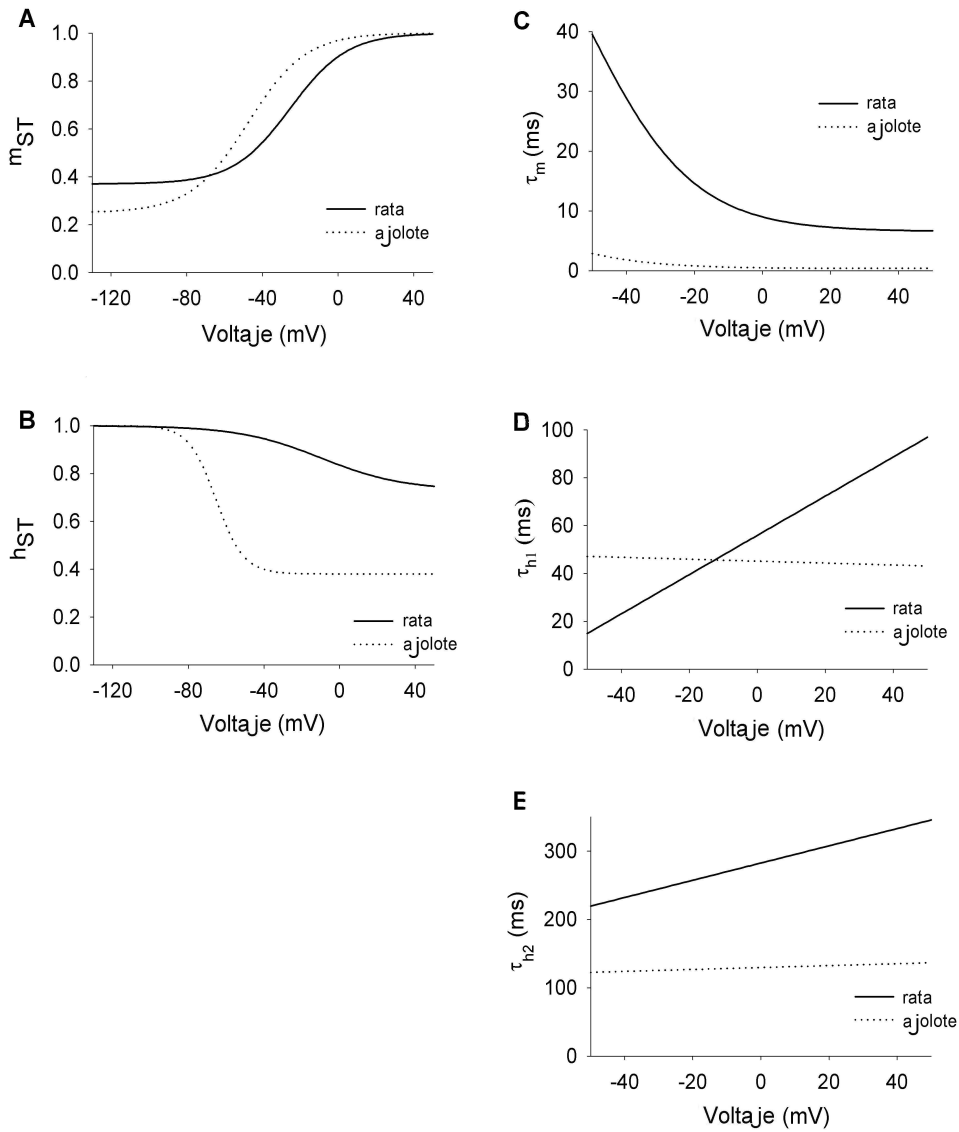


Figura 3.3: Características de la corriente total en las células ciliadas del canal semicircular. En A y B, curvas de activación e inactivación de estado estable para la corriente en función del voltaje. En C, D y E, gráficas de la constante temporal de activación e inactivación como función del potencial de membrana. En ambos casos los registros se realizaron a temperatura ambiente $\approx 22^{\circ}C$.

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR

3.3. COMPARACIÓN DE LA DINÁMICA DE LA CORRIENTE
TOTAL EN CÉLULAS CILIADAS DEL TIPO II DEL CCSC ENTRE
AJOLOTE Y RATA

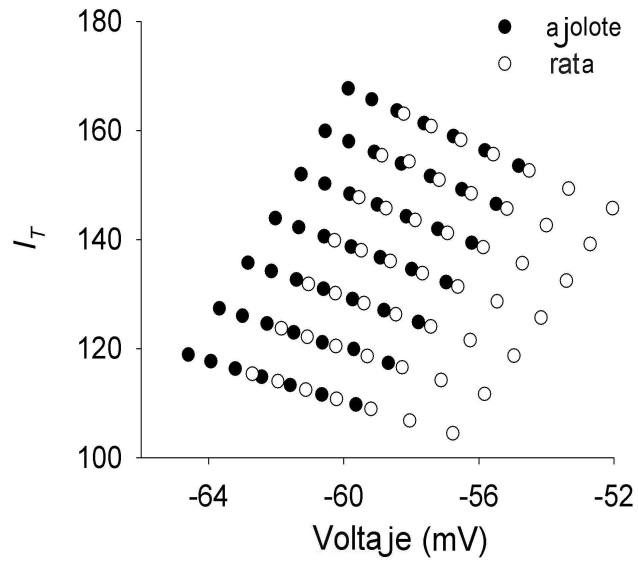


Figura 3.4: Valores estacionarios del potencial de membrana y de la corriente total de la célula ciliada de los anfibios (*Ambystoma tigrinum*) y los valores correspondientes a los mamíferos (rata).

3.4. Transmisión sináptica

La relación funcional entre la célula ciliada y la célula nerviosa se llama sinapsis. Las células ciliadas tipo II de la rata, hacen contacto sináptico con neuronas aferentes, las cuales son de tipo bipolar ([36]). La transmisión sináptica entre las células ciliadas y las neuronas aferentes es muy probable que sea de naturaleza química. Entre la célula ciliada y la célula nerviosa hay un pequeño espacio llamado hendidura sináptica. Los neurotransmisores son agentes químicos que viajan una corta distancia hasta las dendritas más próximas. A la célula que libera el neurotransmisor se le llama neurona presináptica (célula ciliada en nuestro caso). A la neurona receptora de la señal se le llama neurona postsináptica (célula nerviosa bipolar en nuestro caso). Dependiendo del tipo de neurotransmisor liberado, las neuronas postsinápticas son estimuladas (excitadas) o desestimuladas (inhibidas). Cada neurona se comunica con muchas otras al mismo tiempo. Puesto que una neurona puede enviar o no un estímulo, su comportamiento siempre se basa en el equilibrio de influencias que la excitan o la inhiben en un momento dado. Las neuronas son capaces de generar potenciales de acción varias veces por segundo.

En la sinapsis aferente del sistema vestibular de diversas especies, se ha registrado una actividad eléctrica basal que es debida a la liberación espontánea del neurotransmisor por parte de la célula ciliada.

La dinámica estructural y funcional para que se lleve a cabo una sinapsis entre dos neuronas esta dada por el movimiento, descarga, recaptación y reformación (resíntesis) de un neurotransmisor. El neurotransmisor se encuentra contenido en vesículas, las cuales, se agrupan en tres sitios diferentes en el interior de la parte basolateral de la célula ciliada, de acuerdo a los diferentes estados fisiológicos que en su momento presente la célula ciliada. Un grupo de vesículas se encuentra en un área de reserva (cuerpo sináptico), otro grupo se encuentra libre y el tercer grupo en la membrana presináptica. La naturaleza del contenido de la vesícula sináptica varia dependiendo de la región cerebral de donde esta proceda. Cuando un impulso llega a la terminal sináptica esta acompañado por la entrada de iones de calcio en el citoplasma neuronal. El calcio proviene de los fluidos tisulares que estan fuera de la neurona (espacio extracelular). Los iones de calcio impulsan la migración de alguna de las vesículas sinápticas hacia la membrana presináptica, la membrana de cada vesícula sufre un proceso de fusión con la mem-

brana presináptica, lo cual es seguido por una expulsión rápida del neurotransmisor libre en la hendidura sináptica ([24]).

El neurotransmisor liberado en la hendidura sináptica interactúa directamente con las moléculas del receptor en la membrana postsináptica. Mediante este tipo de intersección se abren un gran número de canales iónicos específicos que permiten el flujo de una corriente iónica, transportada por iones cargados a través de la membrana postsináptica lo que afecta al estado electroquímico de la membrana en el área inmediata al canal. De esta forma la excitabilidad eléctrica de esta pequeña porción de membrana puede aumentar o disminuir mediante despolarización o hiperpolarización de la misma. Las alteraciones eléctricas individuales de la membrana postsináptica ejercen un efecto en el potencial de membrana de la neurona, que puede llevar a la generación del impulso nervioso.

El tercer bloque del mecanorreceptor vestibular modela el potencial de membrana en la célula ciliada (V_1) para la generación de la corriente sináptica en la ranura sináptica y con esta la generación del potencial postsináptico (V_2).

Las células ciliadas liberan un transmisor, del tipo glutamato, que provoca la despolarización presináptica y que requiere de la presencia de Ca^{2+} en el medio extracelular, puesto que los canales que participan activamente con la liberación del neurotransmisor son los de Ca^{2+} y los de K^+ activados por Ca^{2+} , ([25]).

En el artículo de Keen y Hudspeth ([19]) se encontró experimentalmente una función de transferencia en la corriente sináptica (corriente postsináptica, I_{Sin}) en la neurona aferente depende del potencial de membrana de la célula ciliada. Estos investigadores realizaron registros simultáneos con el método de fijación de voltaje en las células presinápticas (células ciliadas) y en las fibras aferentes postsinápticas, en la papila de la rana toro. Se encontró que el índice de fusión de las vesículas sinápticas, depende linealmente de la amplitud de la corriente presináptica de Ca^{2+} (figura 3.5-C). Además encontraron que la corriente de Ca^{2+} presináptica y la corriente postsináptica tienen una dependencia sigmoideal del potencial de membrana de la célula ciliada (figura 3.5-B). Estos datos pueden servir de base para desarrollar un modelo en el que la corriente sináptica depende directamente del potencial de membrana de la célula ciliada.

En el presente trabajo, en calidad de modelo de este mecanismo se

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR VESTIBULAR

3.4. TRANSMISIÓN SINÁPTICA

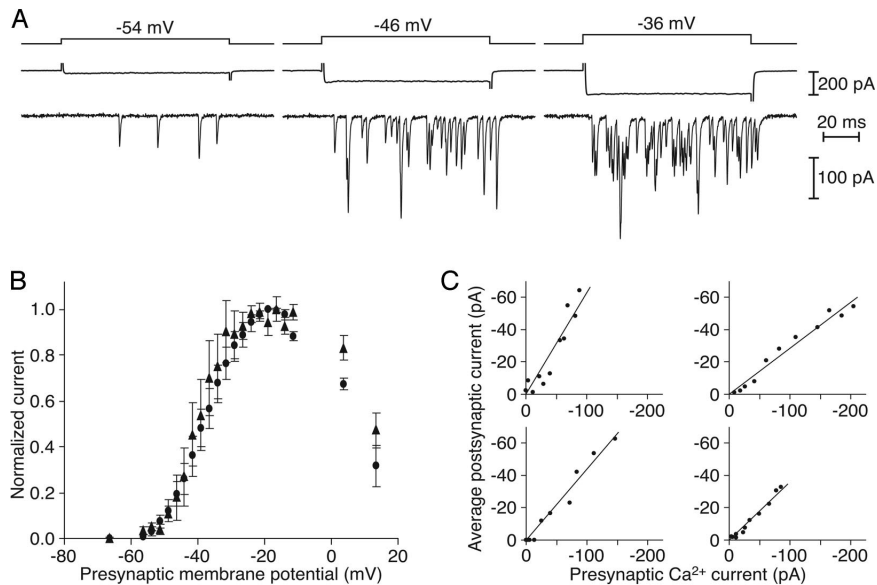


Figura 3.5: Sensibilidad al voltaje y al Ca^{2+} en la liberación del transmisor. En A, registros de fijación de voltaje representan las corrientes presinápticas de Ca^{2+} (trazos medios) y las corrientes postsinápticas (trazos inferiores) producidos por las despolarizaciones de la célula ciliada 100-*ms* (trazos superiores). En B, la corriente de Ca^{2+} presináptica y la corriente postsináptica despliegan una dependencia sigmoideal del potencial de membrana de la célula ciliada. En C, en cada uno de cuatro registros se estudió la dependencia de la corriente postsináptica de la corriente presináptica de Ca^{2+} que resultó aproximadamente lineal.

está considerando la curva experimental de dependencia de la corriente sináptica en función del potencial de membrana de la célula ciliada. Este resultado fue obtenido en experimentos realizados en anfibios. Para poder utilizar éste resultado se realizó un análisis comparativo de la diferencia entre los valores estacionarios del potencial de membrana y de la corriente total de la célula ciliada de los anfibios (*Ambystoma tigrinum*) y los valores correspondientes a los mamíferos (rata). Los resultados de esta comparación se presentan en la figura 3.4 con los intervalos de confianza utilizados. Como la diferencia en los valores estacionarios es insignificante, nos proporciona los argumentos necesarios para el uso de la curva de la corriente sináptica con dependencia del potencial de la membrana de la célula ciliada, que está presentada en la figura

3.6, en el modelo matemático. En el artículo de Keen y Hudspeth la corriente sináptica (I_{Sin}) está normalizada (ver figura 3.5-B), nosotros lo seleccionamos de tal manera, que haciendo variar éste parámetro en el modelo de la dinámica de la neurona aferente (2.1) se obtiene como frecuencia máxima cuando $I_{Sin} = 60 \frac{\mu A}{cm^2}$.

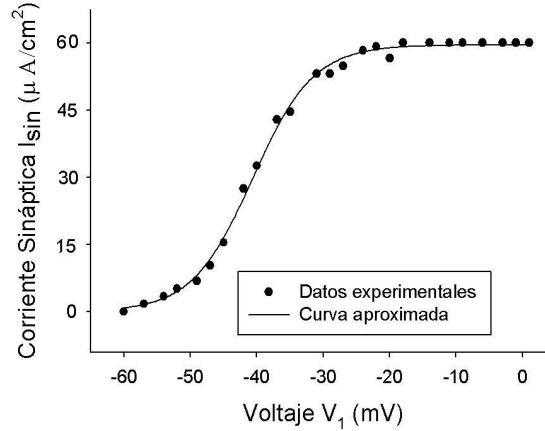


Figura 3.6: Relación entre la corriente sináptica y el potencial de membrana en la célula ciliada (3.3).

Así que tenemos para el modelo de la transmisión sináptica una función algebraica dada por:

$$I_{Sin} = \frac{59.6962}{1 + \exp\left(\frac{-(V_1 + 40.6031)}{4.5979}\right)}. \quad (3.3)$$

Ésta expresión algebraica es la que vamos a usar en la siguiente sección como corriente sináptica en el modelo de la dinámica de la neurona aferente.

3.5. Dinámica de la neurona aferente

Al estudiar las características de las conductancias iónicas activadas por voltaje en las neuronas aferentes vestibulares de la rata, surgen diferentes parámetros cinéticos de las conductancias iónicas que participan en la actividad eléctrica de las células, lo cual da pie para la construcción

**CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR**

3.5. DINÁMICA DE LA NEURONA AFERENTE

de modelos matemáticos que reproduzcan el comportamiento eléctrico de las neuronas aferentes vestibulares.

Para modelar la actividad de la neurona primaria aferente bipolar, se utilizó las ideas del modelo simplificado (rápido-lento) de Hodgkin-Huxley. Los parámetros fueron calculados usando resultados experimentales obtenidos de las neuronas aferentes vestibulares cultivadas de la rata ([21]; [36]). El modelo modificado y simplificado fue propuesto por el Dr. Enrique Soto y el Dr. Vladimir Alexandrov [2]. La primera modificación que hicieron con respecto al modelo original de Hodgkin-Huxley es el uso de los parámetros para la rata. Las otras dos modificaciones adicionales es sobre las constantes de tiempo: un parámetro del inactivación "h_K" para la corriente de potasio (I_K), la segunda es en la aproximación $h + n = 0.8$, aquí se tuvo la siguiente modificación $h + n = C(V_2)$, esta $C(V_2)$ es una relación que se encuentra al observar el comportamiento de los datos experimentales. La parte derecha de esta igualdad tiene un valor constante por cada $V_2 \in [-100mV, 100mV]$. Adicionalmente, este modelo tiene una descripción compleja para la corriente de potasio $I_K = g_K^{max} n^4 h_K (V_2 - V_K)$. Basado en estas modificaciones y asumiendo que $\tau_m = 0$ y $\tau_{hk} = cte$ encontramos una intersección de las dos ceroquinas como un punto de reposo inestable.

La ceroquina V_2 se define por $\frac{dV_2}{dt} = 0$ es la gráfica de un polinomio de grado tres que tiene una forma cúbica, mientras que la ceroquina n se define por $\frac{dn}{dt} = 0$ que es monótonamente creciente. Existe una sola intersección de las dos ceroquinas y así un solo estado de reposo (3.7). Por consiguiente, también se encuentra un ciclo límite que corresponde a los auto-oscilaciones.

El modelo modificado y simplificado de Hodgkin-Huxley para la célula nerviosa bipolar es ([2]; [12]) :

$$\begin{aligned}
 C_{m2} \frac{dV_2}{dt} &= I_{Sin} - I_{Na} - I_K - I_L, \\
 I_{Na} &= g_{Na}^{max} (m_\infty(V_2))^3 (C(V_2) - n) (V_2 - V_{Na}), \\
 I_K &= g_K^{max} n^4 h_K (V_2 - V_K), \\
 I_L &= g_L^{max} (V_2 - V_L), \\
 \tau_n(V_2) \frac{dn}{dt} &= n_\infty(V_2) - n, \\
 \tau_{hK}(V_2) \frac{dh_K}{dt} &= h_{K\infty}(V_2) - h_K,
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

donde, $(V_2, n, h_K) \in \mathbb{R}^3$, $V_2(t)$ es el potencial de membrana, $n(t)$ es la variable de activación del potasio y $h_K(t)$ es la variable de inactivación del potasio, $0 \leq n, h_K \leq 1$; V_{Na} , V_K son los potenciales de balance

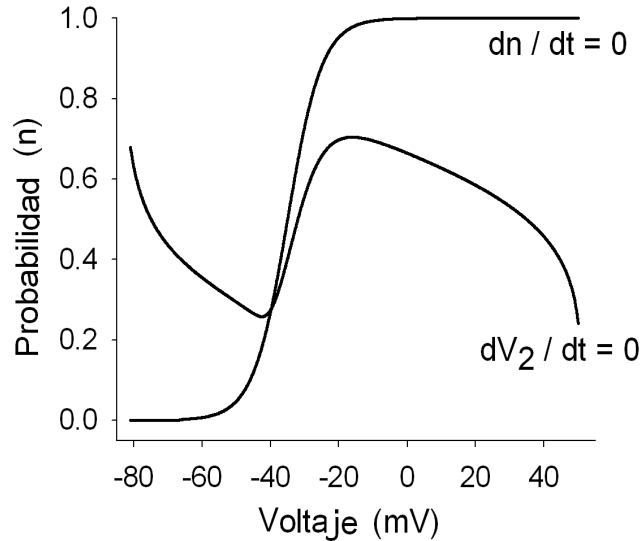


Figura 3.7: Ceroclinas del modelo modificado-simplificado de Hodgkin-Huxley (3.4).

normalizados de sodio Na , potasio K respectivamente; V_L es el potencial de balance de filtración; g_{Na}^{max} , g_K^{max} y g_L^{max} son conductancias máximas de sodio, potasio y de filtración respectivamente; I_{Sin} es la corriente sináptica, C_{m2} es la capacitancia de la membrana.

En la tabla 3.6 se muestran las expresiones de los coeficientes (parámetros funcionales) para el modelo matemático de orden tres de la célula nerviosa bipolar m_∞ , $h_{Na\infty}$, n_∞ , $h_{K\infty}$, τ_{hNa} , τ_n , τ_{hK} y C . Estos coeficientes son funciones dependientes del potencial de membrana V_2 . Y en la tabla 3.7 los valores de los parámetros numéricos

Todos los parámetros numéricos para estos dos modelos tanto para la dinámica en la célula ciliada y la célula nerviosa bipolar fueron obtenidos experimentalmente con células ciliadas y células nerviosas bipolares de la rata a una temperatura ambiente ($22 - 25^0C$). Pero ésta no es la temperatura que tienen los mamíferos por lo cual se adapta el modelo a una temperatura aproximada de 37^0C .

De acuerdo a la literatura existente nos dice: Cuando la temperatura T se incrementa, las conductancias iónicas aumentan y las constantes de tiempo de las variables de activación e inactivación decrecen. Normal-

**CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR**

3.5. DINÁMICA DE LA NEURONA AFERENTE

Activación del estado estable de g_{Na}	$m_{\infty}(V_2) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V_2 + 33.8)}{5.2}\right)}$
Inactivación del estado estable de g_{Na}	$h_{Na\infty}(V_2) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_2 + 60.5}{9.9}\right)}$
Constante de tiempo de inactivación de g_{Na}	$\tau_{hNa}(V_2) = \frac{1}{0.01 + \exp\left(\frac{79 + V_2}{-15}\right) + \exp\left(\frac{30 + V_2}{5}\right)} + 0.5$
Estado estable de activación de g_K	$n_{\infty}(V_2) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V_2 + 35)}{5}\right)}$
Estado estable de inactivación g_K	$h_{K\infty}(V_2) = \frac{0.96408 - 0.7329}{1 + \exp\left(\frac{V_2 + 33.87968}{10.24986}\right)} + 0.7329$
Constante de tiempo de activación g_K	$\tau_n(V_2) = \frac{68}{\exp\left(\frac{25 + V_2}{-15}\right) + \exp\left(\frac{30 + V_2}{20}\right)}$
Constante de tiempo de inactivación de g_K	$\tau_{hK}(V_2) = \frac{1250}{\exp\left(\frac{15 + V_2}{-15}\right) + \exp\left(\frac{25 + V_2}{10}\right)} + 500$
Constante	$C(V_2) = n_{\infty}(V_2) + h_{Na\infty}(V_2)$

Cuadro 3.6: Parámetros funcionales

mente, para tener en cuenta los efectos de la temperatura en las actividades neuronales, se introduce un factor Q_{10} -cantidad matemática-. El factor Q_{10} se define como:

$$Q_{10}(T, a) = a^{\left(\frac{T - T_0}{10}\right)},$$

donde T_0 denota la temperatura de referencia en el que se llevó a cabo el experimento fisiológico. Para aplicar estos dos efectos de la temperatura en el modelo integral del mecano-receptor del sistema vestibular, las constantes de tiempo de las variables de activación e inactivación en el sistema del mecano receptor del sistema vestibular se divide por el factor Q_{10} con $a = 3$, y para las conductancias máximas de las corrientes iónicas se multiplican por un factor Q_{10} con $a = 1 - 1.5$.

En el siguiente capítulo haremos un análisis comparativo de nuestro modelo integral con el modelo matemático de Goldberg y Fernández, donde describiremos el cambio de la frecuencia de impulsos en las neuronas aferentes primarias en respuesta a la aceleración angular de la cabeza alrededor de un eje vertical.

**CAPÍTULO 3. ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LOS
PARÁMETROS DEL MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR**
3.5. DINÁMICA DE LA NEURONA AFERENTE

Constantes	Unidades	Valores escogidos
C_{m2}	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	1
V_{Na}	mV	52
V_K	mV	-84
V_L	mV	-63
$g_{Na}^{\text{máx}}$	mS/cm^2	2.3
$g_K^{\text{máx}}$	mS/cm^2	2.4
$g_L^{\text{máx}}$	mS/cm^2	0.08
I_{com}	$\mu\text{A}/\text{cm}^2$	0 a 150

Cuadro 3.7: Parámetros numéricos

Capítulo 4

Análisis comparativo del modelo de biosensor de aceleración angular en base al modelo de mecano-receptor vestibular con el modelo matemático de Fernández-Goldberg

En el presente capítulo desarrollamos un modelo matemático del proceso informativo del biosensor de la aceleración angular (sistema vestibular en el oído interno). Los parámetros funcionales y numéricos del modelo se identificaron mediante experimentos fisiológicos y morfológicos en el oído interno de anfibios y mamíferos. El modelo que hemos desarrollado es de tipo compartamental y se consideran todas las etapas del proceso de activación sensorial en el biosensor de aceleración angular. En éste capítulo hacemos un análisis comparativo de nuestro modelo con el modelo matemático de Goldberg y Fernández (1971), en el que se describe el cambio de la frecuencia de impulsos en las neuronas aferentes primarias en respuesta a la aceleración angular de la cabeza alrededor del eje vertical.

En 1971 Goldberg y Fernández ([8]; [9]; [10]) propusieron un modelo matemático que describe los cambios de la frecuencia de los impulsos aferentes primarios del canal semicircular horizontal a un estímulo mecánico como cambios trapezoidales de velocidad angular cuando la cabeza gira alrededor de un eje vertical. Este modelo se ha aplicado en análisis de la función de biosensores de la aceleración ([33]; [34]; [6]) y para la elaboración de los prototipos de los prótesis vestibulares [35].

Desde 2001 un grupo de matemáticos y fisiólogos de la Universidad Lomosov de Moscú y de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México con base en los resultados que fueron obtenidos empezó a publicar una serie de artículos ([1]; [2]; [3]; [31]; [32]; [39]) de modelación matemática de procesos informativos en los biosensores del aparato vestibular. Con base en estas publicaciones presentamos un modelo matemático del biosensor de la aceleración angular cuando la cabeza gira alrededor de un eje vertical z .

En la figura 4.1 presenta una esquema funcional de la información de salida en el biosensor de la aceleración angular como una respuesta de un estímulo corto (unos segundos) que surgen cuando la cabeza tiene un movimiento activo o pasivo en el plano horizontal, así la entrada es la aceleración angular $\dot{w}_z(t)$. El Esquema tiene dos bloques de entrada que describe la dinámica del sistema cúpulo endolinfático (SCE) [39] de los canales semicirculares horizontales. Supongamos que la dinámica de los desplazamientos x_L y x_R (en los canales semicirculares izquierdo y derecho correspondientes) de las partes apicales de los cilios de dos células ciliadas coinciden con la dinámica de SCE y es la entrada para dos mecanorreceptores vestibulares cada uno de ellos es una cadena de una célula ciliada y una neurona primaria aferente. El mecanorreceptor vestibular transforma el estímulo mecánico en la información primaria de la salida como un cambio de los potenciales de la membrana de las células ciliadas V_{1L} y V_{1R} (correspondientes de los canales izquierdo y derecho) posteriormente la información de la salida se transforma por bloques de la transmisión sináptica I_{SinL} (I_{SinR}) y neuronas primarias aferentes V_{2L} (V_2) en la información de la salida que está presentada por la dinámica del potencial de la membrana que surge en el nodo primario de las células nerviosas aferentes. Así el esquema tiene dos señales de salida correspondientes para músculos lisos de los glóbulos de ojos con los cuales se puede realizar un movimiento deseado en el plano horizontal. Describimos brevemente el modelo matemático que corresponde

**CAPÍTULO 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MODELO
DE BIOSENSOR DE ACELERACIÓN ANGULAR EN
BASE AL MODELO DE MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR CON EL MODELO MATEMÁTICO DE
FERNÁNDEZ-GOLDBERG**

4.1. MODELO MATEMÁTICO DEL MECANO-RECEPTOR DEL
SISTEMA VESTIBULAR

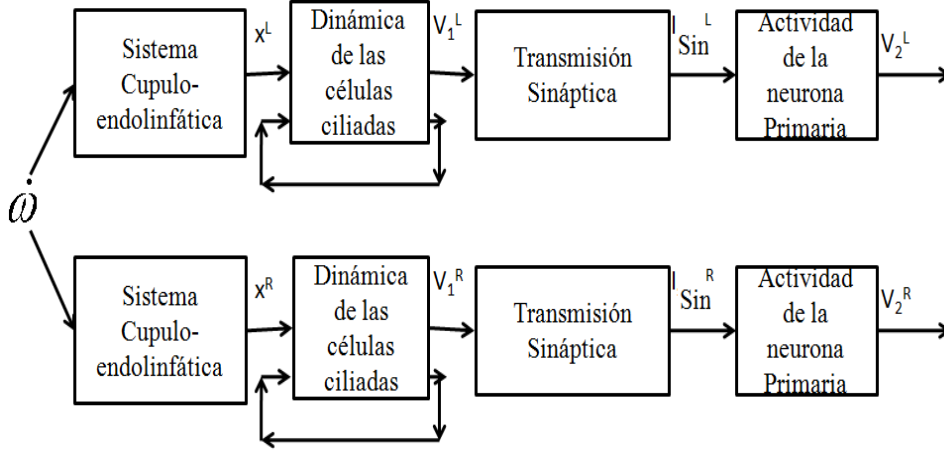


Figura 4.1: Compartimentos considerados en el modelo del sensor de aceleración angular del mecanoreceptor vestibular

el presente esquema funcional en la siguiente sección. Para la simplificación consideremos sólo la parte superior del esquema funcional (Fig. 4.1) que corresponde al canal semicircular horizontal izquierdo.

4.1. modelo matemático del mecano-receptor del sistema vestibular

El modelo matemático de la dinámica de SCE se presenta como la ecuación de Steinhausen de orden dos (4.1) donde φ es el desplazamiento angular de la cúpula, τ_1 y τ_2 son constantes de tiempo ($\tau_1 \ll \tau_2$), $\dot{\omega}$ es la aceleración angular. Para pasar al siguiente bloque se usan la proporción $x = \varphi r$, donde r es la longitud de la banda de cilios, x es el desplazamiento (μm) de la parte superior de la banda de cilios. Este desplazamiento forma la corriente de transducción I_{Tr} , los coeficientes $k_0 = -\frac{1}{k^2}(1 + \frac{l}{L})$ y R tienen sentido fisiológico y se expresan por los parámetros geométricos de canal semicircular [39]. Las ecuaciones (4.2), (4.3), (4.4), (4.5) describen la dinámica del potencial de la membrana V_1 en las células ciliadas y la I_T es la corriente iónica total. Las variables m , h_1 y h_2 son probabilidades de activación e inactivación ([1]; [3]).

El bloque correspondiente a la transmisión sináptica se representa

**CAPÍTULO 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MODELO
DE BIOSENSOR DE ACELERACIÓN ANGULAR EN
BASE AL MODELO DE MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR CON EL MODELO MATEMÁTICO DE
FERNÁNDEZ-GOLDBERG**

**4.1. MODELO MATEMÁTICO DEL MECANO-RECEPTOR DEL
SISTEMA VESTIBULAR**

mediante un modelo algebraico (4.6), ésta fue obtenida de los datos experimentales reportados por Keen y Hudspeth [19], en 2006. La gráfica correspondiente del modelo (4.6) está presentado en la figura 3.6 donde $I_{Syn}^{max} = 60 \frac{\mu A}{cm^2}$ (vea capítulo anterior).

Las ecuaciones (4.7), (4.8), (4.9) describen la información de salida secundaria en forma de frecuencia de autooscilaciones que están producidos por las corrientes de I_{Na} sodio, I_K potasio y I_{Sin} sináptica. Las variables del bloque de salida: V_2 -potencial de la membrana de la neurona aferente, n y h_K - son parámetros de activación e inactivación de la corriente de potasio [2]. Normalmente, para tener en cuenta los efectos de la temperatura en las actividades neuronales, se introduce un factor Q_{10} -cantidad matemática-. El factor Q_{10} se define como [14]:

$$Q_{10}(T, a) = a^{\left(\frac{T-T_0}{10}\right)},$$

donde T_0 denota la temperatura de referencia en el que se llevó a cabo el experimento fisiológico. Para aplicar estos dos efectos de la temperatura en el modelo del mecano-receptor del sistema vestibular, las constantes de tiempo de las variables de activación e inactivación en el sistema del mecano receptor del sistema vestibular se divide por el factor Q_{10} con $a = 3$, y para las conductancias máximas de las corrientes iónicas se multiplican por un factor Q_{10} con $a = 1 - 1.5$.

Así el modelo integral del mecano-receptor del sistema vestibular queda expresada como:

$$\ddot{\varphi} + \frac{1}{\tau_2}\dot{\varphi} + \frac{1}{\tau_1\tau_2}\varphi = k_0R\dot{\omega} \quad (4.1)$$

$$\begin{aligned} C_{m1} \frac{dV_1}{dt} &= -I_{Tr} - I_T - I_{L1}, \\ I_{Tr} &= g_{Tr}(x)(V_1 - E_{Tr}), \\ g_{Tr} &= \bar{g}_{Tr}p(x), x = r\varphi, \\ p(x) &= \frac{1}{1+\exp\left(-\frac{x-x_0}{s_1}\right)}, \\ I_T &= g_T m^3(h_1 + h_2)(V_1 - E_T), \\ I_{L1} &= g_{L1}V_1, \end{aligned} \quad (4.2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \left(\frac{m_{ST}(V_1) - m}{\tau_m(V_1)} \right) Q_{10}, \quad (4.3)$$

$$\frac{dh_1}{dt} = \left(\frac{q_1 h_{ST}(V_1) - h_1}{\tau_{h_1}(V_1)} \right) Q_{10}, \quad (4.4)$$

$$\frac{dh_2}{dt} = \left(\frac{q_2 h_{ST}(V_1) - h_2}{\tau_{h_2}(V_1)} \right) Q_{10}, \quad (4.5)$$

**CAPÍTULO 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MODELO
DE BIOSENSOR DE ACELERACIÓN ANGULAR EN
BASE AL MODELO DE MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR CON EL MODELO MATEMÁTICO DE
FERNÁNDEZ-GOLDBERG**

**4.1. MODELO MATEMÁTICO DEL MECANO-RECEPTOR DEL
SISTEMA VESTIBULAR**

$$I_{Sin} = \phi(V_1) = \frac{59.6962}{1 + \exp\left(\frac{-(V_1 + 40.6031)}{4.5979}\right)}, \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned} C_{m2} \frac{dV_2}{dt} &= I_{Sin}(V_1) - I_{Na} - I_K - I_{L2}, \\ I_{Syn}(V_1) &= \phi(V_1), \\ I_{Na} &= g_{Na} (m_\infty(V_2))^3 (C(V_2) - n) (V_2 - V_{Na}), \\ I_K &= g_K n^4 h_K (V_2 - V_K), \\ I_{L2} &= g_{L2} (V_2 - V_L), \end{aligned} \quad (4.7)$$

$$\frac{dn}{dt} = \left(\frac{n_\infty(V_2) - n}{\tau_n(V_2)} \right) Q_{10}, \quad (4.8)$$

$$\frac{dh_K}{dt} = \left(\frac{h_{K\infty}(V_2) - h_K}{\tau_{h_K}(V_2)} \right) Q_{10}. \quad (4.9)$$

El estado estable del modelo (4.1)-(4.9), cuando el estímulo mecánico está ausente ($\dot{\omega} \equiv 0$), está presentado en la figura 4.2 por sus básicos I_T , V_1 , I_{Sin} y V_2 . En los gráficos se pueden ver que la frecuencia básica de los impulsos es de $\nu_0 = 56$ Hz. En la presencia de aceleración angular $\dot{\omega} \neq 0$ los cambios de la frecuencia de los impulsos $\Delta\nu(t) = \nu(t) - \nu_0$ forman la información de la salida del biosensor. Los parámetros funcionales y numéricos del modelo del mecano-receptor del sistema vestibular (4.1)-(4.9) se muestran en los cuadros (4.1 y 4.2).

**CAPÍTULO 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MODELO
DE BIOSENSOR DE ACELERACIÓN ANGULAR EN
BASE AL MODELO DE MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR CON EL MODELO MATEMÁTICO DE
FERNÁNDEZ-GOLDBERG**

**4.1. MODELO MATEMÁTICO DEL MECANO-RECEPTOR DEL
SISTEMA VESTIBULAR**

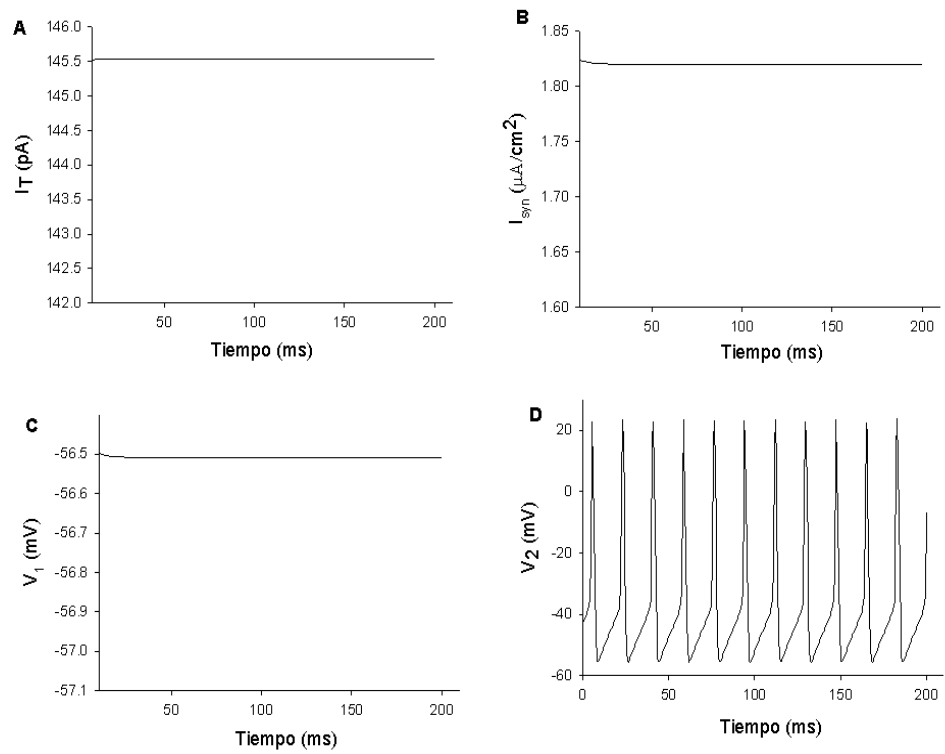


Figura 4.2: Proceso del biosensor en la aceleración angular cuando ($\dot{\omega} \equiv 0$), en A) I_T corriente total, B) I_{Syn} corriente sináptica, C) V_1 potencial de membrana en la célula ciliada y D) V_2 potencial de membrana en la neurona aferente

**CAPÍTULO 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MODELO
DE BIOSENSOR DE ACELERACIÓN ANGULAR EN
BASE AL MODELO DE MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR CON EL MODELO MATEMÁTICO DE
FERNÁNDEZ-GOLDBERG**

4.1. MODELO MATEMÁTICO DEL MECANO-RECEPTOR DEL
SISTEMA VESTIBULAR

Nombre	Parámetros funcionales
Estado estable de activación	$m_{ST}(V_1) = 0.37 + \frac{1-0.37}{1+\exp\left(\frac{-(V_1+25.36)}{15.06}\right)}$
Constante de tiempo de activación	$\tau_m(V_1) = 6.55 + \frac{77.58-6.55}{1+\exp\left(\frac{V_1+52.23}{15.68}\right)}$
Estado estable de inactivación	$h_{ST}(V_1) = 0.73 + \frac{1-0.73}{1+\exp\left(\frac{V_1+9.82}{21.96}\right)}$
Constante de tiempo de inactivación rápida	$\tau_{h_1}(V_1) = 0.82 V_1 + 55.86$
Constante de tiempo de inactivación lenta	$\tau_{h_2}(V_1) = 1.26V_1 + 282.38$
Corriente sináptica	$I_{Sin} = \phi(V_1) = \frac{59.6962}{1+\exp\left(\frac{-(V_1+40.6031)}{4.5979}\right)}$
Activación del estado estable de g_{Na}	$m_\infty(V_2) = \frac{1}{1+\exp\left(\frac{-(V_2+33.8)}{5.2}\right)}$
Inactivación del estado estable de g_{Na}	$h_{Na_\infty}(V_2) = \frac{1}{1+\exp\left(\frac{V_2+60.5}{9.9}\right)}$
Constante de tiempo de inactivación de g_{Na}	$\tau_{hNa}(V_2) = \frac{1}{0.01+\exp\left(\frac{79+V_2}{-15}\right)+\exp\left(\frac{30+V_2}{5}\right)} + 0.5$
Estado estable de activación de g_K	$n_\infty(V_2) = \frac{1}{1+\exp\left(\frac{-(V_2+35)}{5}\right)}$
Estado estable de inactivación g_K	$h_{K_\infty}(V_2) = \frac{0.96408-0.7329}{1+\exp\left(\frac{V_2+33.87968}{10.24986}\right)} + 0.7329$
Constante de tiempo de activación g_K	$\tau_n(V_2) = \frac{68}{\exp\left(\frac{25+V_2}{-15}\right)+\exp\left(\frac{30+V_2}{20}\right)}$
Constante de tiempo de inactivación de g_K	$\tau_{hK}(V_2) = \frac{1250}{\exp\left(\frac{15+V_2}{-15}\right)+\exp\left(\frac{25+V_2}{10}\right)} + 500$
Constante	$C(V_2) = n_\infty(V_2) + h_{Na_\infty}(V_2)$

Cuadro 4.1: Parámetros funcionales del modelo integral (4.1)-(4.9)

**CAPÍTULO 4. ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MODELO
DE BIOSENSOR DE ACELERACIÓN ANGULAR EN
BASE AL MODELO DE MECANO-RECEPTOR
VESTIBULAR CON EL MODELO MATEMÁTICO DE
FERNÁNDEZ-GOLDBERG**

4.1. MODELO MATEMÁTICO DEL MECANO-RECEPTOR DEL
SISTEMA VESTIBULAR

Constantes	Valores escogidos	Unidades
k	3	
l	3.84	mm
L	4.6	mm
R	1.35	mm
a	3	
T	37	$^{\circ}C$
\bar{g}_{Tr}	1.4	nS
s_1	0.2	μm
x_0	0.3	μm
E_{Tr}	0	
C_{m1}	11.26	pF
g_{L1}	2.32	nS
g_T	77.84	nS
E_T	-79	mV
q_1	1/2	
q_2	1/2	
C_{m2}	1	$\frac{\mu F}{cm^2}$
V_{Na}	52	mV
V_K	-84	mV
V_L	-63	mV
g_{Na}	2.3	$\frac{mS}{cm^2}$
g_K	2.4	$\frac{mS}{cm^2}$
g_{L2}	0.03	$\frac{mS}{cm^2}$

Cuadro 4.2: Parámetros numéricos del modelo integral (4.1)-4.9 del mecano-receptor del sistema vestibular

