ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA DIFUSIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO Y SUS IMPLICACIONES EN LOS PROCESOS DE COMUNICACIÓN Y ACOPLAMIENTO CELULAR, APRENDIZAJE Y MEMORIA: MODELOS Y TEORÍAS

PFL
2014

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Instituto Universitario de Ciencias y Tecnologías Cibernéticas

Tesis Doctoral

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA DIFUSIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO Y SUS IMPLICACIONES EN LOS PROCESOS DE COMUNICACIÓN Y ACOPLAMIENTO CELULAR, APRENDIZAJE Y MEMORIA: MODELOS Y TEORÍAS

Pablo Fernández López

2014

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Instituto Universitario de Ciencias y Tecnologías Cibernéticas

Tesis Doctoral

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA DIFUSIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO Y SUS IMPLICACIONES EN LOS PROCESOS DE COMUNICACIÓN Y ACOPLAMIENTO CELULAR, APRENDIZAJE Y MEMORIA: MODELOS Y TEORIAS

Pablo Fernández López

2014

Anexo II

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Instituto Universitario de Ciencias y Tecnologías Cibernéticas

Programa de doctorado Cibernética y Telecomunicaciones

Título de la Tesis

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA DIFUSIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO Y SUS IMPLICACIONES EN LOS PROCESOS DE COMUNICACIÓN Y ACOPLAMIENTO CELULAR, APRENDIZAJE Y MEMORIA: MODELOS Y TEORÍAS

Tesis Doctoral presentada por D. Pablo Fernández López

Dirigida por la Dra. Dª. Carmen Paz Suárez Araujo

La Directora **El Doctorando**

Las Palmas de Gran Canaria, a 19 de Marzo de 2014

Agradecimientos

Gracias a Carmen Paz Suárez Araujo, directora de esta tesis, por la dedicación que me ha brindado, por saber qué debía hacer en cada uno de los pasos que componen la realización de una tesis. Camino de orillas difuminadas.

Todo lo que soy, como producto de haber realizado esta tesis, se lo debo a ella. Yo he puesto la parte fácil, lo difícil, sin duda, lo ha puesto ella.

Además, no puedo dejar pasar esta ocasión para expresarle mi más sincero y profundo agradecimiento por entender aquellas que fueron, y son, mis circunstancias.

Gracias a mi familia, por creer en mí y soportar una más de mis extravagancias. Por ser victimas de mis ausencias. Han sido muchos los pasos de esfuerzo solitario.

Gracias a todos los componentes que conforman, o han conformado en algún tiempo pasado, el Grupo de Computación Neuronal y Adaptativa y Neurociencia Computacional (COMCIENCIA). En especial a Miguel Ángel y a Patricio.

Gracias a los amigos/as, que en algún momento han sabido mostrar el interés adecuado, siempre fue agradable y contribuyó.

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA DIFUSIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO Y SUS IMPLICACIONES EN LOS PROCESOS DE COMUNICACIÓN Y ACOPLAMIENTO CELULAR, APRENDIZAJE Y MEMORIA: MODELOS Y TEORIAS

Índice de contenidos

Resumen **..... 1**

***CAPÍTULO 1.- Perspectiva Biológica de la Difusión del Óxido Nítrico y Estado del Arte del Modelado del Óxido Nítrico,* 9**

Introducción **..... 9**

Perspectiva Biológica del Óxido Nítrico **..... 11**

Estado del Arte del Modelado del Óxido Nítrico **..... 21**

Modelar y la Dinámica del Óxido Nítrico **..... 27**

***CAPÍTULO 2.- Modelos Computacionales para la Difusión del Óxido Nítrico,* 39**

Introducción **..... 39**

Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel **..... 49**

Análisis del Modelo 53

Múltiples Proceso de Difusión 56

Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales **..... 63**

Análisis del Modelo 70

Múltiples Proceso de Difusión 73

Validación del Modelo 83

Monitorización in situ de la dinámica del NO en la célula endotelial 83
Proceso de validación del Modelo 89

Estudio Computacional de la difusión del NO – Estructuras Complejas 107

Direccionabilidad del NO, (NOD) 108
Influencia Media entre compartimentos por la dinámica del NO, (AI) 114
Vecindad de Difusión, (DNB) 116
Centro de Difusión de la DNB, (CDNBD) 118
Alcance de la DNBD, (DNBDL) 119
Capacidad de Representación de la DNBD, (CRDNBD) 119
Resultados – Formación de Estructuras Complejas 120

***Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas* 131**

Modelos del entorno de Difusión basados en Redes de Autómatas 131

Autómata para la Difusión del NO – Compartimento 134
Autómata para la Difusión del NO – Vecindad y Alcance 134
Autómata para la Difusión del NO – Estados y Función de Transición 135
Función de probabilidad para g_{Ci} y a_{Ci}, Modelo Probabilístico 146

ANDINO 165

Estructura de la Red de Autómatas 166
Dinámica de la Red de Autómatas: Estados y Función de Transición 167

***CAPÍTULO 3.- Aplicaciones: Implicación del Óxido Nítrico en Aprendizaje y Procesado de la Información,* 185**

***Introducción* 185**

***La Ley de Hebb y la Dinámica de la Difusión - Sistemas Hebbianos* 187**

Red Asociativa por Difusión 188

Análisis de la Red Asociativa por Difusión versus Red Asociativa Clásica 192
Sistemas Hebbianos 195
Análisis del Sistema Hebbiano 199
Análisis del Sistema Hebbiano con dinámica del NO 204

Difusión y Neuro-indexación de Información 209

El Modelo Memoria Distribuida Escasa 210
El Modelo Memoria Distribuida Escasa y la dinámica del NO 215
Análisis del Modelo SDM&NO 218

***CONCLUSIONES y TRABAJOS FUTUROS,* 223**

***ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos,* 233**

***ANEXO II.- TOOLBOX de MATLAB para el Modelado Computacional de la Difusión del Óxido Nítrico en Redes Neuronales Biológicas y Artificiales – GUIA del USUARIO,* 251**

***Bibliografía,* 347**

***Lista de Publicaciones y Comunicaciones,* 355**

Índice de figuras

Figura 1.1.- Síntesis del NO. El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina en su conversión en Citrulina y NO. Proceso regulado por la enzima NOS y otros sustratos como el O_2. Adaptado de (Hermann A. et al., 2010) 12

Figura 1.2.- El NO como mensajero celular en el CNS. Adaptado de (Talavera-Cuevas E. et al., 2003)..... 14

Figura 1.3.- Modelo para la inducción del LTP. a) transmisión sináptica normal y b) transmisión cuando es inducido el LTP 19

Figura 1.4.- Tiempo y alcance del NO estimado por la ecuación de Einstein-Smoluchowki. Adaptado de (Lancaster J.R., 1997) 26

Figura 1.5.- Diagrama de ubicación en la escala espacio temporal de la dinámica del NO 31

Figura 1.6.- Medio ideal y unidireccional, orientado en la dirección de las *x* y de longitud *L* 32

Figura 1.7.- Volumen infinitesimal de tamaños de aristas *2dx*, *2dy* y *2dz*, respectivamente 34

Figura 2.1.- Representación de las tres componentes de análisis de un Sistema de Procesado de la Información basado en cómputo paralelo: Complejidad en la Señalización y Representación de la Información, Complejidad del Esquema Funcional del Elemento de Cómputo y Complejidad en la Arquitectura del Sistema. a) Representación cartesiana de las tres componentes de análisis. b), c) y d) Representaciones respectivas para Sistemas donde existe una alta complejidad en algunas de las dimensiones de análisis consideradas 42

Figura 2.2.- Esquema para la difusión en coordenadas cilíndricas..... 49

Figura 2.3.- Funciones de Bessel de primer tipo, orden 0 y 1 respectivamente, utilizadas en el desarrollo infinito que permite calcular la concentración de NO para un valor de *r*, alejado del centro del cilindro 51

Figura 2.4.- Función *f(r),* donde $f(r) = \rho$ cuando $0 \leq r \leq r_0$, y *0* cuando $r_0 < r$. El borde del cilindro es r_{max}, de tal forma que $c(r, t) = 0$ cuando se cumple $r_{max} < r$ 52

Figura 2.5.- Comportamiento del modelo de difusión cilíndrica para diferentes formas de la función *f(r)*, y con un r_{max} = 1 µm. En la figura a) se muestra la relación que debe existir entre r_0 y ρ (gráfica color negro) para que la concentración medida a una distancia del centro de la fuente de 0.5 µm. alcance un valor máximo de 1 µM. (Tadeusz Malinski et al., 1993), este valor máximo es alcanzado a unos valores de tiempo en función de la forma que tenga *f(r)* que son mostrados en la relación entre r_0 y *t* (gráfica color rojo). En la figura b) se muestra los diferentes perfiles de la concentración del NO para diferentes formas de la función *f(r)*, diferentes valores de r_0 y ρ 53

Figura 2.6.- Comportamiento del modelo de difusión cilíndrica para diferentes formas de la función *f(r)*, y con un r_{max} = 100 µm. En la figura a) se muestra la relación que debe existir entre r_0 y ρ (gráfica color negro) para que la concentración medida a una distancia del centro de la fuente de 0.5 µm. alcance un valor máximo de 1 µM. (Tadeusz Malinski et al., 1993), este valor máximo es alcanzado a unos valores de tiempo en función de la forma que tenga *f(r)* que son mostrados en la relación entre r_0 y *t* (gráfica color rojo). En la figura b) se muestra los diferentes perfiles de la concentración del NO para diferentes formas de la función *f(r)*, diferentes valores de r_0 y ρ 54

Figura 2.7.- Fenómeno de la FDNP observada mediante la variación de los máximos de concentración de NO alcanzados, figura a), y mediante la variación de los tiempos en alcanzar dichos máximos, figura b). En ambos casos se analizan diversas dinámicas con diferentes alcances de NO 55

Figura 2.8.- Perfiles de la concentración de NO para diversas dinámicas parametrizadas con la misma *f(r)* pero diferentes alcances máximos del NO, a) alcance máximo r_{max} = 1 µm. y b) alcance máximo r_{max} = 100 µm 56

Figura 2.9.- Esquema de Ω donde se muestran tres dinámicas individuales de difusión de NO 58

Figura 2.10.- Valor de la concentración en cuatro momentos temporales a) t = 2.5 10^{-4} s., b) t = 5.0 10^{-4} s., c) t = 7.5 10^{-4} s. y d) t = 2.5 10^{-2} s., cuando coexisten tres dinámicas de NO. Los atributos que tiene asociada cada dinámica (r_{max}, *f(r), D y* γ) están especificados en el texto 59

Figura 2.11.- Funciones asociadas a la NOD, en función de la dirección que tenga asignada 60

Figura 2.12.- a) Distribución normal de posiciones donde son generados las 5000 dinámicas de NO durante un periodo de tiempo de 100 ms. b) Evolución temporal del número de dinámicas concurrentes en función del alcance máximo r_{max} que presenta el NO en cada una de ellas 61

Figura 2.13.- Valor de la concentración en tres momentos temporales a) t = 0.0269 s., b) t = 0.0279 s. y c) t = 0,0595 s., cuando son generados las 5000 dinámicas de NO durante un periodo de tiempo de 100 ms. y donde estas dinámicas presentan diversos valores para el alcance máximo del NO, r_{max}. También se muestra la formación de estructuras complejas que emergen debido a la coincidencia de diversas DNBLs 62

Figura 2.14.- Compartimento *i* de un Sistema Compartimental donde podemos ver el conjunto de variables significativas en su dinámica, llamadas flujos..... 63

Figura 2.15.- Entorno monodimensional formado por un conjunto de compartimentos.67

Figura 2.16.- Comportamiento del modelo de difusión basado en sistemas multicompartimentales para diferentes formas del proceso de generación/síntesis..... 70

Figura 2.17.- Diferentes perfiles de la concentración del NO en r = 0.5 μm. del proceso de generación/síntesis en función de los parámetros ρ_F y t_F..... 70

Figura 2.18.- Comportamiento del modelo de difusión basado en sistemas multicompartimentales para diferentes formas del proceso de generación/síntesis cuando dicho proceso se realiza en los 3 compartimentos centrales $C_{[10]}$, $C_{[11]}$ y $C_{[12]}$..... 71

Figura 2.19.- Diferentes perfiles de la concentración del NO en r = 0.5 μm. del proceso de generación/síntesis que abarca los compartimentos $C_{[10]}$, $C_{[11]}$ y $C_{[12]}$ y en función de los parámetros ρ_F y t_F..... 71

Figura 2.20.- Entorno de 11x11x11 compartimentos donde se analizará el modelo propuesto 73

Figura 2.21.- Detalle de la geometría de difusión que establece los compartimentos adyacentes para el compartimento $C_{i,j,k}$ cuando éste se encuentra situado en el interior del volumen (a) y cuando forma parte de una cara (b) una arista (c) o una esquina de dicho volumen. (d) Compartimentos en los que se estudian los perfiles de la concentración de NO para diferentes morfologías de generación..... 73

Figura 2.22.- Perfiles de la concentración en los compartimentos $C_{i,j,k}$, $C_{i+2,j,k}$ y $C_{i+5,j,k}$. Cuando la generación en puntual y se realiza en el compartimento $C_{i,j,k}$ 74

Figura 2.23.- Perfiles de la concentración en los compartimentos $C_{i,j,k}$, $C_{i+2,j,k}$ y $C_{i+5,j,k}$. Cuando la generación es en forma de escalón y tiene lugar en el compartimento $C_{i,j,k}$. 75

Figura 2.24.- Perfiles de concentración en los compartimentos $C_{i,j,k}$, $C_{i+2,j,k}$ y $C_{i+5,j,k}$, cuando la proceso de generación/síntesis en el compartimento $C_{i,j,k}$ tiene forma trapezoidal 76

Figura 2.25.- C_{max} / C_{max}^{global}, como función de la distancia para una generación de un único compartimento..... 77

Figura 2.26.- Tiempo de alcance de la concentración máxima C_{max} como función de la distancia para una generación de un único compartimento 77

Figura 2.27.- Secuencias de instantáneas tomadas del plano x=i cuando estamos en un medio isotrópico (a,b y c) y en un medio no isotrópico (d,e y f) de un proceso de generación de NO simple y la formación de DNB. Estas instantáneas son mostradas en falso color..... 78

Figura 2.28.- Instantánea de formación de estructuras complejas para cuatro procesos idénticos y simultáneos de generación de NO en un medio no isotrópico..... 79

Figura 2.29.- Evolución en 3D de la concentración del NO en un entorno de 11×11×11 compartimentos donde coexisten 8 procesos de *Generación* al mismo tiempo..... 80

Figura 2.30.- Continuación de la figura 2.29 para la evolución en 3D de la concentración del NO en un entorno de 11×11×11 compartimentos donde coexisten 8 procesos de *Generación* al mismo tiempo..... 81

Figura 2.31.- Esquema gráfico de la experiencia realizada en una sola célula endotelial en la que se analiza el perfil de la concentración del NO en dicha célula 84

Figura 2.32.- Esquema gráfico de la experiencia en la que se analizan los perfiles de la concentración en dos zonas separadas por 100 μm. La Zona 1 se corresponde con la una célula endotelial y la Zona 2 con algún lugar ubicado en la musculatura vascular 85

Figura 2.33.- Esquema gráfico de la experiencia realizada en (Aleh Balbatun et al., 2003) en la que se analiza el perfil de la concentración del NO en una célula endotelial 88

Figura 2.34.- Esquema del modelo de compartimentos utilizado. Entorno de compartimentos que recrea el experimento biológico 90

Figura 2.35.- Perfil de la variación de la concentración de NO (dC_1/dt) a lo largo del tiempo para el compartimento 1..... 91

Figura 2.36.- Perfil de la concentración del NO (C_1) a lo largo del tiempo para el compartimento 1 92

Figura 2.37.- Diferentes perfiles de concentración del NO (C_1), en el compartimento 1, asociados con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor nulo a su valor máximo ($0,41 \pm 0,02\ \mu Ms^{-1}$) 93

Figura 2.38.- Diferentes perfiles de la concentración del NO (C_1), en el compartimento 1, asociados con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor máximo ($0,41 \pm 0,02\ \mu Ms^{-1}$) a su valor nulo 94

Figura 2.39.- Perfiles de dC_1/dt en el compartimento 1 asociados con los perfiles de concentración C1 en dichos compartimentos mostrados en la figura 2.34 95

Figura 2.40.- Perfil de la variación de la concentración de NO (dC_2/dt) a lo largo del tiempo para el compartimento 2..... 96

Figura 2.41.- Perfil de la concentración del NO (C2) a lo largo del tiempo para el compartimento 2. Se indica en la gráfica las observaciones realizadas por Malinski. El valor de concentración comienza a percibirse (0,01 μM.) a los 3,0 s. y es necesario un tiempo de 20,2 s. para alcanzar el valor máximo (0,85 μM) 97

Figura 2.42.- Diferentes perfiles de concentración del NO (C_2), en el compartimento 2, asociados con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor nulo a su valor máximo ($0,035 \pm 0,003\ \mu Ms^{-1}$) 97

Figura 2.43.- Perfiles de la concentración del NO (C_2) y sus correspondientes perfiles de dC_2/dt a lo largo del tiempo 98

Figura 2.44.- Perfiles de la concentración C(t) y su variación en el tiempo dC(t)/dt en base a las observaciones biológicas 99

Figura 2.45.- Convergencia de las formas canónicas de las funciones λ(t) y F(t)..... 99

Figura 2.46.- Perfiles de la concentración C(t) y su variación en el tiempo dC(t)/dt en base a las observaciones biológicas de las dos zonas de estudio 100

Figura 2.47.- Convergencia de las formas canónicas de las funciones λ(t) y F(t)..... 101

Figura 2.48.- Perfil de la forma canónica de ajuste para los procesos de a) Autorregulación λ(t) y b) Síntesis F(t) y Difusión D(t) 102

Figura 2.49.- Esquema del proceso iterativo de ajuste de los parámetros del modelo de compartimentos..... 103

Figura 2.50.- Resultados del procedimiento de Ajuste en la zona 1. a) Perfil de $C_1(t)$, b) Perfil de $dC_1(t)/dt$, c) Perfiles de $F_1(t)$ (.-), $D_1(t)$ (--) y $\lambda_1(t)$ (-)..... 104

Figura 2.51.- Resultados del procedimiento de Ajuste en la zona 2. a) Perfil de $C_2(t)$, b) Perfil de $dC_2(t)/dt$, c) Perfiles de $D_2(t)$ (--) y $\lambda_2(t)$ (-) 105

Figura 2.52.- Diagrama gráfico de NOD en un mismo compartimento para diferentes momentos de tiempo t_i, t_{i+1} y t_k, así como su comparativa con el concepto de Nivel de NO 110

Figura 2.53.- Entorno de dos dimensiones donde se elige un compartimento, el (i,j), y en el que se produce un proceso de síntesis, o generación de NO..... 111

Figura 2.54.- Configuración de compartimentos donde $\psi_0(h,t \to \infty) > 0$, marcados en corlo oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_0..... 112

Figura 2.55.- Configuración de compartimentos donde $\psi_0(h,t \to \infty) > 0$, marcados en color oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_1..... 112

Figura 2.56.- Configuración de compartimentos donde $\psi_1(h,t \to \infty) > 0$, marcados en corlo oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_0..... 113

Figura 2.57.- Configuración de compartimentos donde $\psi_1(h,t \to \infty) > 0$, marcados en color oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_1..... 113

Figura 2.58.- Configuración de compartimentos donde $\psi_2(h,t \to \infty) > 0$, marcados en corlo oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_0..... 114

Figura 2.59.- Configuración de compartimentos donde $\psi_2(h,t \to \infty) > 0$, marcados en color oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_1..... 114

Figura 2.60.- Dinámica del NO en un conjunto de compartimentos mostrándose los compartimentos en los que existe AI entre ellos: $AI(k,r,t)$, $AI(s,r,t)$ y $AI(s,k,t)$ 115

Figura 2.61.- Dinámica del NO en un conjunto de compartimentos mostrándose diversas vecindades a) $DNBD_i(t)$ (compuesto por dos compartimentos) y b) $DNBD_j(t)$ (compuesto por tres compartimentos) 117

Figura 2.62.- CDNB de una DNB correspondiéndose a un compartimento del entorno 118

Figura 2.63.- DNBL de una DNB..... 119

Figura 2.64.- Entorno de 51×51×5 compartimentos sobre el que trabajará el modelo matemático / computacional para el estudio de la dinámica del NO..... 120

Figura 2.65.- Resultados de las funciones ψ's asociadas con el cálculo de la NOD cuando sólo existe un solo proceso de generación/síntesis en el centro del entorno..... 121

Figura 2.66.- Resultados de las funciones ψ's asociadas con el cálculo de la NOD cuando sólo existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno 122

Figura 2.67.- Capacidad de Representación de los compartimentos del entorno, cuando sólo existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5 123

Figura 2.68.- Capacidad de Representación de los compartimentos del entorno, cuando existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5..... 124

Figura 2.69.- Capacidad de Representación de las DNBD que forman los compartimentos del entorno, cuando sólo existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5..... 125

Figura 2.70.- Capacidad de Representación de las DNBD que forman los compartimentos del entorno, cuando existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5 125

Figura 2.71.- Entorno tridimensional formado por 11×11×11 compartimentos de 10 μm. de arista 126

Figura 2.72.- Dinámica temporal de la formación de la DNB asociada al compartimento [5 5 5]. a) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 0.5$ s.), b) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 0.75$ s.), c) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 1.0$ s.) y d) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 1.5$ s.) 128

Figura 2.73.- Dinámica temporal de la DNB asociada al compartimento [5 5 5] cuando estamos en un entorno no-isotrópico y no-homogéneo. a) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 0.5$ s.), b) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 0.75$ s.), c) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 1.0$ s.) y d) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 1.5$ s.) 128

Figura 2.74.- DNB asociadas a los compartimentos ubicados en las posiciones [5 5 5] a) y [10 10 10] b), cuando coexisten 8 procesos de generación ubicados en las posiciones [4 4 4], [4 4 11], [4 11 4], [4 11 11], [11 4 4], [11 4 11], [11 11 4] y [11 11 11], en un entorno isotrópico y homogéneo 130

Figura 2.75.- Esquema de compartimentos que crean las vecindades Π_{Cj}, Π_{Ck} y Π_{Cp}. El compartimento C_i pertenece a dichas vecindades 135

Figura 2.76.- Secuencia de sucesos en la AN que llevan a los compartimento C_j y C_p al estado de transmisión 136

Figura 2.77.- Trayectorias y ciclos a los que converge la AN con la Función de Transición determinista, a) cuando la convergencia es el estado de generación (g), b) cuando la convergencia es el estado de recepción (r) y c) cuando la convergencia es el estado de no actividad (n) 139

Figura 2.78.- Diagrama de transición de estados para el autómata asociado al compartimento. Podemos ver las dos agrupaciones de estados, agrupación de estados de no actividad y recepción y agrupación de estados de generación de NO y transmisión. Teniendo en cuenta esta simplificación, la dinámica del autómata se reduce a un bucle de tres estados que presentan un solo modo de oscilación 144

Figura 2.79.- Diagrama de transición de estados para el autómata asociado al compartimento considerando el caso en el que no es necesario pasar por el estado de autorregulación para poder iniciarse otro proceso e generación de NO en el mismo compartimento. Podemos ver las dos agrupaciones de estados, los estados de no actividad y recepción, y los estados de generación de NO, transmisión y recepción. En este caso las agrupaciones se intersectan provocando que aparezcan cuatro modos de oscilación.... 146

Figura 2.80.- Modelo probabilístico A1MO reducido 147

Figura 2.81.- Esquema probabilístico de A1MO completo 149

Figura 2.82.- Modelo probabilístico A4MO reducido 151

Figura 2.83.- Esquema probabilístico de A4MO completo 152

Figura 2.84.- Distribución de probabilidad que define el comportamiento de las variables g_{Ci} y a_{Ci} 153

Figura 2.85.- Plano sobre el que se realiza el estudio de los modelos en función de los valores que tiene, los umbrales μ_{Ci} y ν_{Ci} 153

Figura 2.86.- Probabilidades [π_n, π_g, π_a, π_r, π_t,] de que el PAN, correspondiente A1MO, se encuentre en los diferentes estados en función de μ_{Ci} y ν_{Ci} 155

Figura 2.87.- Probabilidades [π_n, π_g, π_a, π_r, π_t,] de que el PAN, correspondiente A4MO, se encuentre en los diferentes estados en función de μ_{Ci} y ν_{Ci} 157

Figura 2.88.- Entropía del comportamiento de los PAs en los modelos A1MO a), y al modelo A4MO b) 159

Figura 2.89.- Probabilidades asociadas al Modo de Oscilación O_0 a) y ciclo de oscilación n $\rightarrow$ r $\rightarrow$ n b). c) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0{,}075$ (trazo continuo) y P(n $\rightarrow$ r $\rightarrow$ n) > 0,075 (trazo --)..... 160

Figura 2.90.- Probabilidades asociadas al Modo de Oscilación O_0 a), y ciclos de oscilación n → r → n b), y r → t → r c). d) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0,075$ (trazo continuo), P(n → r → n) > 0,075 (trazo --) y P(r → t → r) > 0,075 (trazo ..) 161

Figura 2.91.- a) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0,075$ (trazo continuo) y P(n → r → n) > 0,075 (trazos --) para A1MO y b) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0,075$ (trazo continuo) y P(n → r → n) > 0,075 (trazos --) y P(r → t → r) > 0,075 (puntos ..). En ambos casos la PAN está configurada con vecindades de 4 elementos 163

Figura 2.92.- Esquema de la dinámica simplificada del NO que modelamos con ANDINO 165

Figura 2.93.- Diferentes Esquemas de Conexión de la Red de Autómatas. a) Red de Autómatas mono-dimensional con vecindad de conexión, vecinos más próximos. b) Esquema de Conexión hexagonal con vecindad de tres autómatas. c) y d) Distintos Esquemas de Conexión octogonal con igual vecindad que la establecida en b)..... 165

Figura 2.94.- Diferentes tipos de autómatas en base a la vecindad que tenga asociada 167

Figura 2.95.- Estados posibles del autómata..... 169

Figura 2.96.- Detalle de C2 para la Función de Transición A 170

Figura 2.97.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición A, y con esquema de conexión dinámico (reajuste de la información local que gobierna el desplazamiento de las moléculas) 173

Figura 2.98.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición A, y con esquema de conexión fijo..... 175

Figura 2.99.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición B, y con esquema de conexión dinámico (reajuste de la información local que gobierna el desplazamiento de las moléculas) 178

Figura 2.100.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición B, y con esquema de conexión fijo..... 179

Figura 2.101.- Evolución temporal del número de autómatas en estado de autorregulación para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--)..... 180

Figura 2.102.- Evolución temporal del número de autómatas en estado S, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--)..... 181

Figura 2.103.- Evolución temporal del número de autómatas en estado N, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--)..... 182

Figura 2.104.- Evolución temporal del número de autómatas en estado SO, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--)..... 183

Figura 2.105.- Evolución temporal del número de autómatas en estado NE, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--)..... 184

Figura 3.1.- Estructura de una Red Asociativa (AN) clásica. 189

Figura 3.2.- Estructura de la Red Asociativa por Difusión (DAN). En ella se puede ver cómo como la difusión en forma cilíndrica que se genera en uno de los grupos de asociadores puede influir en aquellos grupo vecinos. 190

Figura 3.3.- Conjunto de patrones no ortogonales usados para analizar el efecto de la neuromodulación por efecto del NO en la DAN..... 192

Figura 3.4.- Fenómeno de crosstalk para: a) red AN y b) red DAN. 193

Figura 3.5.- Comparativa de patrones recuperados de ambas redes (en ambas figuras, la columna central representa los patrones recuperados por la red AN clásica y la columna de la derecha representa los patrones recuperados por la red DAN). a) Conjunto de patrones donde la red DAN mejora los resultados de la red AN, y b) conjunto de patrones donde la red DAN no mejora a la AN. 193

Figura 3.6.- Modelo del sustrato neuronal utilizado en el estudio de los HS 196

Figura 3.7.- Comportamiento del HS Básico cuando autoasocia patrones ortogonales 200

Figura 3.8.- Comportamiento del HS Básico cuando autoasocia patrones no ortogonales. 201

Figura 3.9.- Comportamiento del HS-INSTAR cuando autoasocia patrones ortogonales 202

Figura 3.10.- Comportamiento del HS-INSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales 203

Figura 3.11.- Comportamiento del HS-OUTSTAR cuando autoasocia patrones ortogonales 203

Figura 3.12.- Comportamiento del HS-OUTSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales 204

Figura 3.13.- Entorno de compartimentos al que se circunscribe los HS-INSTAR y HS-OUTSTAR 205

Figura 3.14.- Comportamiento del HS-INSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales y se encuentra presente la dinámica de difusión de NO 206

Figura 3.15.- Comportamiento del HS-OUTSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales y se encuentra presente la dinámica de difusión de NO 207

Figura 3.16.- Estructura de una RAM de 2^n posiciones de capacidad. Cada registro almacenado puede tener un longitud de *m* bits. 210

Figura 3.17.- Esquema de una SDM que almacena registros de tamaño *m* bits. 212

Figura 3.18.- Esquema de una SDM que almacena registros de tamaño *m* bits, donde el cálculo de la matriz Q se realiza en base a la dinámica de la difusión. 216

Figura 3.19.- Espacio de difusión Δ_4. 217

Figura 3.20.- Espacio de difusión Δ_4. 218

Figura 3.21.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 8, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$ 219

Figura 3.22.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 29, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$ 220

Figura 3.23.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 58, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$ 220

Figura 3.24.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 116, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$..... 221

Figura 3.25.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 484, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. Modelo básico de de recuperación de patrones..... 222

Índice de tablas

Tabla 1.1.- Distribución de la NOS en el CNS y PNS 13

Tabla 2.1.- Valores observados en el entorno real-biológico para el nivel de concentración de NO y su variación en el tiempo asociados a diversas observaciones (t = 0 s.; t = 100 ± 25 ms.; t = 3,0 ± 0,2 ms.; t = 13,3 ± 0,1 s. y t = 20,2 ± 0,1 s.) 86

Tabla 2.2.- Función de Transición determinista que define las condiciones básicas de salto 138

Tabla 3.1.- Distancias entre cada pareja de máscaras implicadas en el espacio de difusión Δ_3 216

Tabla 3.2.- Distancias entre cada pareja de máscaras implicadas en el espacio de difusión Δ_4 217

Resumen

El cerebro, órgano biológico complejo con una enorme capacidad de cómputo, tiene un papel central en las experiencias sensibles que recibimos del entorno, en la regulación de nuestros pensamientos y nuestras emociones, así como en el control de nuestras acciones. Su funcionamiento parece estar condicionado por su estructura, en base a circuitos neuronales especializados de distintas regiones cerebrales. Estos circuitos neuronales conforman la *Red Neuronal Biológica* (BNN[1]) y están constituidos por las mismas unidades elementales de señalización y cómputo (las células nerviosas o neuronas) las cuales utilizan diversas moléculas para transmitir señales específicas, tanto en su interior, como entre ellas, constituyéndose de esta forma el sistema de señalización para la comunicación celular en el cerebro.

En este contexto, Eric R. Kandel establece que cualquier funcionamiento del cerebro podrá explicarse en términos de las vías de señalización moleculares, utilizadas por poblaciones de células nerviosas que interactúan entre sí (Kandel E.R., 2006), lo cual posiciona a los esquemas de señalización de la BNN en el camino de estudio obligado de todo neurocientífico[2].

La transmisión sináptica, en la dirección anterógrada, es el proceso de comunicación por excelencia utilizado por las células nerviosas (Suárez Araujo C.P. et al., 2005). En estos momentos, se acepta que las relaciones entre las células nerviosas estén establecidas, no sólo mediante la conexión sináptica clásica, sino también mediante la confluencia de un conjunto completo de señales celulares, y de procedencia diversa, que afectan de una manera global a la actividad cerebral. Este fenómeno incluye un proceso de difusión en el tejido nervioso que nos lleva a definir un nuevo tipo de señalización celular: la *Transmisión Volumétrica* (VT[3]), cuyo mecanismo subyacente es la difusión de sustancias neuroactivas como el *Óxido Nítrico* (NO[4]), entre otras, en el *Espacio Extracelular* (ECS[5]), el cual sirve, no sólo como el microentorno de separación de las células nerviosas, sino también como el canal de información (Syková E., 1997) y (Syková E., 2004).

[1] BNN de la expresión utilizada en inglés *Biological Neural Networks*.
[2] Esta Tesis intenta avanzar en este sentido.
[3] VT de la expresión utilizada en inglés *Volume Transmission*.
[4] NO de la expresión utilizada en inglés *Nitric Oxide*.
[5] ECS de la expresión utilizada en inglés *Extra Cellular Space*.

Desde una perspectiva computacional, el cerebro es un sistema masivamente paralelo, cuya actividad es inducida por el acoplamiento funcional de las células nerviosas, la comunicación celular y el aprendizaje. Son estos tres últimos conceptos los que se utilizan como hilo conductor en esta Tesis para estudiar este nuevo tipo de señalización celular, la VT, así como los mecanismos neurales subyacentes en los que se sustenta.

La VT realiza un tipo de comunicación no simple, a corta y larga distancia. Las características de la VT en general, quedan fuera de la ley de la polarización dinámica de Caja, ya que la transferencia de la información no se realiza unidireccionalmente en las sinapsis, sino por el contrario, tridimensionalmente en todas las direcciones en el tejido cerebral. De esta misma forma, la VT puede guiar el acoplamiento funcional de las células nerviosas y ser responsable de patrones paralelos de cómputo en el cerebro. A su vez, este tipo de comunicación, en la que las sinapsis parecen no tener un rol de máxima importancia, tal como en la transmisión sináptica clásica, puede ofrecer un mecanismo para la sincronización y acople de la actividad neural, así como para el procesado de información de larga distancia en mecanismos tales como la vigilia en el sueño, la *Potenciación a Largo Plazo* (LTP[6]), la formación de la memoria y otros cambios plásticos en el *Sistema Nervioso Central* (CNS[7]) (Syková E., 2004) y (Mariño J., Cudeiro J., 2006). Por otra parte, la VT permite una interacción recíproca entre las neuronas pre y postsinápticas, crucial para la diferenciación y el mantenimiento de la célula presináptica, así como para la formación y maduración de la sinapsis (Huizhong W., Mu-ming P., 1994).

Entre todas las señales que existen en el Sistema Nervioso y que pueden estar implicadas en la VT, tales como neuropéptidos, corrientes locales de iones, transmisión paracrina (sistemas de difusión de catecolaminérgicos), inversión del funcionamiento de los portadores de transmisores (liberación de glutamato y GABA desde la atroglía y la dopamina desde las neuronas), liberación de transmisores gaseosos (liberación de NO de las neuronas y las células del endotelio cerebral), etc., centramos nuestra investigación en el NO como una de las moléculas liposolubles, generada por el propio tejido nervioso y responsable de manera importante de la VT.

El NO es una molécula gaseosa liposoluble, membrana permeable y de alta difusibilidad. Su dinámica la conforman diversos procesos: Generación o Síntesis, la cual ocurre en el

[6] LTP de la expresión utilizada en inglés *Long Term Potentiation*.
[7] CNS de la expresión utilizada en inglés *Central Nervous System*.

marco de la comunicación química en las sinapsis; Difusión, gobernada por el gradiente de su propia concentración; y Autorregulación y Recombinación con otras sustancias.

Una de las primeras implicaciones y funciones estudiadas del NO en el *Sistema Nervioso Central* es la regulación de la circulación sanguínea en términos globales, y de forma específica, en la microcirculación cerebral. El NO producido por las propias neuronas, parece ser el responsable del ajuste del flujo sanguíneo local de la actividad neuronal en zonas particulares del cerebro (Rodrigo J. et al., 2006). Por otro lado, el NO se encuentra vinculado a fenómenos de plasticidad sináptica relativos al desarrollo y almacenamiento cerebral de la información. A nivel celular, la señalización por NO parece ser esencial para dos formas de plasticidad sináptica: la Potenciación a Largo Plazo y la Depresión a Largo Plazo (Rodrigo J. et al., 2006), (Kandel E.R., 2006) y (Kandel E.R. et al., 1999).

Esta Tesis pertenece a este ámbito de estudio. Aborda un importante reto de las neurociencias, como es el mejorar el conocimiento de la dinámica del NO en cerebro, y sus implicaciones en mecanismos subyacentes de la actividad celular, en aprendizaje y memoria, así como en sistemas artificiales. Definimos los objetivos de la misma como los siguientes:

i. Realizar un estudio formal autocontenido que contribuya a la obtención de un Marco Matemático – Computacional de trabajo para con el NO como mecanismo de señalización subyacente de la VT.

ii. Crear un conjunto de herramientas/modelos que nos permitan modelar la dinámica del NO con las mínimas suposiciones restrictivas y en base a observaciones disponibles en entornos biológicos. Obtener las magnitudes y características núcleo que permitan extrapolar y estudiar en otros espacios de trabajo, lo que realmente supone la dinámica de difusión del NO, y la caracterización del entorno en relación a la propia dinámica de la VT.

iii. Analizar la influencia que la VT puede estar realizando mediante la dinámica del NO en el aprendizaje Hebbiano y otros procesos neuronales. Estudiar posibles reformulaciones de la Ley de Hebb en entornos artificiales, proponiendo a la transmisión nitrinérgica como soporte biológico probable para la retroalimentación supuestamente existente por dicha Ley.

Esta memoria se encuentra dividida en tres capítulos:

- **CAPÍTULO I.-** *Perspectiva Biológica de la Difusión del NO y Estado del Arte del Modelado del NO*.
- **CAPÍTULO II.-** *Modelos Computacionales para la Difusión del NO*.
- **CAPÍTULO III.-** *Aplicaciones: Implicación del NO en el Aprendizaje y Procesado de la Información*.

Finalmente un apartado de *Conclusiones* y *Trabajos Futuros*.

De manera adicional y complementaria se presentan dos anexos:

- **ANEXO I.-** *Demostraciones y detalles de Desarrollos* que son utilizados en el cuerpo de la memoria.
- **ANEXO II.-** *TOOLBOX para el Modelado Computacional de la Difusión del NO en Redes Neuronales Biológicas y Artificiales – GUÍA del USUARIO*, donde se especifica el software desarrollado que implementa los modelos, los estudios computacionales y las aplicaciones realizadas, así como la manera de instalarlo y utilizarlo como componente de MATLAB® para futuros trabajos.

Y finaliza con una sección de bibliografía y una lista de publicaciones y comunicaciones obtenidas de los desarrollos realizados en la tesis.

El primer capítulo, dividido en tres apartados, nos introduce en el contexto biológico de la dinámica del NO, mostrándonos el estado del arte actual el modelado del NO y aquellos aspectos que se deben conocer para poder modelar la difusión.

El NO es una molécula gaseosa liposoluble, membrana permeable y de alta difusibilidad. A diferencia de otros neurotransmisores, tiene la capacidad de llegar a células implicadas en procesos neuronales diversos, aun cuando éstas no presentan contacto anatómico directo. Estas propiedades, así como sus implicaciones en mecanismos importantes de la actividad cerebral, hacen necesario estudiar la dinámica de esta molécula desde sus expresiones más elementales: *Generación* o *Síntesis*, *Difusión*, *Autorregulación* y *Recombinación* con otras sustancias.

A falta de datos experimentales determinantes de la dinámica del NO, se han desarrollado diversos modelos, los cuales, si bien comparten objetivos similares, se centran en aspectos diferentes: Modelos analíticos focalizados en el proceso de difusión (Lancaster J.R., 1994) y (Wood J., Garthwaite J., 1994); modelos orientados a la morfología del proceso de síntesis del NO y que proponen morfologías no esféricas del proceso de difusión (Philippides A. et al., 2000) y (Suárez Araujo C.P. et al., 2001); modelos dedicados a estudiar diversos parámetros del proceso de difusión (Vaughn M.W. et al, 1998); y modelos que introducen técnicas de discretización, o semidiscretización, centrados en el estudio del proceso de difusión (Lancaster J.R., 1994) y (Suárez Araujo C.P. et al., 2006).

El segundo capítulo, núcleo central de la Tesis, está compuesto de tres apartados donde realizamos el estudio de la dinámica del NO mediante la creación de un conjunto de modelos, en el continuo y en el discreto, de creciente capacidad, y que evita ese fuerte anclaje a las características del entorno. Esto permite obtener las magnitudes y características núcleo de la difusión del NO, estudiando su implicación en mecanismos subyacentes de la actividad neuronal, aprendizaje y memoria de la *Red Neuronal Biológica*, así como en la estructura/función de las *Redes Neuronales Artificiales*.

En el primer apartado presentamos el *Modelo Continuo de Morfología de Difusión Cilíndrica* (Suárez Araujo C.P. et al., 2001), el cual está basado en los aspectos fenomenológicos del transporte de materia molecular en medios isotrópicos y medios homogéneos, y permite modelar la dinámica del NO restringida a morfologías de Generación puntual y de Difusión cilíndrica. Dicho modelo, resultado analítico de un caso especial de la *Ecuación General de Difusión*, nos permite analizar la *Propagación Neuronal Rápida por Difusión* así como el estudio de conceptos tales como: la *Vecindad de Difusión por Nivel de NO*, la *Direccionabilidad del NO* y la formación de estructuras complejas dependientes de la dinámica del NO.

El segundo apartado está formado por tres secciones:

- En la primera sección se presenta el *Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales* (Suárez Araujo C.P. et al., 2006), considera morfologías de *Síntesis* del NO diferentes de la puntual, así como entornos de difusión de características no isotrópicas y no homogéneas para todos los procesos implicados en la dinámica del NO: Generación, Difusión, Autorregulación y Recombinación. La expresión formal de este modelo consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden interrelacionadas,

donde cada una de ellas se encuentra asociada con la dinámica del NO correspondiente a la zona del entorno donde existe capacidad para que se produzca un proceso de Generación.

Este modelo ha permitido mejorar la visualización e interpretación de la *Propagación Neuronal Rápida por Difusión*, ampliar el estudio de la dinámica del NO en relación a la formación de *Vecindades de Difusión* en sus definiciones: por *Nivel de NO* y por *Direccionabilidad de NO*.

- En la segunda sección mostramos la capacidad que tiene este modelo de manejar y/o emular diferentes situaciones biológicas y reales de la dinámica del NO, poniendo especial énfasis en las características que puede presentar como Marco de Trabajo para el laboratorio donde realizar análisis y estudios de los procesos subyacentes en la dinámica del NO.

  Percibiremos la idoneidad de nuestro modelo, trabajando con observaciones experimentales (Tadeusz Malinski et al., 1993_a), (Tadeusz Malinski et al., 1993_b) y (Aleh Balbatun et al., 2003), y en la incorporación de cualquier comportamiento biológico asociado con la dinámica del NO observada en la experimentación biológica.

- En la tercera sección definimos y formalizamos los atributos caracterizadores de la dinámica del NO tales como: *Propagación Neuronal Rápida por Difusión , Influencia Media*, *Centro de Difusión*, *Alcance* y *Capacidad de Representación* de la Vecindad de Difusión por Direccionabilidad (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_b).

En el tercer apartado de este capítulo utilizamos las *Redes de Autómatas* desde dos perspectivas diferentes para modelar el NO. Por un lado modificamos el modelo anterior (*Sistemas Multicompartimentales*) para sustituir la ecuación diferencial que describe el comportamiento de la variación de la concentración en dicho compartimento por una máquina de estados finitos que nos describe la dinámica del compartimento en el espacio de estados finitos. Por otro lado modelamos la dinámica del NO mediante ANDINO[8] (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_a), asociando a cada molécula de NO una máquina de estados finitos, donde el estado de cada autómata refleja la dirección de la molécula de NO una vez éste ha sido sintetizado. La función de transición establece la dinámica de Difusión

[8] ANDINO de su expresión en ingles *Automata Network Model for the Diffusion of Nitric Oxide* (Suárez Araujo C.P. et al., 2011).

de dicha molécula de NO en base a su propia dirección y la de sus vecinas. Este modelo nos ha permitido estudiar la trazabilidad de las moléculas del NO así como la forma en la que dichas moléculas pueden estar transmitiendo información de un lugar a otro del entorno donde el NO difunde.

El tercer capítulo, dividido en tres apartados, es un capítulo de aplicaciones. Se utiliza el *Modelo Continuo de Difusión basado en funciones de Bessel* para modificar la Red Autoasociativa Clásica y para incorporar la dinámica del NO como efecto modulador del aprendizaje. Se utiliza el *Modelo basado en Sistemas de Multicompartimentales* para establecer un nuevo Marco General de Aprendizaje Neuronal basado en la Transmisión Sináptica Clásica y en la VT.

Los modelos obtenidos han permitido estudiar las implicaciones de la *Transmisión Volumétrica* como soporte biológico del aprendizaje hebbiano, proponiendo una nueva expresión para la ley de Hebb (Suárez Araujo C.P., et al., 2005), y mostrándose su positiva influencia en los procesos de asociación y recuperación de información, mediante el diseño de una *Red Neuronal Asociativa por Difusión*. Asimismo, nos proporcionan el marco apropiado para estudiar fenómenos de sincronización de cómputos entre neuronas, así como la existencia de un esquema para la indexación de la información en la *Red Neuronal Biológica* y las *Redes Neuronales Artificiales*.

En el segundo apartado de tercer capítulo estudiamos un tipo especial de sistema de ecuaciones diferenciales no-lineales denominados Sistema Hebbiano que recoge la neurodinámica y el proceso de aprendizaje según la ley de Hebb (Hebb D., 1949). Se propone también, una extensión de dicho sistema para considerar la situación en la que está presente la VT. Se obtendrá así el sistema final de estudio denominado Sistema Hebbiano por Difusión. En él desarrollamos el análisis de los efectos de modulación que realiza el NO, dirigiéndose nuestros estudios hacia el establecimiento de un nuevo Marco General del Aprendizaje Neuronal, que esté basado en términos de la Transmisión Sináptica Clásica y de la VT (Suárez Araujo C.P., 2005).

El último apartado del tercer capítulo aborda el estudio de la indexación de la información en el modelo artificial de Memoria Distribuida de Pentti Kanerva (Kanerva P., 1988) cuando está presente la dinámica del NO. Utilizamos también en este caso el *Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales*.

Concluimos la tesis con las principales aportaciones de la misma, así como con los trabajos futuros que han generado esta investigación y desarrollo realizado, y que serán objeto de futuros esfuerzos de investigación.

Los desarrollos teóricos y de modelado realizados en esta Tesis, conforman los diversos Marcos de Trabajo (conceptual, experimental, teórico y computacional) del NO, los cuales son el punto de partida para los desarrollos que permitirán seguir estudiando y generando conocimiento acerca de los diversos y complejos conceptos, procesos y mecanismos asociados a la *Transmisión Volumétrica*: *Teoría de la Señal Volumétrica*, *Aprendizaje Volumétrico* y *Computación Volumétrica*.

Junto a los capítulos anteriormente citados, esta tesis se complementa con dos anexos. El primero de ellos recoge las Demostraciones y detalles de Desarrollos que son utilizados en el cuerpo de la memoria.

El segundo de los anexos se corresponde con la Guía de Usuario de los desarrollos realizados y especifica el software desarrollado que implementa los modelos, los estudios computacionales y aplicaciones realizadas, así como la manera de utilizarlo como componente de MATLAB® para futuros trabajos, tanto para el escenario de estación de trabajo como haciendo uso del Cluster de Computación del grupo COMCIENCIA.

Todo este contenido está avalado por un cuerpo bibliográfico que presentamos en la sección de Bibliografía.

CAPÍTULO 1

Perspectiva Biológica de la Difusión del Óxido Nítrico y Estado del Arte del Modelado del Óxido Nítrico

...No es necesario que usted comprenda todo lo que digo. Lo importante es que le obligue a pensar…

Comenzar esta primera parte de la Tesis con una cita de Ezra Pound[9] (controvertido poeta americano con descarriada ideología política y de inaceptable, aunque finalmente discutido, prejuicio antisemita) la considero de lo más adecuada por lo que nos transmite.

El estudio de los aspectos químicos y biológicos asociados a la dinámica del NO es tarea difícil. En muchas lecturas, y sobre todo en aquellas que fueron las primeras, he tenido que pasar agarrando pequeñas pinceladas que en definitiva, me obligaron a pensar.

Desarrollo en este primer capítulo esas pequeñas pinceladas y dejo para el resto de los capítulos los pensamientos.

Introducción

Todo comienza con la observación y el descubrimiento del NO también. El origen de dicha observación se puede datar a finales del siglo XIX, cuando se observó el efecto beneficioso que producía la nitroglicerina en el tratamiento de la angina de pecho. El propio Alfred Nobel (1833 – 1896) escribía con asombro en una de sus cartas: " …es una ironía del destino que me prescriban tomar nitroglicerina, la llaman Trinitina para no asustar a los farmacéuticos ni al público… ", lo cual era posible debido al efecto vasodilatador coronario del NO generado a partir del desdoblamiento de la molécula de la nitroglicerina.

[9] Ezra Weston Loomis Pound (1885 EE.UU. – 1972 Italia).

Es un siglo más tarde cuando se sugiere que el *Factor Relajante Dependiente del Endotelio* (EDRF[10]) podía ser una sustancia cuya estructura química debía estar relacionada estructuralmente con el NO (Furchgott R.F., 1984).

Hoy en día se ha demostrado que el NO participa en funciones esenciales de señalización neuronal, tanto en el *Sistema Nervioso Periférico* (PNS[11]), como en el SNC. En el PNS, el NO contribuye como elemento de control en varios sistemas, tales como el sistema cardiovascular, el sistema respiratorio, el sistema digestivo, entre otros. En el SNC, el NO actúa como un neurotransmisor retrógrado (Regidor J., Suárez Araujo C.P., 1995) y (Suárez Araujo C.P., 2000). En el hipocampo por ejemplo, se identifican implicaciones en el aprendizaje y en la formación de la memoria (Edelman G.M., Gally J.A., 1992). Por otro lado, parece ser indispensable para la generación de LTP (Rodrigo J. et al., 2006), y se le atribuyen funciones de sincronización de la actividad neuronal, para con ella misma, y con el flujo sanguíneo del cerebro, funciones de estabilización de la eficiencia sináptica y facilitación de la liberación de los neurotransmisores y direccionamiento del crecimiento del árbol dendrítico (Suárez Araujo C.P., 2000).

Este capítulo es una introducción a los diversos aspectos que creemos relevantes de la dinámica del NO. Nos centramos en aquellas características identificadas como esenciales en dicha dinámica, y que de alguna forma, deben estar reflejadas, al menos en intenciones, en nuestros modelos.

Describimos en el primer apartado las características principales de NO en su proceso de síntesis y situación en el proceso de comunicación sináptica. También identificamos las diferentes zonas del CNS y PNS en las que existe señalización nitrinérgica y nos detenemos a detallar cómo funciona en aquellas en las que actúa como mecanismo subyacente en los procesos de aprendizaje y memoria.

En el segundo apartado de este capítulo hacemos un recorrido por los diferentes esfuerzos realizados en relación al modelado de la dinámica de NO.

Finalizamos el capítulo con la identificación de las diferentes facetas de comportamiento que deseamos recoger en nuestros modelos y con aspectos metodológicos de arte de modelar.

[10] EDRF de la expresión utilizada en inglés *Edothelium-Derived Relaxing Factor*.
[11] PNS de la expresión utilizada en inglés *Peripherical Nervous System*.

Perspectiva Biológica del NO

Es a principio de la década de los ochenta cuando, analizando contracciones y relajaciones del anillo vascular en respuesta a ciertas sustancias farmacológicas (adrenalina para la constricción y acetilcolina para la dilatación), Robert F. Furchgott y John V. Zawadzki observaron que, cuando la capa interna de células de los vasos sanguíneos se eliminaba, la acetilcolina no producía vaso dilatación (Furchgott R.F., Zawadzki J.V., 1980). Dicha relajación o vasodilatación dependiente del endotelio vascular, era debido a la liberación por parte de éste último de una sustancia, que cuando alcanzaba la musculatura lisa de la pared vascular, producía la vasodilatación. A esta desconocida sustancia la llamaron EDRF e impulsó sucesivos esfuerzos en busca de las confirmaciones correspondientes, pudiéndose percibir que dicha sustancia presentaba un carácter muy inestable (3 segundos de vida media en condiciones fisiológicas normales), y que la vasodilatación que producía era consecuencia de la activación de una enzima localizada en la pared vascular llamada Guanilato Ciclasa (Furchgott R.F. et al., 1981).

Identificar el EDRF con el NO es uno de los mayores hitos en la investigación de la fisiología y fisiopatología vascular. Su descubrimiento[12] fue producto del trabajo paralelo de diferentes grupos de investigación que alcanzaron resultados similares (Ignarro L.J. et al., 1987) , (Moncada S. et al., 1986), (Palmer R.M.J. et al., 1987) y (Khan M.T., Furchgott R.F., 1987), y es a finales de los años ochenta cuando los investigadores David S. Bredt, Solomon H. Snyder y Salvador Moncada comienzan a relacionar el NO con el sistema nervioso en su papel de neurotransmisor (Bred D.S., Snyder S.H., 1989), (Bredt D.S. et al., 1990) y (Garthwaite J. et al., 1989).

El NO, junto al monóxido de carbono (CO) y al sulfuro de hidrógeno (H_2S) (gases que también presentan funciones de señalización) pertenece al grupo de las sustancias más tóxicas que se conocen y son numerosos los organismos, desde bacterias hasta humanos, los que los sintetizan y los usan como transmisores de información (Hermann A. et al., 2010)

[12] Fue en un mismo Symposium, celebrado en Julio de 1986 en la ciudad de Rochester (Minnesota), en el que Robert F. Furchgott y Louis J. Ignarro en sus respectivas conferencias proponen que el EDRF y el NO son la misma sustancia (Furchgott R.F., 1988) y (Ignarro L.J. et al., 1988).

El NO es una molécula muy inestable, radical libre, gaseoso y lipofílico (con tendencia a interaccionar con las grasas y otros compuestos orgánicos apolares) capaz de atravesar las membranas celulares sin ayuda de transportadores o mecanismos específicos. Posee un tamaño reducido (1.15 Ä = $1.15 \cdot 10^{-4}$ µm.) y se propaga con rapidez. Con una vida media de entre 3 y 5 segundos presenta la capacidad de incidir en numerosos lugares de acción.

Se produce a partir del aminoácido L-arginina, formándose a partir de los átomos de nitrógeno del grupo guanido de la L-arginina. Dicha producción se encuentra regulada por las enzimas *Óxido Nítrico Sintasa* (NOS[13]), que junto a diversos cofactores[14] activan el conjunto de reacciones que conforman la ruta L-Arginina en su proceso de unión con el O_2 y conversión en Citrulina (Palmer R.M.J. et al., 1988), siendo el NO un coproducto del proceso anterior (ver figura 1.1).

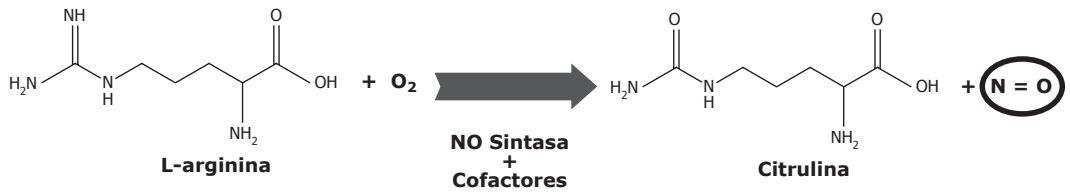


Figura 1.1.- Síntesis del NO. El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina en su conversión en Citrulina y NO. Proceso regulado por la enzima NOS y otros sustratos como el O_2. Adaptado de (Hermann A. et al., 2010).

Existen diferentes clases de NOS: la constitutiva (cNOS) y la inducible (iNOS). En relación a la cNOS podemos encontrar dos isoformas diferentes: la isoforma endotelial (eNOS), localizada en las fibras nerviosas que rodean los vasos sanguíneos y células endoteliales, y la isoforma neuronal (nNOS) que se encuentra en neuronas del CNS y del PNS (ver tabla 1.1). La iNOS aparece en las células gliales y sólo se expresa en caso de lesión cerebral o enfermedades neurodegenerativas (Talavera-Cuevas E. et al., 2003). Todas las áreas donde el NO desempeña su función de señalización constituyen el sistema de neurotransmisión nitrinérgico.

El proceso de *Generación* o *Síntesis* de NO ocurre dentro de la propia comunicación química. Es requerido funcionalmente en la actividad neuronal y se inicia por la liberación presináptica del ácido glutámico (Garthwaite J., Boulton C.L., 1995), que se une a los receptores NMDA (n-metil-d-aspartato), AMPA/kainato y metabotrópicos. La

[13] NOS de la expresión utilizada en inglés *Nitric Oxide Synthase*.
[14] NADPH, dinucleótido de flavina y adenina (FAD), mononúcleotido de flavina (FMN) y tetrahidrobiopterina (BH4).

combinación del neurotransmisor ácido glutámico con el NMDA genera la entrada de Calcio (Ca^{2+}) al elemento postsináptico. El aumento del Ca^{2+} intracelular provoca la activación de la Almodulina para generar la enzima Sintasa del Óxido Nítrico (NOS) y activa diferentes compuestos proteicos y cascadas de segundos mensajeros (Huizhong W., Mu-ming P., 1994), (Schuman E.M., Madison D.V., 1994) y (Bredt D.S., Snyder S.H., 1994).

CNS	**cerebelo**, bulbos olfatorios, núcleos pedunculopontinos, núcleos tegmentales, **hipocampo**, núcleos supraópticos, colículos superiores e inferiores, **corteza cerebral**, **cuerpo estriado**, médula espinal, amígdala
PNS	tracto respiratorio, músculos anocoxígenos, tracto urinario, útero, pene, corazón, vejiga, tracto gastrointestinal

Tabla 1.1.- Distribución de la NOS en el CNS y PNS.

Entre las proteínas anteriores se encuentra la calmodulina (CaM), que junto al Ca^{2+} y a la NOS, facilitan la oxidación de la L-arginina para sintetizar citrulina y NO, provocándose una liberación rápida y transitoria de cantidades moderadas de NO que se difunde en todas las direcciones. De forma retrógrada alcanza la neurona presináptica, donde se une a la Guanilato Ciclasa y activa la síntesis de GMPc (monofosfato de guanosina cíclico), o bien modifica la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina, aspartato o ácido glutámico. Lo anterior parece producir un bucle en la señalización sináptica. Un proceso de activación en la célula postsináptica influye en el propio proceso que la activo en la presinaptica (ver figura 1.2).

Mediante análisis histoquímicos e inmunohistoquímicos se ha localizado una extensa distribución de la isoforma nNOS en el cerebro de la rata (Vincent S.R., Kimura H, 1992), (Rodrigo J, et al., 1994) y (Korzhevskii D.E., Otellin V.A., 1998). La mayor concentración se da en el cerebelo, seguido del hipotálamo, cerebro medio, estriado e hipocampo (ver tabla 1.1). De tal forma que son múltiples las neuronas capacitadas para sintetizar NO y donde esta molécula actúa como un neurotransmisor atípico, al ser liberado por cualquier parte de la membrana celular sin necesidad de estructuras presinápticas ni postsinápticas, ni vesículas de almacenamiento ni proteínas transportadoras.

La *Generación* o *Síntesis* del NO es no localizada, a diferencia del neurotransmisor clásico que está restringida a los terminales sinápticos, y está condicionada simplemente a la

existencia de la enzima NOS y al flujo de Ca^{2+}. A diferencia del neurotransmisor clásico, tal y como hemos mencionado antes, el NO atraviesa libremente las membranas celulares después de ser producido, en base a su requerimiento funcional, no existiendo almacenamiento previo de éste en la célula presináptica. Cada molécula de NO es capaz de recorrer en su proceso de difusión hasta 300 μm., pudiendo alcanzar aproximadamente $2 \cdot 10^6$ sinapsis (Hermann A. et al., 2010).

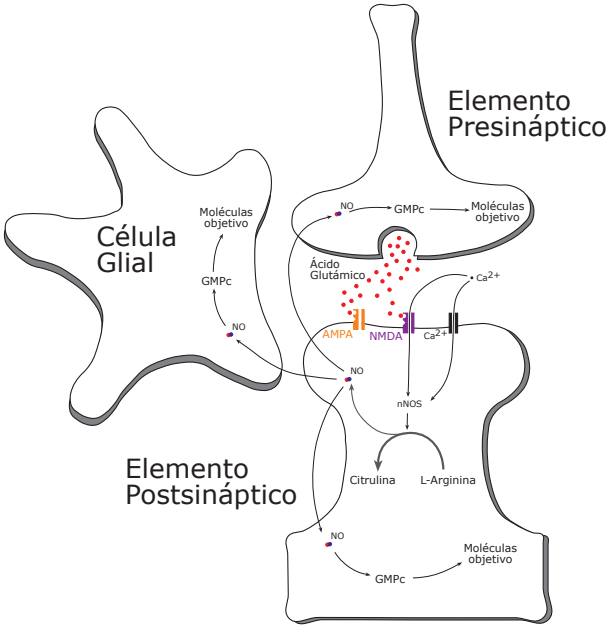


Figura 1.2.- El NO como mensajero celular en el CNS. Adaptado de (Talavera-Cuevas E. et al., 2003).

La *Difusión* del NO está gobernada por el gradiente de su propia concentración y tiene como objetivos aquellas células que estando en su alcance, posean los receptores adecuados. De entre estos últimos, uno de los más conocidos y estudiados es la enzima Guanilato Ciclasa Soluble (GCs) (von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R., 2002) y (Garthwaite J., Boulton C.L., 1995).

El NO se comporta así como un mensajero transináptico retrógrado. En este sentido, el NO escapa a la Ley de la Polarización Dinámica de Cajal[15], ya que la transferencia de información no se realiza unidireccionalmente en las sinapsis, sino tridimensionalmente en todas las direcciones.

[15] Ley de la Polarización Dinámica de Cajal fue expuesta por primera vez en una Comunicación que presentó al Congreso Médico-Farmacéutico Regional celebrado en Valencia el año 1889 y, aparte de publicarse en sus Actas correspondientes, apareció en la Revista de Ciencias Médicas de Barcelona ().

Otra diferencia que presenta el NO en relación al comportamiento de los neurotransmisores convencionales está asociada al cese o eliminación del mismo. De forma general, el cese de las acciones de un neurotransmisor en una sinapsis química depende de que el neurotransmisor sea eliminado activamente del espacio sináptico mediante procesos de recaptación. En el caso del NO, no existen procesos de recaptación, ya que éste se difunde, y en la medida en que esta difusión tiene lugar, se produce un proceso de *Autorregulación y Recombinación* con diferentes sustratos (Vincent S.R., 1995). El NO generado contribuye también a inhibir la actividad de la NOS por un mecanismo de retroacción negativa, dejando la zona en periodo de refracción durante el cual no se vuelve a producir síntesis de NO.

La presencia de una molécula como el NO en el *Sistema Nervioso*, abre nuevas perspectivas en el estudio del funcionamiento de éste, tanto en el PNS como en el SNC. En el PNS (ver tabla 1.1), el NO contribuye como elemento de control en varios sistemas, tales como el sistema cardiovascular, el sistema respiratorio, el sistema digestivo, entre otros. En el SNC, el NO actúa como un neurotransmisor (Regidor J., Suárez Araujo C.P., 1995) y (Suárez Araujo C.P., 2000) con implicaciones en el aprendizaje y en la formación de la memoria (Edelman G.M., Gally J.A., 1992).

El NO participa en diferentes tipos de plasticidad sináptica, en el cerebelo y cuerpo estriado parece estar implicado en la Depresión a Largo Plazo (LTD[16]), en el hipocampo y cortex cerebral está implicado en la Potenciación a Largo Plazo (LTP[17]) (Garthwaite J., Boulton C.L., 1995), (Centonze D. et al., 1999) y (Daniel H. et al., 1998). Su role en la LTD del cerebelo y cuerpo estriado se inicia en el ámbito presináptico desde donde es generado para actual en el ámbito postsináptico. En el LTP del hipocampo y cortex cerebral, su role parece tener un carácter de mensajero retrógrado, se genera en el ámbito postsináptico y actúa en el presináptico. Asimismo se le atribuyen funciones de sincronización de la actividad neuronal, para con ella misma, y con el flujo sanguíneo del cerebro, funciones de estabilización de la eficiencia sináptica y facilitación de la liberación de los neurotransmisores y direccionamiento del crecimiento del árbol dendrítico (Suárez Araujo C.P., 2000).

[16] LTD de la expresión en inglés *Long-Term Depression*.
[17] LTP de la expresión en inglés *Long-Term Potentiation*.

El mantenimiento de un orden estructural y estable en los tejidos celulares, pero sobre todo en el tejido neuronal, es posible debido a que las neuronas funcionan de forma coordinada mediante el intercambio de mensajes físico-químicos. La calidad de los esquemas de comunicación intercelulares determina la aparición de propiedades emergentes que permiten a los organismos ejecutar funciones de una dimensión muy superior a las que desarrollan las propias células individuales (García A. G., 1996).

El cerebro asombra por su complejidad estructural y funcional, y es el resultado de una optimización evolutiva de las propiedades elementales de las neuronas anteriormente mencionadas, aunque no se observan en él fenómenos físico-químicos distintos a los que se producen en los tejidos no neuronales. Quizás la mayor diferencia que presenta con otros tejidos es su mayor capacidad para generar fenómenos eléctricos, siendo esta una característica especial, y sobre la cual parece que se sustenta, en cierta medida, las capacidades de computación del cerebro.

El cerebro es un sistema de información muy elaborado con extraordinaria flexibilidad y capacidad de adaptación y predicción. Asimismo, en él se encuentra basada la conducta de cualquier ser vivo, la cual se la reconoce como un fenómeno ponderado entre los genes y el ambiente (Kandel E.R. et al., 1997). En el anterior contexto, podemos identificar al aprendizaje y la memoria como aquellos mecanismos específicos mediante los cuales los sucesos ambientales modulan la conducta. El aprendizaje es el proceso por el cual los seres vivos adquieren conocimientos del mundo exterior (cambios en el sistema nervioso que resulta de la experiencia y que origina cambios duraderos en la conducta de los seres vivos) y la memoria es la retención o almacenamiento de dichos conocimientos[18]. Ambos procesos, íntimamente relacionados, son posibles gracias a la plasticidad que presenta el sistema nervioso.

Desde un punto de vista de alto nivel, los cambios de comportamiento se pueden clasificar en cambios de comportamiento relacionados con la percepción sensorial de estímulos externos, y cambios de comportamiento de procedencia interna. Otra clasificación, quizás de más bajo nivel, la tenemos si los consideramos en función del tiempo que tardan los organismos en llevarlos a cabo. Con tal clasificación tenemos que los cambios de

[18] Quizás una definición más completa del concepto de memoria nos lleva a identificarla como el aquello que permite al sistema nervioso almacenar, consolidar y posteriormente recuperar conceptos en base a un código neuronal establecido.

comportamiento pueden ser rápidos (de pocos segundos), o lentos (tiempos superiores al minuto e incluso años).

Los cambios de comportamiento rápidos utilizan estructuras neuronales existentes, construidas con anterioridad, así como información inscrita en el sistema nervioso. En estos cambios no se produce ningún tipo de expresión genética, como pueden ser cambios metabólicos en las sinápsis. Los cambios de comportamiento lentos, tales como el establecimiento de memorias o modificaciones de la conectividad celular, si requieren de la activación de la maquinaria genética (Ferrús A., 1996).

En relación a los tipos de aprendizaje, tenemos la división en función de los procesos cognitivos que pueden estar implicados. De esta forma se ha identificado un aprendizaje explícito como aquel en el que se hace necesario considerar procesos cognitivos del tipo evaluación, comparación, comprensión, inferencia, etc., frente a un aprendizaje implícito, el cual tiene un carácter más periférico. En el aprendizaje explícito se encuentra implicada la formación de memorias a corto y largo plazo.

En un proceso de aprendizaje, la memoria a corto plazo es la primera en actuar, dándonos la posibilidad de retener conceptos por periodos cortos de tiempo. Estos conceptos deben ser trasladados de alguna forma y por algún mecanismo a la memoria a largo plazo. Esta última puede ser clasificada como memoria a largo plazo susceptible de alteración o memoria a largo plazo relativamente resistente.

Una pregunta que nos podemos hacer, asociada al concepto de memoria, es aquella relacionada con su ubicación dentro del sistema nervioso ¿Existe un almacén donde se establezcan, en alguna forma de representación o código neuronal, todos los conceptos que aprendemos? El hipocampo parece presentar funcionalidades en acorde con estos cometidos, aunque hoy en día se sabe que es en la corteza cerebral, junto al área funcional asociada, donde residen estos almacenamientos para la memoria a largo plazo. El hipocampo es sólo una estación transitoria en el camino hacia la memoria a largo plazo (Kandel E. R., 1997).

Como ya hemos mencionado antes, un aprendizaje menos profundo en el sistema nervioso es el aprendizaje implícito, ya que se localiza en muchos de los casos en circuitos sensoriales y motores. El aprendizaje implícito puede ser tipo no – asociativo y asociativo. Dentro del aprendizaje no – asociativo, identificamos dos casos específicos conocidos

como la habituación y la sensibilización. La habituación es un descenso de la respuesta a un estimulo moderado y repetitivo. La sensibilización es un fortalecimiento de la respuesta a una amplia variedad de estímulos, los cuales siguen a un estímulo intenso o nocivo para el organismo que lo recibe.

Dentro de los aprendizajes asociativos se encuentran aquellos manifestados en el condicionamiento clásico y en el condicionamiento operante. En el condicionamiento clásico se produce la asociación de dos estímulos (estímulo condicionado y estímulo incondicionado). En el condicionamiento operante se produce la asociación de una conducta específica con un estímulo reforzante.

Estas formas simples de aprendizaje implícito, así como las complejas relativas al aprendizaje explícito, se sustentan en cambios en la efectividad de las transmisiones que las neuronas hacen entre ellas. La habituación implica una disminución de la transmisión sináptica, mientras que con la sensibilización se produce un aumento de la transmisión sináptica. Estos cambios en las sinápsis, en algunos casos pueden ser provocados por estímulos de muy corta duración y sus efectos pueden, por el contrario, tener una larga duración.

Una sinápsis hebbiana es una sinápsis que se comporta como postuló Donald Hebb (Hebb D., 1949): *Cuando un axón de una célula A está lo suficientemente cerca de una célula B, como para excitarla, y participa repetida o persistentemente en su disparo, ocurre algún proceso de crecimiento o cambio metabólico, en una o en ambas células, de modo tal que aumentan tanto la eficiencia de A como la de una de las distintas células que disparan a B*. En definitiva el postulado de Hebb propone que una sinápsis que se utiliza repetidamente se refuerza, se hace más eficaz, su umbral de estimulación desciende, la sinápsis necesita estímulos de menor intensidad que los que necesitaba al principio para actuar de activadora de la neurona postsináptica.

Las primeras experiencias que localizaron sinápsis tipo Hebb en la corteza entorrinal (puente de entrada/salida hacia/desde el hipocampo a la cortex cerebral) convergieron hacia la identificación del LTP (Bliss T.V.P., Lømo T., 1973) y (Bliss T.V.P., Gardner-Medwin A.R., 1973), y hoy en día se sabe que dicho mecanismo se encuentra relacionado con diferentes tipos de memoria, sobre todo en el hipocampo (Izquierdo I., Medina J.H., 1995) y (Larkman A.U., Jack J.J.B., 1995).

Parece que el hipocampo es importante en el aprendizaje explícito, y existen evidencias de que un tren corto de estímulos de alta frecuencia producen en el ámbito de algunas de sus vías aferentes principales (la perforante proveniente del subículo y destino en CA1, y la de la fibra colateral de Schaffer) y un aumento de los potenciales excitatorios en las neuronas hipocampales. Incremento que puede prolongarse durante horas, e incluso semanas.

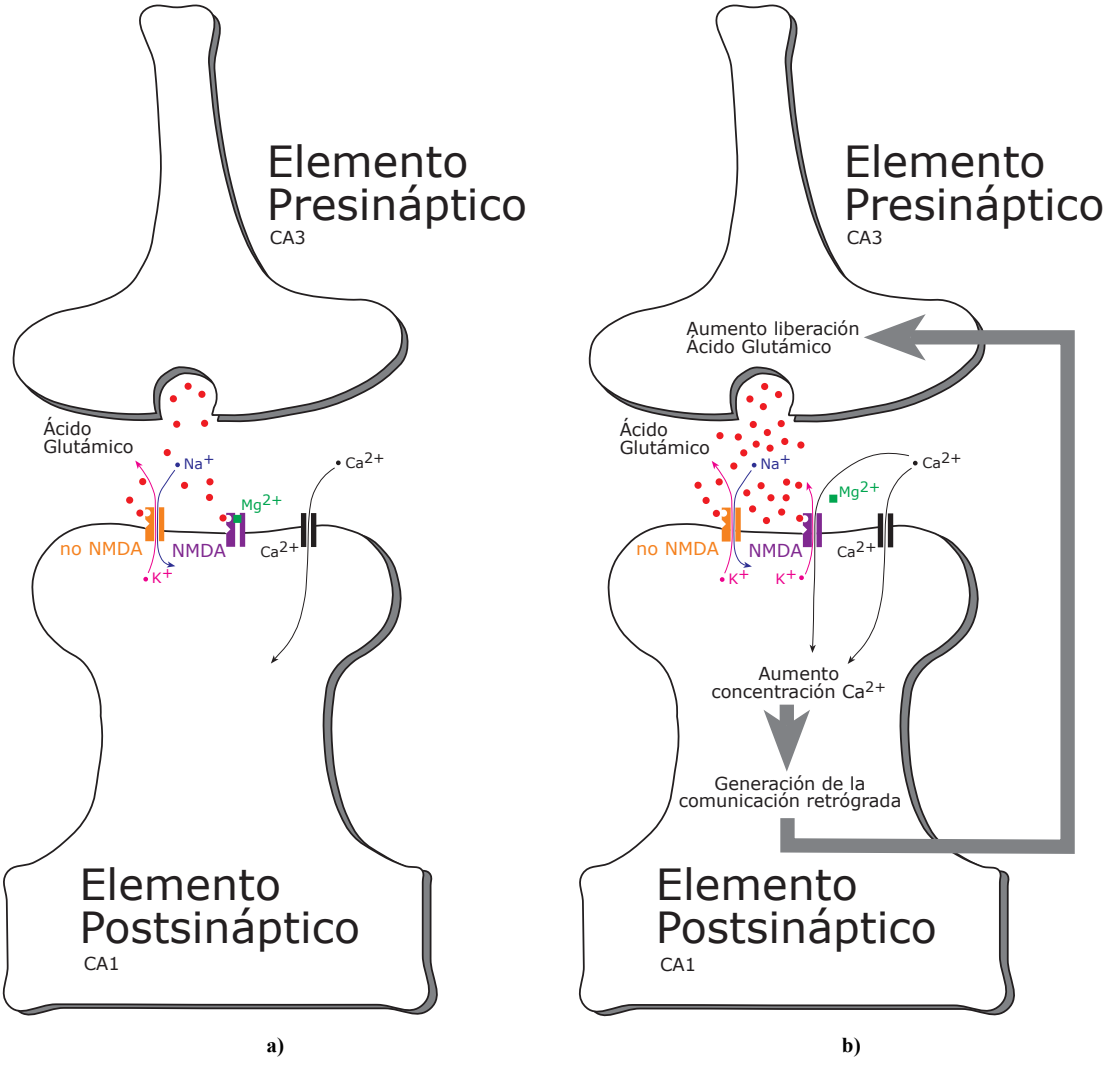


Figura 1.3.- Modelo para la inducción del LTP. a) transmisión sináptica normal y b) transmisión cuando es inducido el LTP.

Dicho aumento de los potenciales excitatorios se corresponde con el LTP, y es debido a un aumento en la eficiencia sináptica que se produce después de un estímulo de alta frecuencia. Es lo que se conoce como una estimulación tetánica (aplicación de varios trenes de pulsos de alta frecuencia (~100 Hz) separados entre sí por intervalos de tiempo (~10 s) por medio de microelectrodos en una neurona o grupo de neuronas).

El LTP ha sido ampliamente estudiado en la región CA1 del hipocampo y se ha observado que para que se produzca la LTP en dicha zona se necesita la descarga simultánea de las neuronas postsinápticas y presinápticas.

De forma más detallada tenemos que los axones colaterales de Schaffer, que terminan en las neuronas piramidales de la región CA1 (procedentes de la región CA3 del hipocampo), utilizan el ácido glutámico como neurotransmisor, el cual actúa en las células de la región CA1 mediante la unión a receptores NMDA y no NMDA. Una transmisión sináptica normal es dominada por los receptores no NMDA, ya que los receptores tipo NMDA se encuentran bloqueados por el Mg^{2+}. Dichos receptores se desbloquean cuando se produce la despolarización adecuada de la célula, en este caso la postsináptica. Esta despolarización es la encargada de hacer salir el ión Mg^{2+} y que entre el Na^{+}, pero sobre todo el Ca^{2+}. Parece que el aumento del flujo de Ca2+ hacia el interior de la célula es la señal para la inducción del LTP.

Sin embargo, el mantenimiento del LTP en la región CA1 implica un incremento adicional presináptico de la liberación de neurotransmisores, lo cual hace concluir que existe la necesidad de un mensaje desde la neurona postsináptica a la presináptica. El detalle del proceso anterior puede verse en la figura 1.3.

Existen evidencias experimentales que señalan al NO como el mensajero retrógrado implicado en el LTP en el hipocampo (Garthwaite J., 1988), (Schuman E.M., Madison D.V., 1994) y (Christelle L.M.B., Garthwaite J., 2003).

Estado del Arte del Modelado del NO

Aunque identificado y conocido desde el siglo XIX (Brunton T.L., 1867) y (Murrel W., 1879), es a finales de la década de los años 80 cuando se comienza a identificar que el NO está directamente vinculado en procesos fisiológicos de los mamíferos en diversos Sistemas (Sistema Vascular, Sistema Neuronal, etc.), asociado a diferentes requerimientos funcionales (defensa contra las células infectadas o agentes patológicos, en la modulación de la inflamación, su identificación con el EDRF en el Sistema vascular, mensajero neuronal atípico en el CNS y PNS, etc.). Este esfuerzo inicial de investigación estaba focalizado sobre todo en la caracterización de la producción del NO desde las diferentes isoformas de la NOS, así como en las reacciones que se producían cuando las moléculas destino/blancos eran alcanzadas por el NO mediante su difusión, y es a partir de aquí cuando se comienzan a desarrollar diversos modelos (Tadeusz Malinski et al., 1993_a), (Lancaster J.R., 1994), (Wood J., Garthwaite J., 1994), (Vaughn M.W. et al., 1998), (Philippides A. et al., 2000), (Suárez Araujo C.P. et al., 2001), (Suárez Araujo C.P. et al., 2006) y (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_a) donde el objetivo principal es el estudio y la determinación de la dinámica del NO.

Aunque no se le puede considerar explícitamente un trabajo de modelado de la dinámica del NO, comenzamos esta sección repasando brevemente el trabajo de Tadeusz Malinski y colaboradores, en el cual se estudia la generación y la difusión del NO mediante mediciones reales en la célula endotelial (Tadeusz Malinski et al., 1993_a). Esto ocurre porque los datos asociados a la dinámica del NO, y medidos experimentalmente en dicho trabajo, son comparados con los datos que resultan de modelar la difusión según la Ecuación de Fick para una difusión isotrópica y homogénea, y además son datos que se utilizan por las diferentes iniciativas en modelado de la dinámica de NO como guía para el ajuste de los parámetros de los modelos matemáticos en lo relativo al cual puede ser el comportamiento de los procesos de difusión y autorregulación/recombinación de NO.

En este trabajo se observa la no capacidad de la Ecuación de Fick para modelar el comportamiento real observado, presentándose un retraso de 1.5 s. a una distancia de 100 μm. entre la concentración de NO modelada y la concentración de NO real. Asimismo, y en base a esta comparación, en el proceso de difusión biológico parece que el 37% del NO generado es consumido o se autorregula, en reacciones químicas. La constante de difusión utilizada en este análisis comparativo ha sido de 3.3×10^{3} μm^{2} s^{-1}

Por otro lado, y también desde la perspectiva biológica, se identifica que el NO en las células endoteliales realiza un papel de mensajero entre estas células y sus vecinas del músculo liso. Es en este escenario donde el gradiente de NO (número de moléculas de NO que atraviesan la unidad de área por unidad de tiempo) provoca que una vez generado dicho NO, se difunda y se encuentre en disposición de reaccionar químicamente con otras sustancias presentes en el medio. Esto último es la causa de que los perfiles de concentración del NO, medidos en las células del músculo liso, sean significativamente diferentes de los perfiles obtenidos por los modelos de la difusión lineal (Tadeusz Malinski et al., 1993_a).

Los anteriores resultados son producto de medir la generación de NO en una célula endotelial, su difusión dentro de dicha célula y su posterior difusión a las células del músculo liso de la aorta. Tal como hemos mencionado, son la base biológica de la que dispone el resto de esfuerzos de modelado. Asimismo, será la base para la validación de uno de nuestros modelos de difusión del NO (Suárez Araujo C.P. et al., 2006), el cual utiliza el concepto de compartimento para segmentación del espacio al igual que el Modelo propuesto por J.R. Lancaster, ya que parece ser el punto de entrada en la tarea de Modelar la dinámica del NO.

J. R. Lancaster presenta en una serie de artículos (Lancaster J.R., 1994), (Lancaster J.R., 1996) y (Lancaster J.R., 1997) un Marco de Trabajo para el análisis de los procesos de difusión y reacción del NO, tanto en entorno intracelular como intercelular. De los resultados que él observa en las diferentes versiones de su modelo, traza argumentaciones que le permiten concluir que, si la vida media del NO es mayor de 25 μs., y los ratios de reacción del NO con las moléculas destino/blancos es más lenta que su difusión (comparando esta última con la reacción que realiza el NO con la molécula O_2), entonces el NO presenta una forma de comunicación/actuación paracrina (versus autocrina), y su alcance puede llegar a tener magnitudes considerables, pudiendo esto tener implicaciones importantes en la transmisión neuronal en su relación con el efecto que puede estar provocando el NO sobre los vasos sanguíneos en las zonas cercanas, o vecindad, del proceso de generación.

Se identifica también una característica atípica del NO que, junto con lo comentado anteriormente, lo hacen claramente diferente en su labor de comunicación y señalización. Dicha característica es la relativa a la forma en la que éste realiza su

movimiento/desplazamiento, el cual lo asemeja con el movimiento de tipo *Random Walk*, intrínsecamente relacionado con la ecuación parabólica de la difusión tal como veremos en detalle en el capítulo siguiente.

Por otro lado, estos trabajos abordan el análisis de la dinámica de la difusión de forma cuantitativa basándose en los datos observados y obtenidos por Tadeusz Malinski relativos a la difusibilidad del NO. Se maneja un entorno donde coexisten diversos procesos de generación coincidentes en el tiempo y la dinámica de cada uno de estos procesos aislados de generación y difusión se corresponde con una ecuación diferencial en derivadas parciales, en base a la segunda Ley de Fick para la Difusión, adecuadamente ajustada para cumplir con las observaciones comentadas.

Se introduce el concepto de compartimento y hace corresponder cada una de estas dinámicas de generación y difusión del NO, así como la dinámica de desaparición del NO por reacción con otros compuestos, con dicho compartimento. No considera los aspectos de la no isotropía y no homogeneidad en dichos procesos y la solución global del modelo se calcula en base a la superposición de todas las dinámicas, perdiéndose en esta superposición los aspectos específicos de cada una de las dinámicas. La solución del anterior esquema se calcula utilizando el método de integración numérica de Newton con un paso de integración adecuado para evitar problemas de inestabilidad de dicha solución.

J. Wood y J. Garthwaite han realizado un análisis de la dinámica de la difusión del NO utilizando la solución analítica de la Ecuación de la Difusión (Wood J., Garthwaite J., 1994), contribuyendo de igual forma a la creación de un Marco de Trabajo Conceptual para el entendimiento del comportamiento del NO. Su objetivo principal apunta a la parametrización adecuada de la solución analítica de la ecuación para la Difusión de forma que se ajuste a las observaciones de Tadeusz Malinski y desde aquí lanzar hipótesis de cómo explica su modelo la dinámica del NO.

En base a los resultados que obtienen, predicen que la esfera fisiológica de actuación, e influencia de una fuente aislada de NO, la cual produce NO durante 1 – 10 s, presenta un diámetro de aproximadamente 200 μm., correspondiéndose con un volumen en cerebro que puede englobar unos 2×10^6 de sinapsis.

Por otro lado, también argumentan que el proceso de autorregulación intrínseco, cuantificado mediante un tiempo de vida medio en el intervalo de 0,5 – 5 s., presenta un

efecto relativamente menor, ya que parece que la difusión del NO es un proceso muy rápido mediante el cual se alcanzan zonas distantes de la fuente que se encuentran en el mismo orden de magnitud que cuando no existe autorregulación de NO. En entornos donde coexisten diversas fuentes de NO, la dinámica en la concentración de NO, y según este modelo, aumenta de forma lineal.

Andrew Philippies y colaboradores desarrollan un modelo para la dinámica del NO basado también en la solución analítica de la Ecuación de la Difusión e introduciendo una morfología global para el proceso de generación donde la síntesis del NO tiene lugar en una sección de esfera (Philippides A. et al., 2000). Tal como ellos lo denominan, Modelan la Difusión del NO desde una estructura irregular.

Al igual que J. R. Lancaster, ellos meditan la posibilidad de considerar la existencia de zonas del entorno donde el NO presenta una dinámica de reacción/recombinación con otras moléculas y donde desaparece.

La parametrización del modelo se realiza también en base a las observaciones obtenidas por Tadeusz Malinski, considerando que la producción del NO ya no se realiza en una zona puntual, sino que por el contrario, se realiza en una zona que biológicamente puede estar correspondiéndose con la sección de una esfera hueca de tamaño del soma neuronal. Asimismo, proponen una forma de acoplar la propia dinámica neuronal con la dinámica de los procesos de generación de NO, estableciendo un carácter sumatorio de esta última cuando la neurona responde de forma frecuente.

En definitiva, ellos proponen y trabajan bajo la hipótesis diciendo que cuando modelamos la difusión del NO, la morfología global de la síntesis es crucial mientras el medio por el cual se produce la difusión puede ser considerado homogéneo. Siendo esto diferente en otros neurotransmisores, donde la morfología del ECS debe ser considerada con importancia relevante.

Entre los aspectos relevantes que proponen, se destaca el efecto de reserva central que se identifica en la dinámica del NO en su modelo y la posible implicación que esta puede tener en procesos neuronales coexistentes espacialmente en la zona donde se produce este fenómeno de reserva de NO y dependencia de este con el tamaño de la zona de síntesis.

Mark W. Vaughn y colaboradores avanzan en la caracterización de la dinámica del NO

mediante la estimación de los parámetros físicos que la definen (Vaughn M.W. et al., 1998). Para ello, utilizan un modelo que recoge los procesos básicos presentes en la dinámica del NO (generación y difusión del NO y reacción del NO con otras moléculas). Dicho modelo se encuentra compuesto/dividido por tres regiones siguiendo la estructura anatómica del endotelio vascular (región luminal, una región endotelial y una región adluminal). EL NO es producido desde la superficie del endotelio y se difunde en cada una de las tres regiones, presentándose una dinámica diferenciada en cada una de ellas. La morfología de síntesis propuesta en este caso se corresponde con un elipsoide y se utiliza un sistema que trabaja en coordenadas esféricas.

Los resultados obtenidos dan unos valores de $6{,}8\times10^{-14}$ $\mu mol\ \mu m^{-2}\ s^{-1}$ para el ratio de producción del NO, $3{,}3\times10^{3}$ $\mu m^{-2}\ s^{-1}$ para la constante de difusión y 0,01 s^{-1} para el ratio de autorregulación y reacción con otras moléculas cuando se establece que dicha autorregulación presenta una dependencia de la concentración del NO que existe en la zona y un valor de 0,05 $\mu M^{-1}\ s^{-1}$ cuando se considera que dicha dependencia es con el cuadrado de la concentración del NO.

De entre los anteriores valores, el ratio de producción del NO, así como el ratio de autorregulación del NO (en directa dependencia con el tiempo de vida medio) son valores cuyas magnitudes se establecen en función de cómo se encuentra definido el modelo en cuestión. El resto de los modelos presentados en este apartado trabajan con valores diferentes, los cuales han sido adaptados en función del ajuste que se hace en los modelos para que puedan recoger las observaciones (Tadeusz Malinski et al., 1993_a) de la dinámica del NO que están disponibles.

Por otro lado, en todos los trabajos se toma $3{,}3\times10^{3}$ $\mu m^{2}\ s^{-1}$ como valor adecuado para la constante de difusión, tanto en los modelos que se centran en la dinámica del NO en el endotelio vascular, como en el cerebro. Dicho valor presenta una magnitud para la difusión del NO muy alta. El cómo este valor influye en la magnitud de la difusión del NO la analiza J. R. Lancaster, ligada al cuadrado de la distancia media que recorre el NO mediante la Ecuación de Einstein-Smoluchowski $\langle \Delta x \rangle^2 = 2\,D\,t$.

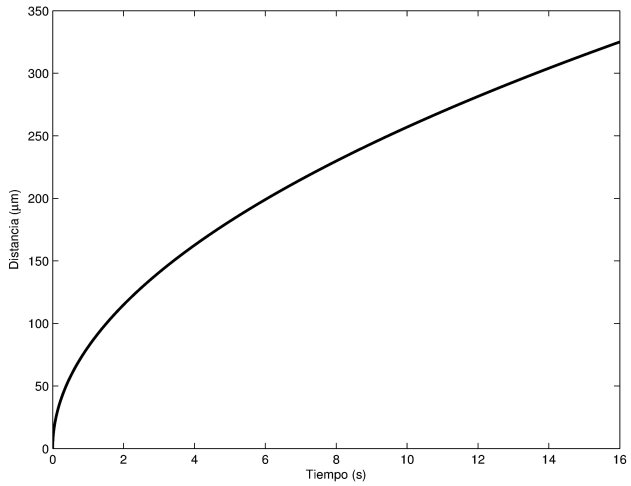


Figura 1.4.- Tiempo y alcance del NO estimado por la ecuación de Einstein-Smoluchowki. Adaptado de (Lancaster J.R., 1997).

Dicha relación, tal y como podemos ver en la figura 1.4, el NO presenta unos ordenes de difusión altos, alcanzando distancias de 150-300 µm en el periodo de tiempo de 4 a 15 s.

Proceso de Modelado y la Dinámica del NO

Dado que uno de los esfuerzos principales que se ha realizado en la Tesis es plantear diversos modelos con los que estudiar la dinámica del NO en tejido cerebral, este apartado está centrado en las ideas y principios básicos del proceso de modelado. Se utiliza el modelado de la dinámica del NO con el propósito de que podamos estudiar los comportamientos y mecanismos subyacentes en dicha dinámica, ya que en la mayor parte de las situaciones reales en cerebro es imposible la observación y/o medición de los mismos. Asimismo, cuando se está modelando, la principal responsabilidad de la persona que construye el modelo es saber discernir, en base a lo observado en dicho modelo, cuáles de las características observadas en su funcionamiento, cuando emula el sistema real, pueden ser extrapoladas al comportamiento del sistema real que se está estudiando. Por otro lado, y en base a estos comportamientos, se harán una serie de suposiciones y se estudiarán una serie de implicaciones en la dinámica del NO, pero nada de lo que se suponga o se estudie queda demostrado hasta que, desde el punto de vista biológico, no se objete o se afirme.

Otro aspecto importante cuando se estudia la dinámica de un sistema mediante modelado, realmente lo que se persigue con la creación, simulación y observación/análisis del modelo, es revelar las relaciones que pueden existir entre las facetas comportamentales observables del sistema y sus expresiones elementales. Esto se lleva a cabo con la creación y diseño, simulación y análisis del modelo.

Como ya hemos mencionado en varias ocasiones a lo largo del texto, uno de nuestros objetivos se basa en el estudio del NO y en lo que puede significar su dinámica en mecanismos y procesos superiores (aprendizaje y formación de memorias) en la BNN. Por tanto, esta metodología nos lleva a identificar las relaciones que tiene la dinámica del NO en sus expresiones elementales (procesos subyacentes) para con el medio en el que manifiestan dichas facetas comportamentales. La forma y lugar en la que ocurren las diferentes facetas comportamentales de la dinámica del NO deben poner de manifiesto las relaciones que puedan existir entre esta dinámica y dichos mecanismos y/o procesos. Por tanto debe estar reflejado en nuestro esfuerzo de modelado, la relación que existe entre los procesos subyacentes de la dinámica del NO (síntesis, difusión, influencia y autorregulación) y las diversas facetas de comportamiento mencionadas anteriormente.

Ya hemos identificado como expresiones elementales o procesos subyacentes de la dinámica del NO la *Generación* o *Síntesis*, la *Difusión* del NO, gobernada por el gradiente de su propia concentración y la forma en la que el NO se *Autorregula*. Identificamos también, por otro lado, la *Influencia* que el NO puede estar provocando en el tejido nervioso como un proceso casual de los anteriores.

Las facetas de comportamiento que el NO puede estar desarrollando se encuentran relacionadas con los procesos anteriores, y en cierta medida, las podemos identificar como la forma en la que la dinámica del NO puede estar realizando influencias en otros procesos. Identificamos para el estudio en este capítulo las siguientes facetas de comportamiento de la dinámica del NO:

- *Generación* o *Síntesis* de NO. La forma en la que dicho proceso se realiza acorde con las restricciones biológicas que se conocen y con los objetivos funcionales del NO como sustancia señalizadora.
- *Difusión* del NO, expresada como su faceta de comportamiento y por tanto de *Influencia*: forma en la que se realiza la difusión del NO, forma en la que el NO (mediante la difusión) realiza influencias en el medio donde se difunde, forma en la que se pueden estar organizando de forma compleja otros procesos por el hecho de estar siendo influenciados por la Difusión del NO, alcance de la Difusión del NO, capacidad de representación de estas organizaciones/estructuras complejas en un espacio de información, etc.
- El propio proceso de *Autorregulación* del NO. La forma en la que la autorregulación debe estar definida para que en conjución con los otros procesos subyacentes hagan que el sistema tenga una dinámica estable.

Una definición o acepción del concepto de Sistema, válida en nuestro estudio de la dinámica del NO, es aquella en la que lo definimos como un conjunto de partes (expresiones elementales o procesos subyacentes) entre las que se establece alguna forma de relación y que mediante la interacción de éstas, el conjunto de partes cumple un objetivo a través de un comportamiento de cierta complejidad, estando dicho comportamiento en el objeto de análisis y estudio. Un sistema se suele percibir como algo que posee una entidad que lo distingue de su entorno, aunque mantenga interacción con él. Esta identidad debe permanecer a lo largo del tiempo y aún en entornos que cambian. Por tanto, y desde el punto de vista de lo comentado anteriormente, podemos decir que un sistema se encuentra descrito mediante la enumeración de una serie de partes o componentes, así como por la

forma de interacción entre ellas y que articula el vínculo que las organiza en la unidad de sistema que es.

La descripción más general que podemos hacer de un sistema es sencillamente enunciar el conjunto $\mathcal{S}$ de sus partes y la relación $\mathcal{R}$ que recoge la vinculación, y forma de influirse establecida o existente entre ellas. En esta definición los elementos básicos son el par ($\mathcal{S}$, $\mathcal{R}$). Las partes de un sistema se caracterizan mediante sus atributos, de modo que las influencias y/o relaciones entre las partes se convierten en influencias y/o relaciones entre los atributos característicos. Asimismo, tenemos que el término sistema lo podremos utilizar tanto para referirnos al objeto, que contiene aquellos aspectos de la realidad que queremos estudiar, como para referirnos también a la construcción abstracta ($\mathcal{S}$, $\mathcal{R}$), mediante la cual se describe el sistema real. Dicha construcción matemática es lo que denominamos modelo $\mathcal{M}$.

El término dinámica del sistema, y en nuestro caso dinámica del NO, se emplea para expresar el carácter cambiante y/o dependiente del tiempo que presenta el sistema. Este concepto debe estar asociado a una o varias magnitudes, las cuales presentan la característica de ser medibles en el comportamiento del sistema. Asimismo se entenderá que dicho comportamiento queda representado mediante la evolución, a lo largo del tiempo, de dichas magnitudes.

El estudio de la dinámica del sistema se puede realizar mediante herramientas matemáticas adecuadas. El elemento de estudio se considera en este caso el sistema dinámico, que formalmente se especifica en base a su definición matemática por un espacio de estado $\mathcal{X}$ y una regla que prescribe cómo varían estos estados a lo largo del tiempo. La regla de cambio puede ser expresada de diferentes formas. Una de ellas, quizás la más conocida[19], es aquella que relaciona la variación temporal que el sistema tiene en dicho espacio de estados como función del conjunto de influencias y/o relaciones, de las diversas partes del sistema. Esto nos lo muestra de forma genérica la siguiente expresión:

$$\frac{dx}{dt} = f(x). \qquad 1.1$$

[19] De forma genérica, y por ser utilizado en dos de nuestro modelos, hemos identificado que la forma de planteamiento, simulación, análisis y estudio de un modelo es mediante el análisis diferencial en el espacio de estados que realizan las variables objetos de estudio en relación al tiempo y/o espacio, aunque existen otros métodos y como ya hemos adelantado en esta Tesis también se utilizan las AN con este propósito en nuestro tercer modelo.

donde la función *f* expresa la regla que rige la variación que se produce en el estado $x \in \mathcal{X}$ correspondiente con las diversas magnitudes del sistema en estudio.

De este modo, utilizamos los conceptos anteriores como lenguaje para la descripción del comportamiento de un sistema. Diremos que para un observador $\mathcal{O}$, un modelo $\mathcal{M}$, es un modelo del sistema ($\mathcal{S}$, $\mathcal{R}$), si $\mathcal{O}$ se puede servir de $\mathcal{M}$ para responder a cuestiones que le importan con relación a ($\mathcal{S}$, $\mathcal{R}$). Conviene resaltar el carácter de instrumento que se le debe dar al modelo. Es un medio para algo, y no un fin en sí mismo. Es un instrumento que ayuda a $\mathcal{O}$ a responder preguntas acerca del sistema ($\mathcal{S}$, $\mathcal{R}$), así como a formular otras a ser comprobadas en la realidad que se está estudiando.

En el anterior contexto, podemos identificar el conjunto de facetas de comportamiento como las preguntas que queremos estudiar con los tres modelos que presentamos en esta Tesis: $\mathcal{M}_1$: *Modelo Continuo de Morfología de Difusión Cilíndrica* basado en funciones de Bessel, $\mathcal{M}_2$: *Modelo de Difusión de NO basado en Sistemas Multicompartimentales* y $\mathcal{M}_3$: *Modelo de Redes de Autómatas para modelar la difusión del NO*.

Dichos modelos muestran una representación abstracta ($\mathcal{S}$, $\mathcal{R}$) similar donde $\mathcal{S}$ está conformada por los procesos subyacentes de la dinámica del NO (*Generación* o *Síntesis*, *Difusión*, *Influencia* y *Autorregulación*), y $\mathcal{R}$ está definido de forma particular para cada modelo en base a las contribuciones o contraposiciones que realizan los procesos subyacentes en la variación en relación al tiempo y al espacio de la dinámica de la concentración del NO.

Una vez enmarcado desde el punto de vista abstracto, el trabajo de modelado realizado se debe ubicar la dinámica del NO en la escala espacio-temporal, la cual se encontrará al nivel de la mesoescala celular. Si bien el análisis y estudio de la dinámica del NO, en conjunción con la influencia que ésta pudiera ejercer en mecanismos, funciones y procesos superiores, se mueve tanto a niveles celulares como a niveles de comportamiento de órganos. Nos encontramos pues, analizando dinámicas en magnitudes espaciales que oscilan entre órdenes inferiores al micrómetro y órdenes en torno al centímetro tal como se puede ver en la figura 1.5.

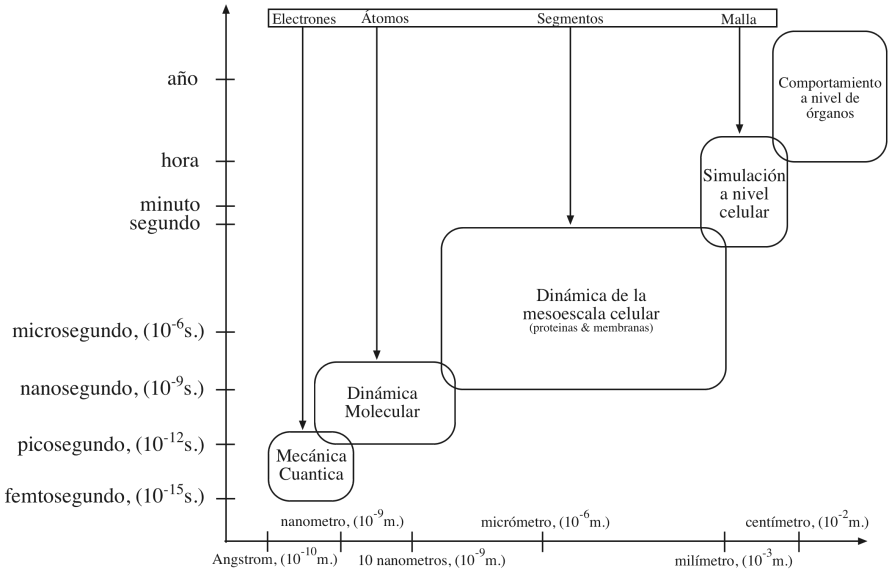


Figura 1.5.- Diagrama de ubicación en la escala espacio temporal de la dinámica del NO.

La dinámica temporal también puede ser analizada en dicha figura, viéndose que los órdenes temporales de la dinámica del NO oscilan entre los nanosegundos para los procesos propios del NO y años en procesos superiores en los que el NO puede tener implicación (aprendizaje y memoria). Por tanto, si bien la dinámica del NO se mueve en la mesoescala celular, los mecanismos y procesos utilizados para percibir el efecto del NO pueden estar en dinámicas a nivel celular o nivel de órganos. Las magnitudes espaciales y temporales deben ser tenidas en consideración.

Finalmente, analizaremos en este apartado de conceptos-marco para nuestros desarrollos posteriores, uno de los más relevantes, ya que encarna la característica por excelencia tratada en esta tesis: *la Difusión*.

La difusión es el proceso mediante el cual la materia es transportada desde una parte a otra de un entorno, como resultado de los movimientos moleculares aleatorios. La transferencia de calor mediante el fenómeno de conducción se debe también a movimientos moleculares aleatorios existiendo una analogía obvia entre el proceso de difusión y el proceso de transferencia del calor. Esto fue observado por Adolf Fick (1855 - 1901) y así la teoría matemática de la difusión en medios isotrópicos está basada en la hipótesis de que el ratio de transferencia de sustancia difundida a través de la unidad de área de la sección, es proporcional al gradiente de la concentración medido en la normal de la sección,

$$F = -D \partial C / \partial x \qquad 1.2$$

donde *F* es el ratio de transferencia por unidad de área de sección, *C* es la concentración de la sustancia que se difunde, *x* la coordenada espacial medida normal a la sección y *D* es llamada la constante de difusión. En algunos casos *D* puede ser una constante y en otros puede ser una variable dependiente de la propia concentración *C*, del espacio o el tiempo.

De la ecuación de dimensiones asociada a la ecuación anterior, podemos identificar las magnitudes y unidades de cada término. Así, F tiene magnitudes de masa, longitud al cuadrado y tiempo, concretamente, cantidad de sustancia difundida por unidad de área y tiempo (gr cm^2 s^{-1}), C tiene magnitudes de masa, cantidad de sustancia difundida (gr), y con esto vemos que D tiene magnitudes de área dividido por tiempo (cm^2 s^{-1}).

Consideremos un medio ideal y unidimensional orientado en la dirección de *x* de longitud *L* considerablemente grande para las dimensiones en las que trabajamos. Dicho medio unidimensional se extiende desde $x = 0$ hasta $x = L$, y presenta un área de sección *A* (ver figura 1.6). Introduzcamos temporalmente la cantidad de sustancia difundida por unidad de volumen como una variable desconocida, la cual definimos en base a la concentración de sustancia difundida *c(x, t)* que existe en dicho volumen. Definamos una sección de trabajo en dicho medio delimitada por *x* y $x + \Delta x$, la cual llamaremos sección infinitesimal. Debido a que en esta sección infinitesimal la concentración de sustancia se mantiene constante, podemos cuantificar esta cantidad de sustancia en la sección infinitesimal por $c(x, t)A\Delta x$.

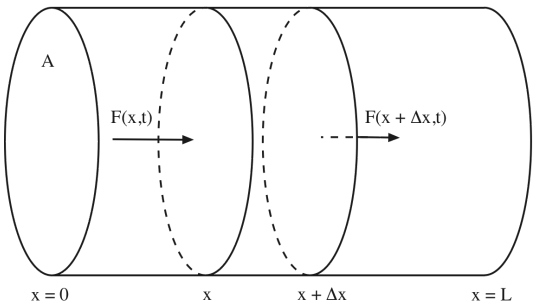


Figura 1.6.- Medio ideal y unidireccional, orientado en la dirección de las *x* y de longitud *L*.

La variación en el tiempo de la cantidad de sustancia, en la sección infinitesimal estará dada por la cantidad de sustancia que se encuentra en la sección infinitesimal, debido a los ratios de transferencia que se realizan entre el medio y la sección infinitesimal, más por la cantidad de sustancia que se ha generado en el interior de la sección infinitesimal.

$$\frac{\partial}{\partial t}\left[c(x,t)A\Delta x\right] \approx F(x,t)A - F(x+\Delta x,t)A + g(x,t)A\Delta x \qquad 1.3$$

De la expresión 1.3 podemos calcular el límite cuando Δx tiende a cero,

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = \lim_{\Delta x \to 0} \frac{F(x,t) - F(x+\Delta x,t)}{\Delta x} + g(x,t) \qquad 1.4$$

Que por definición de la derivada obtenemos la siguiente expresión en dependencia del ratio de transferencia,

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial F(x,t)}{\partial x} + g(x,t) \qquad 1.5$$

Utilizando la expresión de la Ley de Fick para el ratio de transferencia, obtenemos la Ecuación de Difusión para un medio unidimensional tal como el especificado y con una constante de difusión *D* sin dependencia alguna.

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = D\frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} + g(x,t) \qquad 1.6$$

La dependencia de la constante de difusión *D* de la concentración, de la coordenada *x*, o de la variable temporal *t*, implica la obtención de ecuaciones diferentes para el modelado de la difusión.

El desarrollo anterior que nos ha permitido obtener la expresión de la Ecuación General de la Difusión, se basa en los movimientos aleatorios de las partículas. Dichos movimientos deben presentar interdependencia entre ellos, ya que esto ha permitido utilizar o sustentar la regla que nos identifica que en la difusión el movimiento de partículas se realiza desde la zona de más alta concentración de partículas a la zona de más baja concentración de partículas en el sistema.

La generalización para el caso de un entorno de tres dimensiones la podemos realizar considerando un elemento de volumen infinitesimal como el mostrado en la figura 1.7.

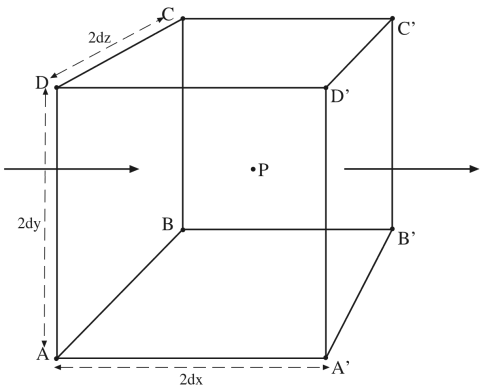


Figura 1.7.- Volumen infinitesimal de tamaños de aristas *2dx*, *2dy* y *2dz*, respectivamente.

Donde el ratio de transferencia de entrada de la sustancia en dicho elemento de volumen por la cara *ABCD* en el plano *x - dx* estará dado por la siguiente expresión,

$$F_x - \frac{\partial F_x}{\partial x} dx \qquad 1.7$$

De la misma forma el ratio de transferencia de salida de la sustancia del elemento de volumen por la cara *A'B'C'D'* en el plano *x + dx*, estará dato por la expresión,

$$F_x + \frac{\partial F_x}{\partial x} dx \qquad 1.8$$

La contribución al ratio de transferencia de la sustancia en el elemento de volumen a través de estas dos caras, estará dado por la resta entre el ratio de entrada menos el ratio de salida, tal como expresamos en la siguiente expresión,

$$-8dxdydz\frac{\partial F_x}{\partial x} \qquad 1.9$$

Podemos generalizar este resultado al resto de las dimensiones en base a cada una de las contribuciones que se realizan al ratio de transferencia en la dimensión *y* y la dimensión *z*.

$$-8dxdydz\frac{\partial F_y}{\partial y}; \quad -8dxdydz\frac{\partial F_z}{\partial z} \qquad 1.10$$

Asimismo, tenemos que la variación de la cantidad de sustancia, en función del tiempo, en el elemento de volumen estará dada por la siguiente expresión,

$$8dxdydz\frac{\partial c}{\partial t} \qquad 1.11$$

De estas cuatro últimas expresiones 1.8, 1.9, 1.10 y 1.11, y haciendo uso de la ley de Fick, podemos obtener la Ecuación General de la Difusión para un entorno tridimensional.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2}\right) \qquad 1.12$$

Ya hemos comentado el tipo de dependencias que puede presentar *D*. La ecuación recogida en la expresión 1.12 es válida cuando *D* es una constante. En los casos en los que exista dependencia de la propia concentración *C* la expresión anterior se queda de la siguiente forma:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}\left(D\frac{\partial c}{\partial x}\right) + \frac{\partial}{\partial y}\left(D\frac{\partial c}{\partial y}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(D\frac{\partial c}{\partial z}\right) \qquad 1.13$$

Y para los casos en los que *D* depende del tiempo, $D = f(t)$, se hace necesario aplicar un cambio de variable, $dT = f(t)dt$, para obtener la siguiente expresión:

$$\frac{\partial c}{\partial T} = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \qquad 1.14$$

La ecuación de difusión es un ejemplo más de un desarrollo en el campo de las matemáticas con múltiples orígenes históricos para una misma interpretación física de un fenómeno por el cual, el movimiento de las partículas tiene un carácter aleatorio y de más concentración a menos concentración. Asimismo esta ecuación recoge o modela procesos de carácter probabilístico y/o estocásticos. Y dentro del campo de estudio de estos últimos surge nuevamente la Ecuación de Difusión cuando analizas dicho movimiento aleatorio de partículas.

Figuremos un espacio unidimensional en el que una partícula puede desplazarse al azar en cualquiera de los dos sentidos, derecha o izquierda. Asimismo, supongamos que dicho

movimiento se realiza en intervalos infinitesimales de tiempo prefijados δt y en pasos δx de longitud infinitesimalmente pequeña también. En tal caso, podemos decir que la variación media del número de partículas Δn_i^k en una posición discreta i en un intervalo temporal t, desde t_k a un t_{k+1}, y para un número lo suficientemente alto de estas partículas, es proporcional al número de partículas que llegan desde las posiciones discretas que forman el contorno, menos el número de partículas que se van desde la posición discreta objeto a las posiciones discretas que forman el contorno. Lo anterior está recogido en la siguiente expresión:

$$n_i^{k+1} - n_i^k = \Delta n_i^k = \alpha\left[p_l n_{i+1}^k - \left(p_l + p_r\right) n_i^k + p_r n_{i-1}^k \right] \qquad 1.15$$

Donde p_l y p_r son las probabilidades de que las partículas se desplacen hacia la izquierda y hacia la derecha respectivamente, y α es la constante de modulación del movimiento de las partículas y que puede depender del medio donde dichas partículas se mueven. Supongamos en este caso particular, que las probabilidades de salto son las mismas. Por tanto las condiciones $p_l + p_r = 1$ y $p_l = p_r$ nos llevan a $p_r = p_l = 1/2$, que sustituyendo en la expresión 1.15 tenemos:

$$n_i^{k+1} - n_i^k = \Delta n_i^k = \alpha\left[\frac{1}{2} n_{i+1}^k - n_i^k + \frac{1}{2} n_{i-1}^k \right] \qquad 1.16$$

A la expresión anterior le podemos aplicar los siguientes cambios en relación a los pasos infinitesimales δt y δx,

$$\frac{n_i^{k+1} - n_i^k}{\delta t} = \frac{\alpha \delta x^2}{2\delta t} \frac{n_{i+1}^k - 2n_i^k + n_{i-1}^k}{\delta x^2} \qquad 1.17$$

Para calcular los límites cuando $\delta t \to 0$ y $\delta x \to 0$ tras multiplicar por el número de Avogadro ($6.022\ 10^{23}$ mol^{-1}) y por el volumen correspondiente, podemos manejar las variables adecuadas de concentración y llegar a la siguiente ecuación parabólica de derivadas parciales,

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c(x,t)}{\partial x^2} \qquad 1.18$$

Donde en este caso $D = (\alpha\ \delta x^2)/(2\ \delta t)$.

El anterior desarrollo nos ha llevado a una ecuación diferencial en derivadas parciales , que se corresponde con una versión simplificada de la expresión 1.12 y donde la aplicación más común se encuentra en el modelado de la difusión de partículas. Siendo también en este caso *c* la concentración y *D* el coeficiente de difusión del medio.

Otra aplicación con características simétricas es aquella que está relacionada con la transferencia del calor, donde en este caso *c* pasa a modelar la temperatura y *D* es la conductividad térmica. No siendo estas las únicas, otras aplicaciones o posibles usos de esta ecuación, son finanzas otros (ecuación de Schrodinger para una partícula libre) y en esta Tesis la intentamos utilizar para dar los primeros pasos en una teoría que la relacione con la Teoría de la Señalización, la Teoría de la Información y con la Teoría de la Computación.

CAPÍTULO 2

Modelos Computacionales para la Difusión del *Óxido Nítrico*

> *...en mi camino de formación científica, y ya desde mi Primer Modelo, me viene acompañando la confortable sospecha, o gran revelación, de que uno puede crearse un procedimiento propio, perfectamente artificial, para construir una obra inmensamente verdadera…*

En la frase anterior, adaptación propia de una y mejor escrita, de Enrique Vila-Matas (Vila-Matas, 2009), se encuentra reflejado el propósito de este capítulo - la creación de un procedimiento propio - que mediante la técnica del modelado (Pichler F., Heinz Schwaertzel Eds., 1992), nos permite construir un cuerpo teórico y computacional, para el estudio de la dinámica del *Óxido Nítrico* (NO). Este puede ser considerado el punto de partida en la generación de conocimiento acerca de los diversos y complejos conceptos asociados a la *Señalización Volumétrica* (VS[20]): *Transmisión Volumétrica* (VT[21]), *Aprendizaje Volumétrico* (VL[22]) y *Computación Volumétrica* (VC[23]) (Suárez Araujo C.P., 2000). Estos últimos, componentes obligatorios de una Teoría de la *Señal Volumétrica* (VST[24])

Entre una de las ventajas reales del surgimiento de la computación, tenemos aquella que dota al científico, sea cual sea su disciplina y ámbito, de la capacidad de construir artefactos que le permiten emular, simular, comportamientos de sistemas reales en estudio. Dichos artefactos, modelos de los sistemas reales, permiten observar el comportamiento de estos últimos, así como inferir ideas e hipótesis que se convierten en punto de partida de otras experimentaciones. Este es el camino que permite profundizar y demostrar la veracidad de nuestra obra.

[20] VS de la expresión utilizada en inglés *Volume Signaling*.
[21] VT de la expresión utilizada en inglés *Volume Transmission*.
[22] VL de la expresión utilizada en inglés *Volume Learning*.
[23] VC de la expresión utilizada en inglés *Volume Computation*.
[24] VST de la expresión utilizada en inglés *Volume Signaling Theory*.

Introducción

Este capítulo, eje central de la Tesis, es un capítulo de modelado de la dinámica del NO y de análisis, validación e interpretación de los resultados de dichos modelos. Procedimiento que nos posiciona en el punto de partida de la elaboración de un cuerpo teórico de la SV que el NO realiza en cerebro.

Nos planteamos el problema de no conocer a ciencia cierta cómo el NO puede estar transmitiendo información en el cerebro, así como de qué forma. Dicha transmisión de información, puede estar influyendo en funciones superiores de procesado de la información en cerebro, aprendizaje y memoria. Partimos de las características, o propiedades biofísicas, específicas del NO y del medio por el cual se mueve (en este caso el Espacio Extracelular), expuestas y analizadas en el apartado de *Perspectiva Biológica del NO* del capítulo anterior. En presencia de dichas características, nos planteamos el objetivo de estudiar la forma en la que dicha sustancia se sintetiza, se difunde, se autorregula y recombina con otras sustancias (procesos subyacentes de la dinámica del NO). Nos encontramos con el gran inconveniente de la imposibilidad de realizar mediciones exactas que nos permitan conocer el comportamiento exacto del NO en todas sus facetas, y por tanto, con la ausencia de datos experimentales determinantes acerca del funcionamiento del NO como una molécula de señalización neuronal. Así como tampoco tenemos una medida de lo que de esta señalización neuronal pueden depender los procesos de aprendizaje y formación de memoria en cerebro. En definitiva, nuestro objetivo principal en este capítulo es construir la maquinaria formal y computacional que nos permita estudiar cómo puede estar transmitiendo información el NO, así como analizar el tipo de señalización que utiliza. Esto, a su vez, nos pondrá en condición de poder analizar las posibles implicaciones de esta molécula en mecanismos superiores de procesado de información, aprendizaje y memoria en cerebro y en sistemas artificiales.

A diferencia de otros esfuerzos en este ámbito (Edelman G.M., Gally J.A., 1992), (Tadeusz Malinski et al., 1993), (Lancaster J.R., 1994), (Wood J., Garthwaite J., 1994), (Philippides A. et al., 2000) y (Vaughn M.W. et al., 1998), expuestos y analizados en el apartado *Estado del Arte del Modelado del Óxido Nítrico* del capítulo anterior, nos proponemos obtener una serie de modelos que permitan emular el comportamiento del NO con mínimas suposiciones restrictivas en relación a las características del entorno y las morfologías específicas de los procesos subyacentes[25] de la dinámica del NO. Planteamos construir las

[25] Nos referiremos a los procesos de Síntesis/Generación, Difusión y Autorregulación y Recombinación del NO como aquellos procesos subyacentes de la dinámica del NO y en los que ésta puede ser dividida al

herramientas matemático-formales adecuadas que nos permitan ir introduciendo en cada uno de estos modelos las características propias del NO y del medio donde desarrolla su dinámica, para poder estudiar y analizar qué propiedades de señalización tiene una sustancia de este tipo. Lo anterior puede ser visto como nuestra primera incursión de lo NATURAL a lo ARTIFICIAL, dentro del bucle de trabajo metodológico de la Neurociencia Computacional. En el capítulo siguiente realizaremos una segunda incursión mediante el estudio del efecto de mejora que la dinámica del NO puede realizar en los esquemas de computación e indexación de la información en diversas *Redes Neuronales Artificiales* (ANN[26]).

Cerraremos la iteración en el capítulo siguiente de esta Tesis, dando el salto de lo ARTIFICIAL a lo NATURAL, analizando las implicaciones que puede tener la VS en el aprendizaje y formación de memorias en las ANN, y articulando ideas en forma de hipótesis sobre estas implicaciones, tanto en aprendizaje como formación de memorias y procesado de la información en la *Red Neuronal Biológica* (RNN[27]).

La siguiente frase: *Mejor que no hablen los que saben hablar, sino aquellos que saben de lo que hablan*, corolario[28] de una de Arturo Graf (1848 - 1913) y atribuible a la observación del comportamiento humano en un ámbito muy lejano del de la Neurociencia Computacional, puede guiarnos en una simple extrapolación de pensamientos para ver características de la SV que motivan el análisis de ésta desde el siguiente punto de vista:

Hasta este momento, los esfuerzos en el estudio de las señales han estado, quizás, motivados y si dirigidos hacia aquellas señales que son idóneas para la transmisión y las

objeto de ser estudiada. Nos referiremos a Morfología del Proceso de Síntesis/Generación del NO para identificar la forma en la que dicho proceso se realiza desde sus dos puntos de vista: Morfología Global del Proceso de Síntesis/Generación (organización de los diversos lugares del entorno donde ocurren dichos Procesos de Síntesis/Generación) y Morfología Local del Proceso de Síntesis (Forma que adopta el proceso de Síntesis/Generación a lo largo del tiempo). Por otro lado nos referiremos a Morfología de Difusión como la forma en la cual se realiza dicho proceso. Ambas morfologías pueden quedar establecidas, de forma rígida, por el modelo que utilicemos para el estudio de la dinámica del NO. Nuestro Modelo de Continuo de Morfología de Difusión Cilíndrica estable que dicha difusión se realiza de forma cilíndrica a todo los largo de una neurona, el modelo de (Philippides A. et al., 2000) establece una morfología de difusión en arco esférico, (Wood J., Garthwaite J., 1994) la establece en forma esférica, etc. Utilizamos el concepto de Morfología en este contexto refiriéndonos a la forma en general que pueden tomar estos procesos subyacentes de la dinámica del NO.

[26] ANN de su expresión en inglés *Artificial Neural Networks*.

[27] BNN de su expresión en ingles *Biological Neural Networks*.

[28] Se le atribuye al poeta italo-germano Arturo Graf (1848-1913) la frase *Si los hombres se limitaran a hablar solamente de lo que entienden, apenas hablarían*. Utilizamos en este caso un corolario de ella.

transformaciones que así las hace. Por otro lado, no existe esfuerzo de investigación sobre un esquema de señalización donde el elemento que transporta la información - la señal - recoja ciertos conocimientos de si misma, de su evolución temporal y de la dependencia que esta última tiene con su forma en el medio de transmisión.

En el ámbito de los Sistemas de Procesado de Información, la anterior consideración podría hacer que se transmita más información con menos cantidad de señal. De igual forma, creemos que puede hacer disminuir la complejidad funcional de los elementos que componen el proceso de transmisión, procesado y utilización de la información, así como su estructura y/o arquitectura a expensas de una mayor complejidad en el esquema de señalización sobre el cual se sustenta la transmisión de la información. Lo anterior queda representado en la Figura 2.1.

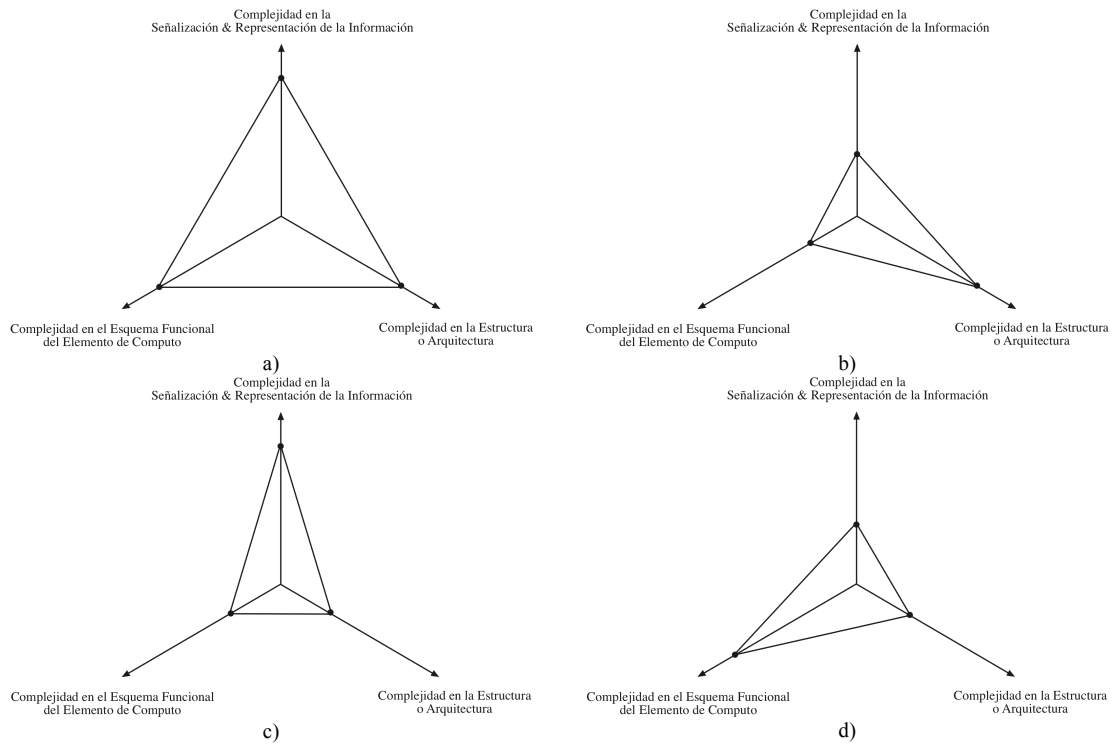


Figura 2.1.- Representación de los tres componentes de análisis de un Sistema de Procesado de la Información basado en cómputo paralelo: Complejidad en la Señalización y Representación de la Información, Complejidad del Esquema Funcional del Elemento de Cómputo y Complejidad en la Arquitectura del Sistema. a) Representación cartesiana de las tres componentes de análisis. b), c) y d) Representaciones respectivas para Sistemas donde existe una alta complejidad en algunas de las dimensiones de análisis consideradas.

En todo Sistema de Procesado de Información basado en cómputo paralelo, identificamos tres componentes principales a tener en cuenta cuando abordamos la tarea de análisis. La primera de estos componentes, y en relación directa con el tema que estamos discutiendo

en estos momentos, es la Complejidad en la Señalización y Representación de la Información. Se debe tener en cuenta la forma en la que el Sistema representa internamente la información de entrada, la propia representación interna que hace de ésta en cualquier manipulación y/o procesado, así como la forma en la que la envía al entorno. Esto último podría presentar una alta dependencia en la forma en la que dicho Sistema realiza la manipulación de la información.

La computación interna que hace el Sistema la podemos analizar en base a dos componentes: por un lado tenemos la Complejidad del Esquema Funcional del Elemento de Cómputo y por otro lado la Complejidad en la Arquitectura interna del Sistema.

La figura 2.1.a representa la interrelación entre los tres componentes identificados y muestra la interdependencia que existe entre ellos, guiándonos en la siguiente clasificación: sistemas donde existe aumento en la Complejidad en la Arquitectura del Sistema tales como pueden ser aquellos basados en el silicio (figura 2.1.b), sistema donde existe una alta complejidad en la Señalización y Representación de la Información tales como la BNN (figura 2.1.c), y sistema donde existe una alta Complejidad en el Esquema Funcional del Elemento de Computo como pueden ser los entornos sociales de personas en los que está organizada la humanidad (figura 2.1.d). Otro aspecto conceptual que podemos obtener de la figura 2.1.a es el hecho de que estas son dimensiones relacionadas, de tal forma que cuando una de ellas aumenta en complejidad, las demás se ven afectadas. Desde la perspectiva del cómputo paralelo basado en el silicio, los sistemas predominantes son aquellos en los que el Esquema de Señalización y Representación de la Información es simple y aumentamos la complejidad de los Esquemas Funcional del elemento de computo y de Arquitectura del Sistema. En los sistemas biológicos, la dependencia de estos componentes parece ser un factor de la propia evolución y lo anterior puede entenderse como explicación de alto nivel de abstracción de por qué la VS y la señalización de segundos mensajeros en general, puede tener diferentes expresiones en función del grado evolutivo que presenten las BNN de diversos organismos.

De lo expuesto, en base a la identificación de la célula nerviosa como elemento discreto de procesado y propagación de señal nerviosa, se podría entender que la elaboración de una teoría de esta orientación, se encuentra en la posición contraria a los postulados o principios anatómicos y fisiológicos, establecidos por Ramón y Cajal (Fuxe K., Agnati L.F., 1991). Por tanto queda fuera la ley de la polarización dinámica de Cajal, ya que la transferencia de la información no se realiza unidireccionalmente en las sinapsis, sino

tridimensionalmente en todas las direcciones en el cerebro. De esta misma forma, la VT puede guiar el acoplamiento funcional de las células nerviosas y ser responsable de patrones paralelos de cómputo en el cerebro.

Se persigue en este capítulo desarrollar extensamente los siguientes aspectos:

- Estudio de la Ecuación General de Difusión del NO en medios con diferentes características biofísicas con el propósito de modelar la VS mediante tres modelos computacionales de capacidad creciente en el continuo y en el discreto: Modelo Continuo de Morfología de Difusión Cilíndrica (Suárez Araujo C.P. et al., 2001), Modelo basado en Sistemas de Multicompartimentales (Suárez Araujo C.P. et al., 2006) y Modelo basado en Redes de Autómatas (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_a). Los modelos desarrollados han permitido recoger, en cada uno de ellos, características propias del NO y del medio donde evoluciona. Asimismo, se han podido realizar análisis progresivos de diversos aspectos de su dinámica, del efecto del medio en la misma así como de sus implicaciones en diferentes procesos y mecanismos neuronales subyacentes en la actividad del sistema nervioso.

  El proceso de difusión del NO, desde un punto de vista físico, como la mayoría de todos los procesos físicos, es complejo en esencia. Un estudio de éste, mediante modelos, implica establecer un nivel de trabajo adecuado, en el cual muchas propiedades y características del fenómeno, proceso o sistema analizado, deben ser declaradas como no relevantes, en beneficio de aquellas que si lo son. Por otro lado, un modelo podrá ser considerado como apropiado y de solvencia propia cuando puede dar respuestas a las preguntas bases para las que se construyó. Cuando desde un modelo no se pueden resolver algunas de las preguntas bases, o aún respondiendo a las preguntas bases, es incapaz de permitir estudios en niveles de superiores, se hace necesario la búsqueda de modelos que cubran esas deficiencias presentes en los existentes. Este ha sido el camino seguido esta tesis a favor del avance en la generación de conocimiento sobre la difusión del NO en sistemas biológicos y artificiales.

  En el primer apartado de este capítulo describimos el *Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel*. Modelo analítico y basado en los aspectos fenomenológicos del transporte de materia molecular en medios isotrópicos y homogéneos (Suárez Araujo C.P. et al., 2001). Conociendo de antemano que el

cerebro se aleja mucho de ser un medio con estas características, este modelo, en su vertiente más teórica y compleja, está formado por el sumatorio de funciones de Bessel (Watson G.N., 1966), adecuadamente elegidas. Y con él se ha podido observar cuales son los perfiles de concentración de NO, en diferentes emplazamientos situados a distancias específicas de la fuente, para una morfología de *Generación* de NO puntual y de *Difusión* cilíndrica. A su vez, nos ha permitido analizar el proceso de *Propagación Neuronal Rápida por Difusión* (FDNP[29]), la formación de *Vecindades de Difusión por Nivel de NO* (DNBL[30]) y la emergencia de estructuras complejas cuando se encuentran diversos procesos de *Difusión* del NO coincidentes en el tiempo y en el medio.

En el segundo apartado de este capítulo describimos el *Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales*. En el modelo analítico anterior la *Generación* o *Síntesis* del NO se considera instantánea, modelándose matemáticamente mediante funciones pulso, introducidas en las condiciones iniciales y de contorno. Esta hipótesis, aunque matemáticamente válida, no es biológicamente plausible, ya que el NO desde el inicio de su síntesis se está difundiendo. Para contemplar esta realidad biológica, modelamos el comportamiento de difusión del NO desde el nivel molecular. Se ha considerado la difusión por moléculas o grupos de moléculas. Se estudia el fenómeno en el discreto, considerando la difusión en elementos abstractos denominados compartimentos, constituyendo un conjunto de compartimentos interrelacionados entre sí, un sistema complejo. Por otro lado, y según los fenómenos de transporte, la diferencia de concentración de una sustancia en diferentes puntos entre los que existe difusión de dicha sustancia influye en el fenómeno de la difusión. Así, cuanto mayor sea la diferencia de concentración entre dos compartimentos adyacentes, más rápido será el flujo de sustancia desde el compartimento de mayor concentración al de menor. Por tanto la rapidez de cambio en la concentración de la sustancia en un compartimento será proporcional a la diferencia de concentraciones entre ambos compartimentos. Una modificación a lo anterior, con el propósito de contemplar los procesos de *Autorregulación* y *Recombinación* del NO, es la de establecer que estos procesos se oponen a la velocidad de cambio. Se estudia en cada compartimento la variación de concentración de NO, la propia concentración de NO, los procesos de *Síntesis*, *Autorregulación* y *Recombinación* de NO que ocurren en él, así como el proceso de

[29] FDNP de su expresión en inglés *Fast Diffusive Neural Propagation*.
[30] DNBL de su expresión en inglés *Diffusion Neighbourhood by NO Level*.

Difusión de NO entre él y aquellos compartimentos adyacentes. La expresión matemática del modelo final estará formado por un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden interrelacionadas entre ellas.

Por tanto, y tal como se deja entre ver en el párrafo anterior, este modelo surge ante la necesidad de poder considerar diversas morfologías, diferentes de la puntual, en el proceso de *Generación*, o *Síntesis*, de NO. Además nos permite trabajar con medios de características no isotrópicas en relación al proceso de *Difusión* de NO, y características no homogéneas en relación a los procesos de *Generación*, *Autorregulación* y *Recombinación* de NO. De esta forma nos permite ampliar el estudio del proceso de FDNP y la formación de *Vecindades de Difusión*, en sus definiciones: por *Nivel de* NO y por *Direccionabilidad* (DNBD[31]), así como la emergencia de estructuras complejas en entornos cuyas características son de no isotropía y no homogeneidad.

En el tercer apartado de este capítulo ponemos a prueba las características que presenta dicho modelo como Marco de Trabajo para el uso de éste como laboratorio donde realizar análisis y estudios de los procesos subyacentes en la dinámica del NO, manejando, y/o emulando, diferentes situaciones biológica de la dinámica del NO. Observamos la idoneidad de nuestro modelo, trabajando con un experimento biológico (Tadeuzs Malinski, 1993), para incorporar cualquier comportamiento biológico asociado con la dinámica del NO. Mostramos la capacidad que tiene este modelo, frente a otros, para analizar el comportamiento del NO, bajo cualquier condición de entorno, tanto en ámbitos Artificiales como Naturales.

En el quinto y último apartado de este capítulo describimos el *Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales*. Por último, modelamos el proceso de Difusión NO mediante Redes de Autómatas (AN[32]), utilizando dos perspectivas para realizar este modelado. Por un lado modificamos el *Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales* para sustituir la ecuación diferencial que describe el comportamiento de la variación de la concentración en dicho compartimento por una máquina de estados finitos que nos describe la dinámica en el espacio de estados finitos. Y por otro lado modelamos la dinámica del NO mediante

[31] DNBD de su expresión en inglés *Diffusion Neighbourhood by NO Directionality*
[32] AN de su expresión en inglés *Automata Network*.

ANDINO[33], asociando a cada molécula de NO una máquina de estados finitos, y donde la estructura de conexión global es hexagonal. El estado de cada autómata refleja la dirección de la molécula de NO una vez éste ha sido sintetizado y la Función de Transición establece la dinámica de Difusión de dicha molécula de NO en base a su propia dirección y la de sus vecinas.

- Transmisión y Representabilidad Volumétricas. Estudio de los conceptos de Transmisión de Información y Entropía en procesos de difusión. Formación de Estructuras Complejas y Reclutamiento Funcional. Caracterización del Medio Volumétrico.

  La formación de estructuras complejas por medio de sistema de reacción – difusión, es un tema que también ha sido estudiado por diversos autores (Turing A., 1952) y que nos ha llevado a considerarlos como Sistemas Complejos en la teoría y análisis de bifurcaciones. Si bien existe escaso esfuerzo de investigación en considerar dichos esquemas como esquemas de comunicación subyacentes en sistemas de cómputo paralelo, tal como es la RNB, y cuyo propósito principal es el procesado de la información.

  El análisis y estudio de los anteriores modelos nos permitirá formular, visualizar y estudiar atributos de la difusión del NO tales como: Propagación Neuronal Rápida por Difusión (FDNP[34]), Direccionabilidad del NO (NOD[35]), Influencia Media del NO (AI[36]), Vecindades de Difusión por nivel de NO y por Direccionabilidad del NO (DNBL y DNBD), Centro de Difusión de la DNBD (CDNBD[37]), Alcance de la DNBD (DNBDL[38]) y Capacidad de Representación de la DNBD (CRDNBD[39]). Todos estos concepto son formalizados y estudiados en profundidad en el cuarto apartado de este capítulo.

[33] ANDINO de su expresión en ingles *Automata Network Model for the Diffusion of Nitric Oxide*.
[34] FDNP de su expresión en inglés *Fast Diffusive Neural Propagation*.
[35] NOD de su expresión en inglés *NO Directionality*.
[36] AI de su expresión en inglés *Average Influence*.
[37] CDNBD de su expresión en inglés *Centre of Diffusion Neighbourhood by NO Directionality*.
[38] DNBDL de su expresión en inglés *Diffusion Neighbourhood (by NO Directionality) Limit*.
[39] CRDNBD de su expresión en inglés *Capacity of Representation of the Diffusion Neighbourhood (by NO Directionality)*.

Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel

La dinámica del NO, como mensajero en cerebro, tal y como ya hemos adelantado, no se encuentra experimentalmente definida. Para la derivación de este primer modelo tenemos en cuenta la hipótesis de que no se necesita de la especialización presináptica para la generación o síntesis del NO, la superficie completa de la neurona puede ser vista como lugar potencial de generación o síntesis de dicho NO. Esto último nos permite hablar de un aspecto importante en el estudio de la dinámica del NO, del cual esta dinámica depende en gran medida. Dicho aspecto es la morfología volumétrica de su proceso de difusión. Se considera, en este estudio, la neurona como módulo emisor básico. El propósito de estudio de esta sección está relacionado justamente con el estudio de los procesos subyacentes en la dinámica del NO (generación o síntesis, difusión, recombinación y autorregulación) cuando la morfología de difusión presenta forma cilíndrica. Lo cual nos plantea la construcción de un modelo donde la difusión tenga una definición radial alrededor de la neurona y por tanto, a considerar la expresión de la difusión en un entorno cilíndrico (figura 2.2).

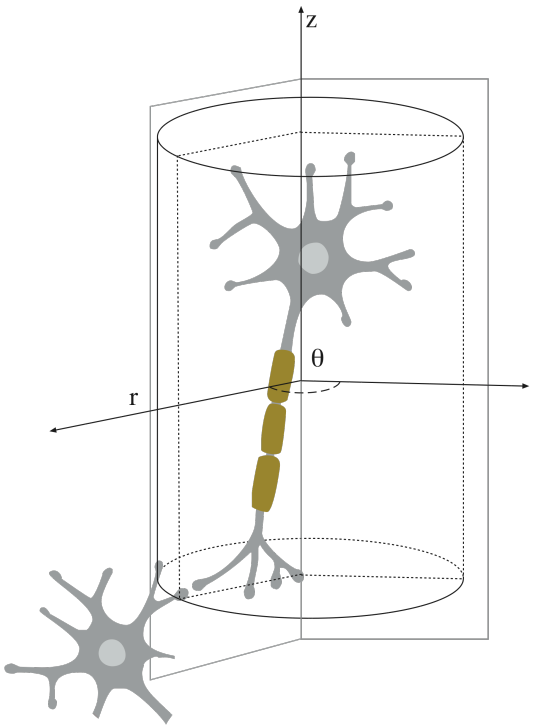


Figura 2.2.- Esquema para la difusión en coordenadas cilíndricas.

Partiendo de la Ecuación General de la Difusión (expresión 1.12) y mediante los cambios de variables, $x = r\ cos(\theta)$ e $y = r\ sen(\theta)$ que nos permiten relacionar las coordenadas x e y con las coordenadas r y θ, podemos obtener la expresión para la difusión en términos de las coordenadas cilíndricas r, θ y z, tal como se muestra en la expresión 2.1.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r}\left\{\frac{\partial}{\partial r}\left(rD\frac{\partial c}{\partial r}\right) + \frac{\partial}{\partial \theta}\left(\frac{D}{r}\frac{\partial c}{\partial \theta}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(rD\frac{\partial c}{\partial z}\right)\right\} \qquad 2.1$$

Haciendo la simplificación de considerar que la dinámica de difusión es la misma para cualquier valor de z y θ , queda la expresión para la difusión en términos de r de la siguiente forma:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(rD\frac{\partial c}{\partial r}\right) \qquad 2.2$$

La anterior suposición establece que la difusión presenta la misma dinámica en toda una circunferencia de radio r alrededor de la neurona, y donde ésta se encuentra situada en su centro. Asimismo, debemos incorporar en dicha expresión el término que permita recoger el proceso subyacente de la autorregulación, el cual lo consideramos proporcional a la concentración de la sustancia que existe en ese momento dado, quedando la expresión básica para la difusión del NO con morfología de difusión cilíndrica de la siguiente forma:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(rD\frac{\partial c}{\partial r}\right) - \gamma c \qquad 2.3$$

La anterior expresión puede ser resuelta para unas condiciones iniciales y de contorno específicas de la dinámica del NO en un medio homogéneo e isotrópico dado. Supongamos un cilindro como el mostrado en la figura 2.4, y un valor r_{max} para el cual se cumple que $c(r_{max}, t) = 0$ para todo valor de t. En este caso tenemos que r puede tomar valores en el intervalo $[0, r_{max}]$, y para t = 0 tenemos la siguiente condición inicial $c(r, 0) = f(r)$, la cual nos permite definir la forma que tendrá la concentración en el instante inicial de t = 0. Lo anterior nos lleva a resolver la ecuación en derivadas parciales 2.3 en base a la siguiente serie infinita de funciones de Bessel, adecuadamente ponderadas:

$$c(r,t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n J_0\left(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r\right) e^{-\left[\frac{\xi_n^2}{r_{\max}^2} + \frac{\gamma}{D}\right] Dt} \qquad 2.4$$

Donde

$$A_n = \frac{2}{r_{\max}^2 J_1^2(\xi_n)} \int_0^{r_{\max}} f(r) J_0\left(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r\right) r\, dr \qquad 2.5$$

y $J_0(x)$ y $J_1(x)$ son funciones de Bessel de primer tipo y orden cero y uno respectivamente (ver figura 2.3), $f(r)$ se define como la condición inicial $c(r, 0)$, ξ_n las diferentes raíces de la función de Bessel $J_0(x)$, D es la constante de difusión asociada al medio, homogéneo e isotrópico por el cual se produce la difusión y γ es la constante de autorregulación.

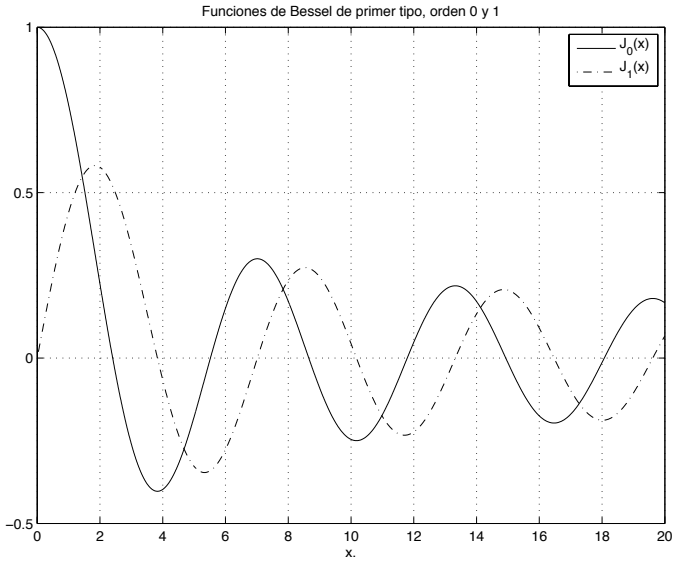


Figura 2.3.- Funciones de Bessel de primer tipo, orden 0 y 1 respectivamente, utilizadas en el desarrollo infinito que permite calcular la concentración de NO para un valor de *r*, alejado del centro del cilindro (ver expresión 2.22).

El cálculo de los coeficientes A_n está en función de $f(r)$, la cual, como ya hemos dicho, nos permite definir la forma que presenta la concentración de NO en el instante inicial $t = 0$.

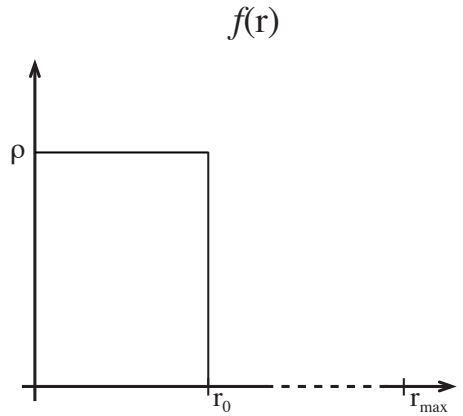


Figura 2.4.- Función *f(r),* donde *f(r)* = ρ cuando $0 \le r \le r_0$, y *0* cuando $r_0 < r$. El borde del cilindro es r_{max}, de tal forma que *c(r, t)* = *0* cuando se cumple $r_{max} < r$.

Cuando *f(r)* se corresponde con una función escalón, como la mostrada en la figura 2.4, el cálculo de la integral puede calcularse sin mayor complicación de forma directa[40], tal como se muestra en la expresión 2.6,

$$A_n = \frac{2\rho r_0 J_1(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r_0)}{\xi_n r_{\max} J_1^2(\xi_n)} \qquad 2.6$$

obteniendo la siguiente serie infinita, que proporciona la concentración de NO en los puntos del entorno por el que difunde en cada instante de tiempo:

$$c(r,t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2\rho r_0 J_1(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r_0) J_0(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r)}{\xi_n r_{\max} J_1^2(\xi_n)} e^{-\left[\frac{\xi_n^2}{r_{\max}^2} + \frac{\gamma}{D}\right] Dt} \qquad 2.7$$

El modelo obtenido permite analizar el comportamiento de dos de los procesos elementales de la dinámica del NO. Estos procesos son la *Difusión* del NO y la *Autorregulación* del NO. El proceso de *Generación* o *Síntesis* está restringido a una generación espontánea de NO al inicio del proceso. En lo referente a la morfología de difusión, y como se ha adelantado, con este modelo se está limitado a una morfología de difusión cilíndrica.

[40] Ver **ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos** apartado *Propiedades de las funciones de Bessel y eliminación de la integral en el cálculo de los coeficientes A_n del Modelo de Bessel*.

Análisis del Modelo

El análisis de este modelo lo comenzamos mediante el cálculo de la cantidad de NO que debe ser generado espontáneamente, al inicio del proceso de difusión, para que el comportamiento de la dinámica del NO esté en los valores medidos experimentalmente por Tadeusz Malinski y colaboradores (Tadeusz Malinski et al., 1993). En dicho trabajo se obtiene un valor máximo inducido de 1 µM. en la concentración del NO en la membrana de una célula endotelial de 1 µm. de diámetro.

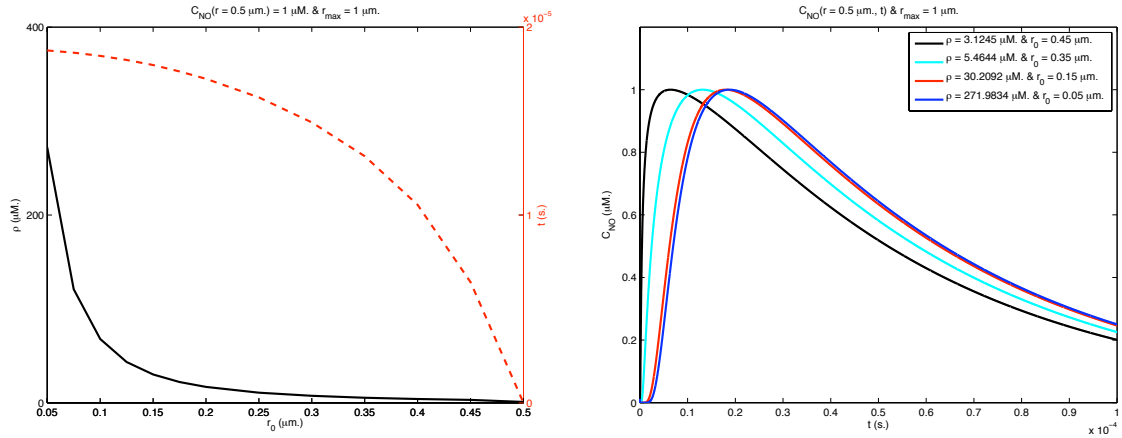
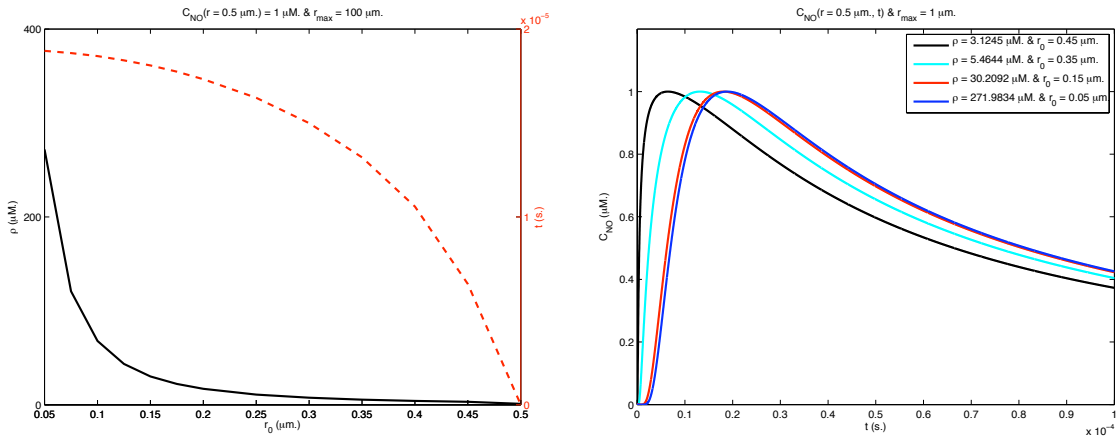


Figura 2.5.- Comportamiento del modelo de difusión cilíndrica para diferentes formas de la función *f(r)*, y con un r_{max} = 1 µm. En la figura a) se muestra la relación que debe existir entre r_0 y ρ (gráfica color negro) para que la concentración medida a una distancia del centro de la fuente de 0.5 µm. alcance un valor máximo de 1 µM. (Tadeusz Malinski et al., 1993), este valor máximo es alcanzado a unos valores de tiempo en función de la forma que tenga *f(r)* que son mostrados en la relación entre r_0 y *t* (gráfica color rojo). En la figura b) se muestran los diferentes perfiles de la concentración del NO para diferentes formas de la función *f(r)*, diferentes valores de r_0 y ρ.

Parametrizamos el modelo para que tenga un radio máximo de difusión de 1 µm. lo cual nos establece un entorno de difusión en forma de cilindro de 2 µm. de diámetro. Suponemos la célula endotelial en el centro de dicho cilindro y nos interesa conocer qué forma debe tener la función *f(r)*, la cual define la síntesis espontánea de NO necesaria para que el valor máximo alcanzado por la concentración del NO en r = 0.5 µm. sea de 1 µM. En la figura 2.5.a podemos ver que existe un crecimiento exponencial en la altura que debe tener *f(r)*, la cual esta determinada por ρ a medida que alejamos r_0 del valor de 0.5 µm. en la dirección al centro de difusión. También podemos ver cómo el tiempo necesario para alcanzar dicho valor máximo de concentración en r = 0.5 µm., converge a 1.8×10^{-5} s. a medida que nos alejamos de dicha posición. Lo anterior también puede verse en la figura 2.5.b en la que se muestran los perfiles de la concentración del NO en la posición r = 0.5 µm. para diferentes valores de ρ y r_0.

El segundo test al que sometemos nuestro modelo está orientado de forma que podamos concluir sobre la implicaciones que puede tener el alcance del NO en la influencia que puede estar haciendo dicho NO en el entorno. Parametrizamos en este caso con un radio máximo de difusión de 100 µm., lo cual nos define un entorno en forma de cilindro de 200 µm., y observamos la forma que debe tener *f(r)* en las mismas condiciones anteriormente establecidas (concentración máxima de 1 µM. a una distancia r = 0.5 µm.). La figura 2.6.a y 2.6.b nos muestra un comportamiento similar en todas las variables implicadas: ρ y r_0, y perfiles de la concentración, a lo observado en el caso anterior de un radio máximo de difusión de 1 µm.



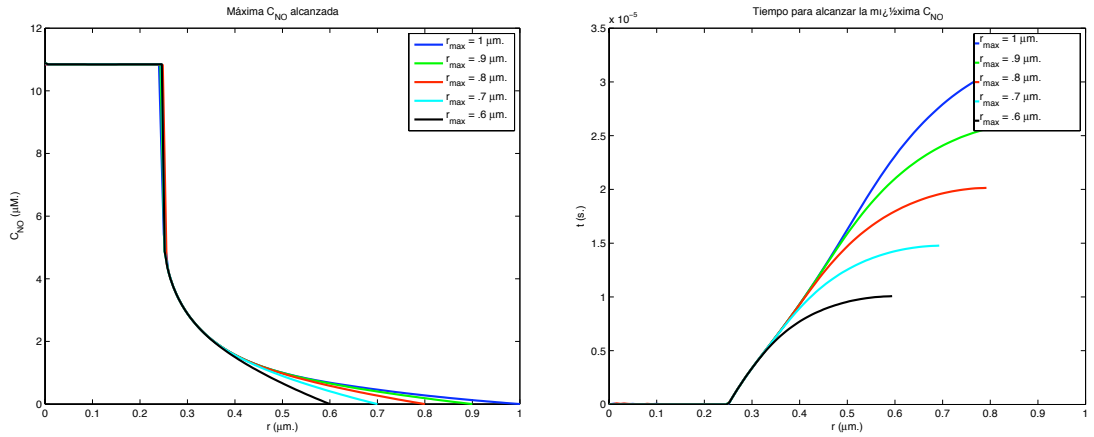
a) b)

Figura 2.6.- Comportamiento del modelo de difusión cilíndrica para diferentes formas de la función *f(r)*, y con un r_{max} = 100 µm. En la figura a) se muestra la relación que debe existir entre r_0 y ρ (gráfica color negro) para que la concentración medida a una distancia del centro de la fuente de 0.5 µm. alcance un valor máximo de 1 µM. (Tadeusz Malinski et al., 1993), este valor máximo es alcanzado a unos valores de tiempo en función de la forma que tenga *f(r)* que son mostrados en la relación entre r_0 y t (gráfica color rojo). En la figura b) se muestran los diferentes perfiles de la concentración del NO para diferentes formas de la función *f(r)*, diferentes valores de r_0 y ρ.

Lo anterior permite soportar el fenómeno de FDNP, ya que se observa que aún cuando el alcance del NO varía de forma significativa, la dinámica del NO en los lugares cercanos al proceso de *Generación* o *Síntesis* no se ve afectada, y por tanto la forma en la que dicha dinámica influye en ese entorno es independiente del alcance que tenga el NO.

La siguiente figura, (figura 2.7), refleja de forma explícita el fenómeno de FDNP. En dicha figura mostramos, por un lado (figura 2.7.a) los valores máximos alcanzados por el NO a lo largo de r cuando trabajamos con diferentes valores de alcance máximo (r_{max}), y por otro lado (figura 2.7.b) el tiempo que se tarda en alcanzar dicho valor máximo, también como función de r. En todos los casos, la función f(r) se encuentra parametrizada en base a r_0 =

0.25 µm. y ρ = 10.8440 µM. y observamos conjuntamente en ambas figuras que la FDNP existe en el entorno de 0.25 µm. a 0.35 µm., ya que el NO está influenciando en base al nivel de NO máximo alcanzado de la misma forma, así como el tiempo en el que se alcanza dicho máximo. Para valores de r > 0.35 µm. observamos (figura 2.7.a) cómo el nivel de concentración de NO máxima comienza a diferir en base al valor del alcance que tengamos definido, siendo más perceptible la diferencia en la variable tiempo en alcanzar dichos máximos (figura 2.7.b).



a) b)

Figura 2.7.- Fenómeno de la FDNP observada mediante la variación de los máximos de concentración de NO alcanzados, figura a), y mediante la variación de los tiempos en alcanzar dichos máximos, figura b). En ambos casos se analizan diversas dinámicas con diferentes alcances de NO.

La forma en la que este modelo recoge la autorregulación la podemos analizar en la figura 2.8.a, en la que se compara el perfil de la concentración de NO en r = 0.5 µm. para una dinámica de NO que tiene un alcance máximo de r_{max} = 1 µm. y donde la concentración inicial de NO se corresponde con una función $f(r)$ de r_0 = 0.25 µm. y ρ = 10.8440 µM. Para los parámetros anteriores se observa cómo la dinámica de NO, en la que no existe fenómeno de autorregulación, alcanza un valor máximo de concentración de NO de 1 µM. en r = 0.5 µm., en correspondencia con el comportamiento biológico observado. Por otro lado, el perfil de la concentración cuando existe fenómeno de autorregulación en base a un valor de $\gamma = 1\times10^4$ s^{-1}, no alcanza dicho valor máximo, reflejándose el hecho de que gran parte del NO generado se destruye mediante el proceso de autorregulación antes de que este alcance la distancia r = 0.5 µm.

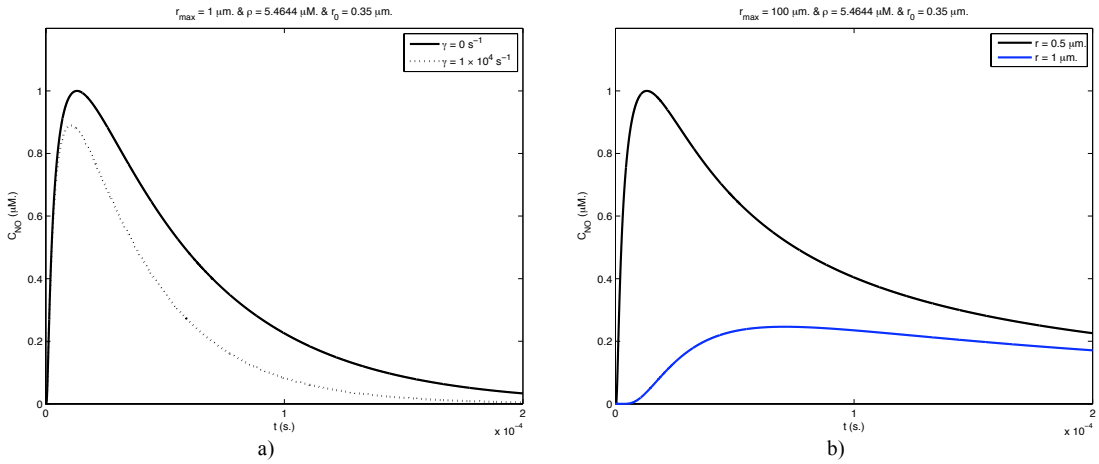


Figura 2.8.- Perfiles de la concentración de NO para diversas dinámicas parametrizadas con la misma *f(r)* pero diferentes alcances máximos del NO, a) alcance máximo r_{max} = 1 µm. y b) alcance máximo r_{max} = 100 µm.

Finalizamos esta sección de análisis de la dinámica de NO a lo largo de *r*, mediante la comparación de los perfiles de concentración de NO en r = 0.5 µm. y r = 1 µm., para una dinámica de NO que tiene un alcance máximo de r_{max} = 100 µm. y donde la concentración inicial de NO se corresponde con una función *f(r)* de r_0 = 0.25 µm. y ρ = 10.8440 µM. Se observa en este caso (figura 2.8.b) la gran implicación que tiene la variable distancia por el hecho de que alejarse tan solo una distancia de 0.5 µm. de la zona donde ha ocurrido el proceso de generación o síntesis espontánea provoca cambios significativos en la forma de dicho perfil de NO, tanto en la forma como en la magnitud máxima alcanzada y en el tiempo en que se tarda en alcanzarla.

Múltiples procesos de difusión

Obtenido el desarrollo para el caso de un sólo proceso de difusión y después de analizar su comportamiento, podemos derivar la expresión de la dinámica del NO en un entorno Ω como el mostrado en la figura 2.9 y donde existen diversos procesos de difusión.

En tal caso, coexistirá un conjunto de *N* procesos de difusión, cuyas dinámicas individuales de la concentración de NO se corresponden con $\{c_1(r, t), c_2(r, t), c_3(r, t), \ldots, c_i(r, t), \ldots, c_N(r, t)\}$. Dichos procesos de difusión se producen en sus correspondientes puntos, pertenecientes al entorno $\{p_1, p_2, p_3, \ldots, p_i, \ldots, p_N\} \subset \Omega$, y presentando en cada caso sus correspondientes atributos que definen la forma en la que se comporta la dinámica de difusión de cada uno de ellos. Por tanto, tendremos asociado para cada proceso los radios máximos de difusión $\{r^1_{max}, r^2_{max}, r^3_{max}, \ldots, r^i_{max}, \ldots, r^N_{max}\}$ más allá de los cuales el NO implicado no llega, las formas de la concentración en el instante inicial t = 0, $\{f^1(r), f^2(r),$

$f^3(r)$, ..., $f^i(r)$, ..., $f^N(r)\}$, correspondientes a los procesos de síntesis y las constantes de difusión $\{D^1, D^2, D^3, ..., D^i, ..., D^N\}$ y autorregulación $\{\gamma^1, \gamma^2, \gamma^3, ..., \gamma^i, ..., \gamma^N\}$.

En base a lo anterior, la expresión general de la dinámica de la concentración de NO en un punto genérico $p_k \in \Omega$, perteneciente al entorno se corresponde con lo siguiente:

$$c(p_k, t) = \sum_{i=1}^{N} H(p_k, t, i) \qquad 2.8$$

donde

$$H(p_k, t, i) = \begin{cases} c_i(|p_k - p_i|, t - t_0^i) & si\ (|p_k - p_i| < r_{\max}^i) \wedge (t \geq t_0^i) \\ 0 & en\ cualquier\ otro\ caso \end{cases} \qquad 2.9$$

y donde $\{t^1_0, t^2_0, t^3_0, ..., t^i_0, ..., t^N_0\}$ son los tiempos de comienzo de los procesos de difusión.

La figura 2.9 presenta un esquema donde están presentes 3 dinámicas de difusión individuales, donde el entorno Ω presenta unas dimensiones de 25 $\mu m.$ en X_Ω y 25 en Y_Ω. Los centros de las difusiones están ubicados en los puntos $\{p_1 = (5, 5), p_2 = (10, 15), p_3 = (11, 6)\}$ medidos en $\mu m.$ en relación al origen de Ω, con unos radios máximos de difusión de $\{r^1_{max} = 5\ \mu m., r^2_{max} = 10\ \mu m., r^3_{max} = 3\ \mu m.\}$. La constante de difusión establecida en este caso se corresponde con $D = 3.3\times10^3\ \mu m^2 s^{-1}$ igual en todas las dinámicas, y una constante de autorregulación γ de 0 s^{-1}, lo cual se corresponde con el caso en el que no existe autorregulación en ninguna de éstas. La función $f(r)$ en cada una de las dinámicas la hacemos corresponder con la forma presentada en la figura 2.4, con los siguientes valores para $r^1_0 = 2\ \mu m.$, $r^2_0 = 5\ \mu m.$, $r^3_0 = 1\ \mu m.$, y $\rho^1 = \rho^2 = \rho^3 = 10\ \mu M.$

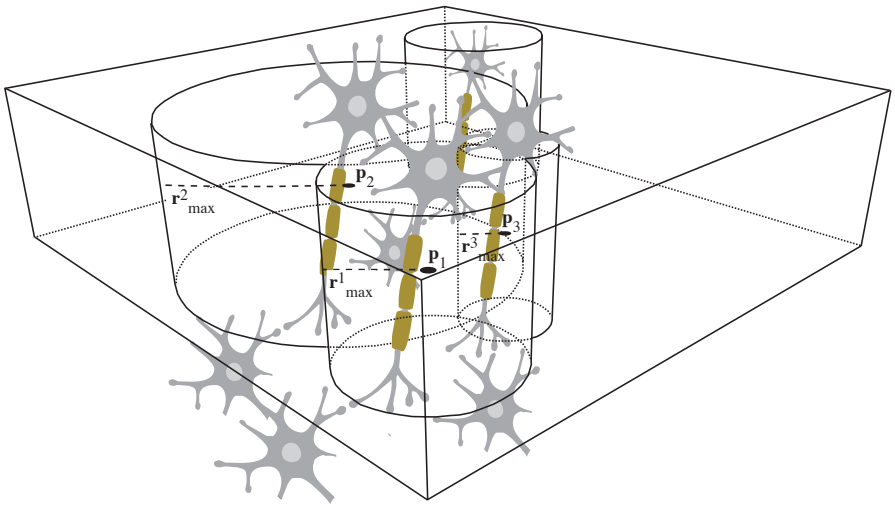


Figura 2.9.- Esquema de Ω donde se muestran tres dinámicas individuales de difusión de NO.

Una vez parametrizado el modelo, su dinámica a lo largo del tiempo en el entorno especificado se puede ver en la figura 2.10, la cual muestra el valor que tiene la concentración de NO en cuatro momentos temporales. Se observan en dicha secuencia de figuras (2.10.a, 2.10.b, 2.10.c, y 2.10.d) los diferentes comportamientos que sigue cada una de las dinámicas de NO en función de cuales son los atributos que tiene asociada (r_{max}, *f(r), D y* γ).

Por otro lado, vemos cómo la coexistencia de un conjunto de dinámicas de NO en el entorno provoca la formación de ciertas estructuras complejas en función del nivel de NO que existe en un momento determinado del tiempo, así como el desplazamiento de dicho NO desde las zonas del entorno donde son sintetizadas hasta otras zonas del entorno, siempre limitando los radios máximos de difusión que tengamos establecidos en cada dinámica.

Nos centramos ahora en el estudio de una de las facetas de comportamiento de la dinámica del NO, la faceta de la *Difusión* del NO y cómo en base a la dinámica de esta última puede estar realizando *influencia* en medio y otros procesos. Estableceremos la no existencia de Autorregulación de NO ($\gamma = 0\ s^{-1}$) y por limitaciones del modelo, no podremos analizar la faceta de *Síntesis* o *Generación* del NO, ya que en este modelo la síntesis se establece puntual y con una forma fijada por *f(r)*, en $t = 0\ s$.

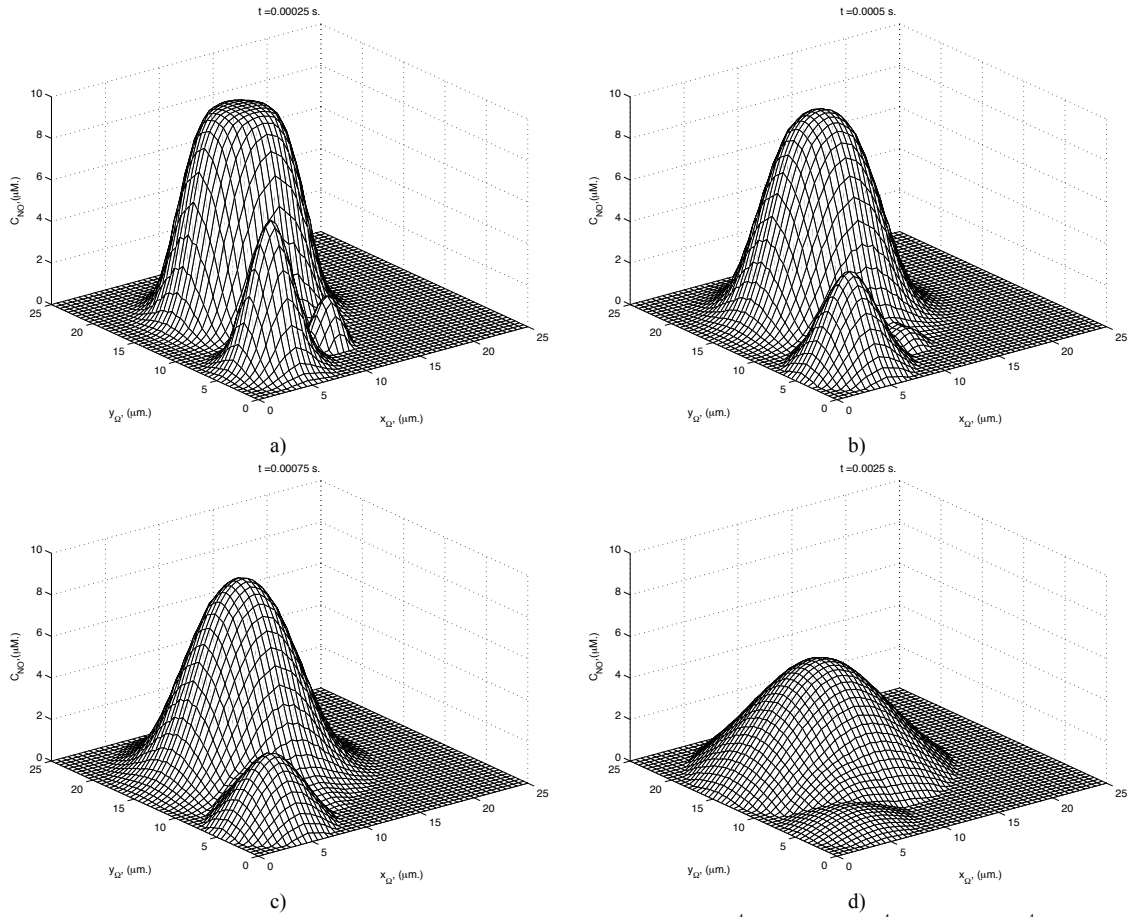


Figura 2.10.- Valor de la concentración en cuatro momentos temporales a) t = 2.5 10^{-4} s., b) t = 5.0 10^{-4} s., c) t = 7.5 10^{-4} s. y d) t = 2.5 10^{-2} s., cuando coexisten tres dinámicas de NO. Los atributos que tiene asociada cada dinámica (r_{max}, *f(r), D y γ*) están especificados en el texto.

Lo anterior lo abordamos en base al estudio de los tres siguientes conceptos:

- La DNBL[41], o Vecindad de Difusión por Nivel de NO como ya hemos adelantado, es uno de los conceptos que presenta una primera definición para este modelo, definida en base a aquella zona del medio a la que el NO alcanza y limitada por el radio máximo de difusión r_{max} que tenga asociada la dinámica.

- Por otro lado, las diferentes formas, o estructuras, complejas que ocurren cuando en las diferentes zonas del medio se encuentran moléculas de NO procedentes de diferentes dinámicas de NO.

[41] Este Modelo (Continuo de Morfología de Difusión Cilíndrica) nos permite analizar una primera versión de la Vecindad de Difusión por Nivel de NO, tal como la definimos en el texto de este apartado, la cual será redefinida cuando analicemos el Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales en el apartado siguiente.

- Finalmente la NOD[42], o Direccionabilidad del NO como ya hemos adelantado, también presenta una primera definición para este modelo, la cual está basada en el siguiente conjunto de Funciones para detectar la Dirección del NO:

$$\begin{aligned} NOD_1 &= \left|c(x,y) - c(x+\delta x, y)\right| \\ NOD_2 &= \left|c(x,y) - c(x+\delta x, y-\delta y)\right| \\ &\ldots \\ NOD_8 &= \left|c(x,y) - c(x+\delta x, y+\delta y)\right| \end{aligned} \qquad 2.10$$

asociadas a cada una de las direcciones, tal como se muestra en la figura 2.11.

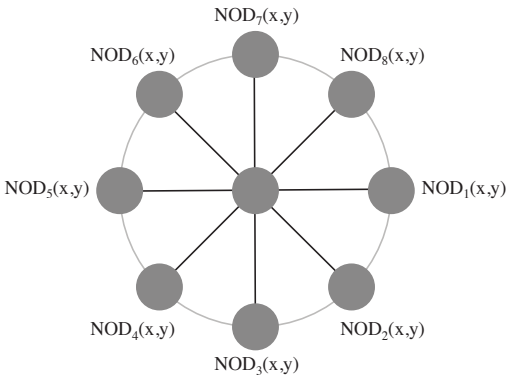
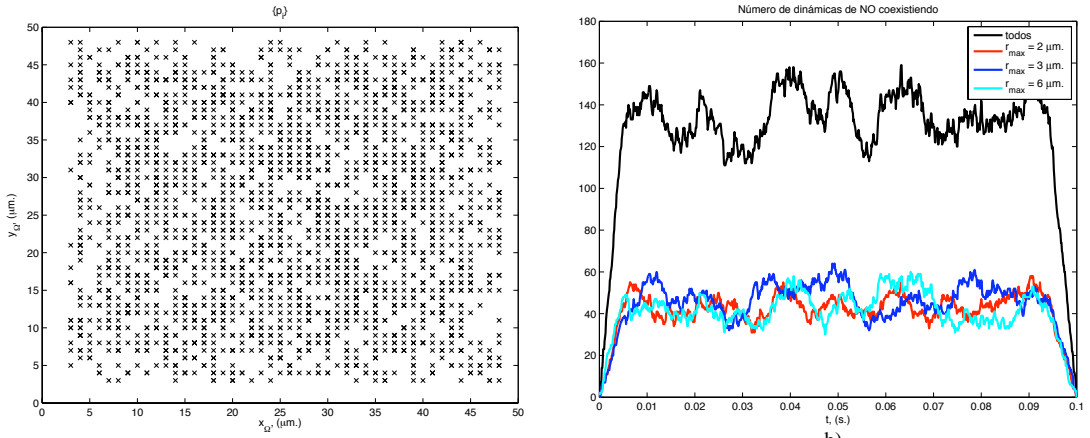


Figura 2.11.- Funciones asociadas a la NOD, en función de la dirección que tenga asignada.

Para ello, parametrizamos la simulación de una zona del entorno Ω donde coexistan en continuidad un número elevado ($n = 5000$) de dinámicas de NO en diferentes momentos temporales y con diferentes radios máximos de alcance del NO, existiendo solape entre estas dinámicas. El lugar en Ω donde se generan estas dinámicas se hace corresponder con posiciones seleccionadas aleatoriamente siguiendo una distribución normal. La figura 2.12.a nos muestra las posiciones reales donde se han generado estas dinámicas. El momento temporal de comienzo de estas dinámicas se realiza de forma distribuida en el periodo temporal que dura la simulación, que en este caso es *0.2 s*. La figura 2.12.b nos muestra la evolución temporal de la coexistencia de estas dinámicas.

[42] La NOD presenta también una primera definición en este apartado que al igual que la DNBL será redefinida en el apartado siguiente.



a) b)

Figura 2.12.- a) Distribución normal de posiciones donde son generados las 5000 dinámicas de NO durante un periodo de tiempo de 100 ms. b) Evolución temporal del número de dinámicas concurrentes en función del alcance máximo r_{max} que presenta el NO en cada una de ellas.

Los radios máximos de difusión se han seleccionado de forma aleatoria del conjunto de radios máximos $\{r^i_{max} = 2\ \mu m.,\ r^j_{max} = 3\ \mu m.$ y $r^k_{max} = 6\ \mu m.\}$. La figura 2.12.b nos compara también el número de dinámicas asociadas con cada radio máximo a lo largo del tiempo que dura la simulación. Las funciones $f(r)$ se encuentran definidas de tal forma que $r_0 = r_{max}/5$ (el 20% del radio máximo, de tal forma que la dinámica del NO tiene en todos los casos una distancia del 80% del radio máximo para que se produzca la difusión) y un valor de $\rho = 10\ \mu M.$ para todas las dinámicas. El valor de la constante de difusión D es de $3.3\times10^3\ \mu m^2 s^{-1}$ igual en todas las dinámicas, y una constante de autorregulación γ de 0 s^{-1}, lo cual se corresponde con el caso en el que no existe autorregulación.

La figura 2.13 muestra la concentración de NO que existe en diversos momentos temporales cuando coinciden dinámicas de NO de diferentes alcances máximos, así como la emergencia de las estructuras complejas por el hecho de existir múltiples DNBL coincidentes en el tiempo.

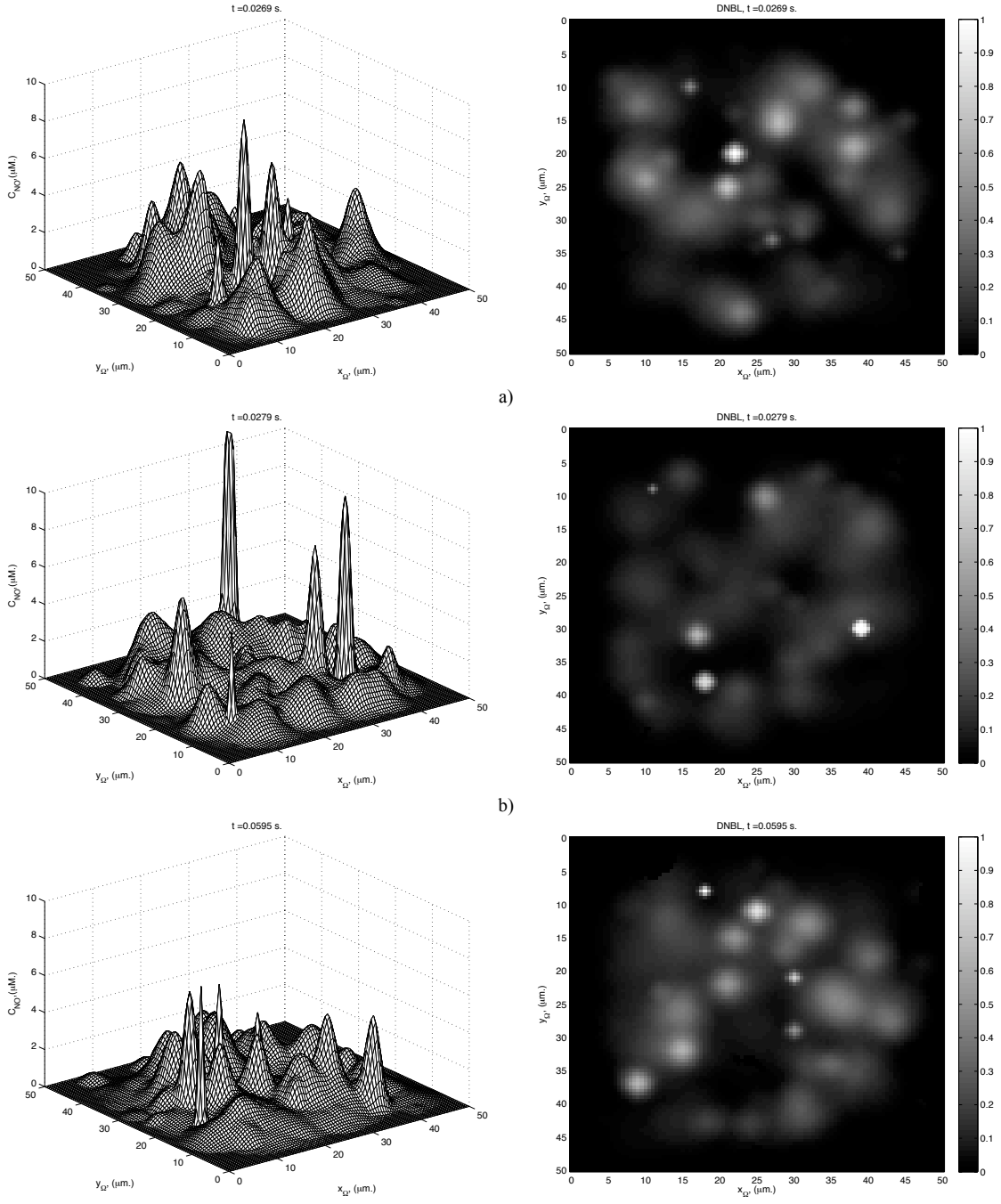


Figura 2.13.- Valor de la concentración en tres momentos temporales a) t = 0.0269 s., b) t = 0.0279 s. y c) t = 0,0595 s., cuando son generados las 5000 dinámicas de NO durante un periodo de tiempo de 100 ms. y donde estas dinámicas presentan diversos valores para el alcance máximo del NO, r_{max}. También se muestra la formación de estructuras complejas que emergen debido a la coincidencia de diversas DNBLs.

Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales

Los Sistemas Compartimentales son una subclase de los Sistemas Dinámicos Lineales. Consisten de un número finito de subsistemas, llamados compartimentos y considerados cinemáticamente homogéneos. Muchos procesos, del ámbito de la física y de la química, pueden ser estudiados matemáticamente mediante lo que se denomina Análisis Compartimental. La idea que subyacente en el Análisis Compartimental es la descomposición del proceso, o fenómeno, que queremos estudiar, en un número finito de partes llamadas compartimentos y que presentan interacción entre si.

En la figura 2.14 se muestra de forma esquemática el conjunto de variables significativas, y normalmente implicadas, en la dinámica de un i-ésimo compartimento genérico de un Sistema de Compartimentos. De esta forma tenemos identificado a q_i como la cantidad de sustancia o material asociado a dicho i-ésimo compartimento, $0 \leq E_i$ es el flujo de sustancia, o material, que entra a dicho compartimento i, pudiendo ser esta constante y/o dependiente del tiempo o de la propia cantidad de sustancia $\mathbf{q}$[43]. f_{0i} es el flujo de salida del compartimento y t_{ij} y t_{ji} son las transferencias de sustancia o material desde compartimento i al j y desde el compartimento j al i respectivamente. Con relación a éstas últimas tenemos que $0 \leq t_{hk}$ para todo valor de h y k.

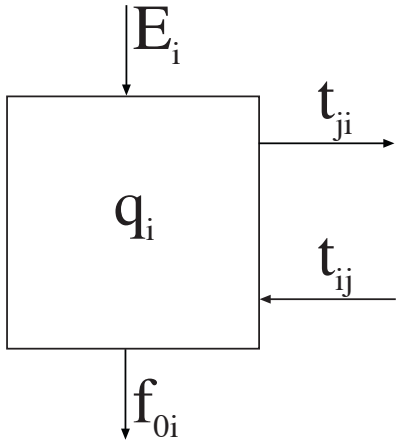


Figura 2.14.- Compartimento *i* de un Sistema Compartimental donde podemos ver el conjunto de variables significativas en su dinámica, llamadas flujos.

[43] Pudiendo estar asociada con la cantidad de sustancia de todo el Sistema y no solo a la cantidad correspondiente con el compartimento i, q_i.

La dinámica de un Sistema Compartimental definido en base a las anteriores magnitudes se puede expresar mediante la ecuación de balanceo de masas siguiente:

$$\frac{dq_i}{dt} = \sum_{j \neq i} \left(-t_{ji} + t_{ij} \right) + E_i - f_{0i}. \qquad 2.11$$

La condición general de Sistema Compartimental establece sobre la ecuación anterior, y por tanto también en su dinámica, la restricción que el total de flujo de salida, representado por la suma de f_{0i} y $\Sigma_{j \neq i} t_{ji}$, no debe ser nunca mayor que la cantidad de material o sustancia que existe inicialmente en el compartimento más el flujo de entrada, estando esto último representado mediante la suma de E_i y $\Sigma_{j \neq i} t_{ij}$.

Cuando suponemos que las transferencias de sustancia y el flujo de salida dependen de la cantidad de sustancia presente en los compartimentos: $t_{ij}=J_{ij}q_j$, $t_{ji}=J_{ji}q_i$ y $f_{0i}=J_{0i}q_i$, la expresión 2.29 se puede escribir de la siguiente forma:

$$\frac{dq_i}{dt} = -\left(J_{0i} + \sum_{j \neq i} J_{ji} \right) q_i + \sum_{j \neq i} J_{ij} q_j + E_i. \qquad 2.12$$

donde J_{hk}, para cualquier valor de h y k, son los coeficientes de transferencias y pueden estar definidos en función de $\mathbf{q}$ y presentar dependencia temporal. Cuando los coeficientes de transferencia son constantes, o funciones que sólo dependen del tiempo, el sistema se le llama lineal.

El conjunto de ecuaciones en la forma como la expresión 2.12, y asociadas a cada uno de los posibles compartimentos, conforman un Sistema Compartimental, que junto a unas determinadas condiciones iniciales $\mathbf{q}_0 = \mathbf{q}(t=0)$, definen un Modelo Compartimental, que puede ser escrito de forma matricial, tal como se muestra en la expresión 2.13, si se realiza la siguiente definición: $J_{ii} = -(J_{0i} + \Sigma_{j \neq i} J_{ji})$,

$$\frac{d\mathbf{q}}{dt} = \mathbf{J}\mathbf{q} + \mathbf{E} \qquad 2.13$$

Donde $\mathbf{J}$ es la matriz compartimental formada por los términos J_{ij}, los cuales en primera aproximación identificamos como constantes y con las siguientes propiedades:

- $0 \leq J_{ik}$, para todo i y todo k donde i ≠ k. Los elementos no diagonales son no negativos.
- $J_{ii} < 0$, para todo i. Los elementos diagonales son no positivos.
- La suma de cualquier columna, sea la k-ésima, es un número no positivo $a_{k0} < 0$.

En base a la definición anterior definimos como $\mathbf{\Lambda}$ la matriz diagonal formada por los autovalores (λ_1, λ_2, …, λ_n) de la matriz **J**. y la matriz **S** como la matriz formada por los autovectores ($\mathbf{s}_1$, $\mathbf{s}_2$, …, $\mathbf{s}_n$) de la matriz **J** en correspondencia de posición con sus autovalores y colocados en columnas.

La solución del sistema homogéneo[44], que corresponde cuando aplicamos **E** = **0**, en el sistema de la expresión 2.13, es la siguiente:

$$\mathbf{q}(t) = \mathbf{S}e^{-\Lambda t}\mathbf{S}^{-1}\mathbf{q}_0, \qquad 2.14$$

donde, como ya hemos adelantado, **S** se corresponde con la matriz de los autovectores de la matriz **J** dispuestos en forma de columnas y colocados en orden a los autovalores de la matriz $\mathbf{\Lambda}$, y $\mathbf{q}_0$, se corresponde con las condiciones iniciales del sistema.

La anterior expresión nos permite llegar de forma directa a la solución general del sistema cuando $\mathbf{E}(t) \neq \mathbf{0}$, la cual está recogida en la expresión 2.15.

$$\mathbf{q}(t) = \mathbf{S}e^{-\Lambda t}\mathbf{S}^{-1}\mathbf{q}_0 + \mathbf{S}e^{-\Lambda t}\int_0^t e^{-\Lambda s}\mathbf{S}^{-1}\mathbf{E}(s)ds. \qquad 2.15$$

Un caso especial de la solución anterior la tenemos cuando la matriz **J** tiene forma tridiagonal, donde los elementos de la diagonal principal son todos iguales a un valor $J_{i,i} = a, \forall\ i = 1..n$, y todos los elementos de la diagonal superior, e inferior, son todos iguales a otro valor $J_{k+1,k} = J_{k,k+1} = b\ \forall\ k = 1..(n-1)$, ya que en este caso los autovalores de **J** admiten el siguiente cálculo directo[45]:

[44] Ver **ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos** apartado *Solución general de un Sistema de Ecuaciones Diferenciales de primer orden y Propiedades de la matriz* e^A.

[45] Ver **ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos** apartado *Autovalores y Autovectores de matrices tridiagonales*. Por otro lado, se menciona este cálculo especial de autovalores y autovectores ya que nos permitirá obtener un esquema de cálculo directo para un modelo asociado a una dinámica del NO de características homogéneas e isotrópicas.

$$\lambda_k = a + 2b\cos\left(\frac{\pi k}{n+1}\right), \qquad 2.16$$

donde k = 1..n, así como los autovectores:

$$s_{i,k} = sen\left(ik\frac{\pi}{n+1}\right) \qquad 2.17$$

donde $i = 1..n$ y $k = 1..n$.

Después de esta breve presentación/análisis de los Sistemas de Compartimentos[46], así como de su solución general, nos centramos en los fenómenos de transportes, lo cual conduce directamente a la obtención de la ecuación general del Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales y para cuya resolución utilizaremos la teoría anterior.

Ya hemos comentado que los fenómenos de transporte se producen cuando cierta sustancia se desplaza desde un lugar a otro, en base a propiedades que hemos caracterizado, desde el punto de vista macroscópico, dependientes de su propio gradiente. En este desplazamiento la sustancia invade y afecta zonas desde la perspectiva estructural y funcional. Este comportamiento parece no depender de ningún tipo de teoría molecular y puede ser estudiado desde el punto de vista fenomenológico.

Tomando en consideración el hecho de que estamos interesados en recoger ciertas facetas de comportamiento[47] en la dinámica del NO, y que dentro de dicha dinámica nos interesa el comportamiento de este en cada una de sus procesos: síntesis o generación, difusión, autorregulación y recombinación, con independencia del tipo de entorno en el que se estén produciendo estas dinámicas. Reducimos el espacio, o entorno, a elementos discretos que se corresponderán en nuestro modelo con los compartimentos.

[46] Para un análisis en profundidad de los Sistemas de Compartimentos existen diferentes trabajos y/o fuentes (Godfrey K., 1983), (Jazquez J.A., 1985), (Jazquez J.A., Simon C.P., 1985) y (Haddad W.M. et al., 2010), aquí nos hemos limitado a realizar un pequeña presentación de aquellos que nos será de utilidad en el análisis de la dinámica del NO utilizando estos sistemas.

[47] Estas Facetas de Comportamiento se corresponden con el cómo de la dinámica del NO independientemente del proceso (*Generación* o *Síntesis*, *Difusión* y *Autorregulación* y *Recombinación*) en el que nos encontremos. Por ejemplo, cuando estamos en el proceso de Generación o Síntesis la dinámica del NO presnetará diferentes facetas comportamental si dicha síntesis se corresponde con una generación punctual, en escalón y trapezoidad del NO.

De manera ilustrativa, consideremos un conjunto de elementos de volumen o compartimentos, en un entorno monodimensional, tal como se pueden ver en la figura 2.15, a los cuales se encuentran asociadas las concentraciones individuales C_i de NO. En cualquiera de estos compartimentos *i* puede ocurrir cualquiera de los procesos que ya hemos identificado en la dinámica del NO (síntesis o generación, difusión, autorregulación y recombinación). El cómo el proceso de síntesis o generación tiene implicación en la dinámica del NO, queda definido en la función F_i, la cual nos define la cantidad de NO que se crea en dicho proceso de síntesis. Por tanto, tendremos que cuando $F_i > 0$, existe proceso de síntesis de NO en el compartimento *i* y se está generando NO nuevo. El perfil en función del tiempo de F_i nos define la forma que tiene dicho proceso de síntesis o generación de NO. Por otro lado, cuando $F_i = 0$ tenemos que en dicho compartimento no existe proceso de síntesis.

El proceso de difusión se basa en los fenómenos de transporte, y estos últimos nos establecen que la sustancia se debe mover de los compartimentos de más concentración a los de menos concentración. Esto nos lleva a considerar que la rapidez del flujo del NO entre dos compartimentos es proporcional a la diferencia de concentraciones de NO entre los dos compartimentos. Por último la variación de la concentración de NO en un compartimento está influenciada por la autorregulación de la sustancia.

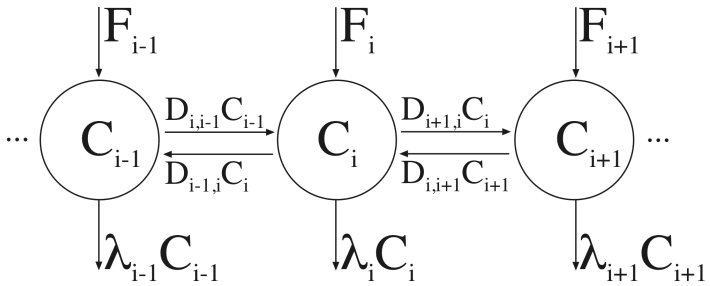


Figura 2.15.- Entorno monodimensional formado por un conjunto de compartimentos.

Desde un punto de vista matemático/formal lo anterior lo podemos expresar de la siguiente forma (expresión 2.18), la cual se corresponde con la ecuación de balanceo de masas de nuestro Modelo de Compartimentos.

$$\frac{dC_i}{dt} = D_{i,i-1}(C_{i-1} - C_i) + D_{i,i+1}(C_{i+1} - C_i) - \lambda_i C_i + F_i \qquad 2.18$$

Donde $D_{i,i-1}$ y $D_{i,i+1}$ son los coeficientes de difusión entre los compartimentos *i* y *i-1* y entre *i* y *i+1* respectivamente. λ_i es el coeficiente de autorregulación de NO, considerando que dicha autorregulación es proporcional a la concentración[48].

El comportamiento global del sistema, y por tanto, el modelo de difusión de NO en un entorno monodimensional compuesto por un conjunto de compartimentos dispuestos en forma lineal, estará dado por un sistema de N ecuaciones interrelacionadas entre si, donde deben considerarse las condiciones de contornos. De las cuales tenemos las dos siguientes posibilidades:

i. Condiciones de contornos no cíclicos. La variación de la concentración en los compartimentos límites ($i = 1$ y $i = N$) sólo dependen de las dinámicas de NO que se producen en ellos y en los compartimentos adyacentes según la la disposición lineal de compartimentos (compartimento $i = 2$ y compartimento $i = N-1$).
ii. Condiciones de contornos cíclicos. En este caso, los compartimentos ubicados en los límites ($i = 1$ y $i = N$) se encuentran conectados entre si, siendo los compartimentos vecinos del compartimento $i = 1$ los compartimentos $i = 2$ y $i = N$, y del compartimento $i = N$ los campartimentos $i = N-1$ y $i = 1$.

De esta forma, el modelo es definido por un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden.

$$\frac{d\mathbf{C}}{dt} = \mathbf{HC} + \mathbf{F}. \qquad 2.19$$

Donde $\mathbf{C} = (C_1, C_2, ..., C_N)^T$, $\mathbf{F} = (F_1, F_2, ..., F_N)^T$, y para el caso de las condiciones de contorno cíclicos tenemos la siguiente expresión para **H** (matriz tridiagonal).

$$\mathbf{H} = \begin{pmatrix} -(D_{1,N} + D_{1,2} + \lambda_1) & D_{1,2} & \cdots \\ D_{2,1} & -(D_{2,1} + D_{2,3} + \lambda_2) & \cdots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}. \qquad 2.20$$

[48] Tal como se especifica en el texto el proceso de autorregulación está recogido en el modelo mediante la hipótesis que nos dice que la autorregulación que se produce en un compartimento es proporcional a la cantidad de sustancia que existe en ese momento en el compartimento. Otras hipótesis, por ejemplo proporcional a la forma en la que varía la concentración del NO en dicho compartimento o proporcional al proceso de *Generación* o *Síntesis* que se encuentre activo en ese momento, podrían ser tenidas en consideración, aunque complicando los procedimiento de cálculo/resolución del modelo.

La cual en entornos con características totalmente isotrópicas y homogéneas $D_{i,j} = D_{j,i}$, $\forall i,j$ y $\lambda_i = \lambda_j$, $\forall i,j$, admite solución directa en base a las expresiones 2.15, 2.16 y 2.17.

El modelo que hemos presentado para un entorno unidimensional compuesto por N compartimentos es extensible de manera general para entornos bidimensionales y tridimensionales.

Otro aspecto a tener en consideración a la dinámica de la Difusión, en relación a la forma que tiene este modelo de tratar la dimensionalidad, es que puede ser analizado como resultado de un proceso de semidiscretización de la dimensión espacial de la ecuación de Difusión básica.

Tomando como punto de partida la Ecuación General de la Difusión para una sola dimensión y ampliándola en relación a considerar los diferentes procesos identificados en la dinámica del NO: proceso de síntesis del propio NO y autorregulación de NO y recombinación del NO con otras sustancias, podemos obtener la siguiente expresión:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \lambda C + F \qquad 2.21$$

Donde por un lado tenemos el término $\lambda C(x,t)$ asociado con el proceso de autorregulación del NO y recombinación del NO con otras sustancias, el cual contribuye de forma negativa a la variación de la concentración a lo largo del tiempo, y por otro lado, tenemos $F(x,t)$ como la función que define el proceso de síntesis global que puede ocurrir en el medio.

Utilizamos esta última expresión de la dinámica del NO en una dimensión para realizar una semidiscretrización en la dimensión espacial, suponiendo un salto espacial de Δx, que nos da como resultado la ecuación básica de nuestro modelo (expresión 2.20), en relación a la dinámica de la concentración en cada uno de los compartimentos y donde se debe tener en consideración el factor de semidiscretización $1/(\Delta x)^2$ que multiplicará de forma general a la matriz **H**.

Tal como ya hemos adelantado, el modelo que hemos obtenido nos permite ampliar el ámbito de análisis de la dinámica del NO mediante la consideración de las diferentes facetas que puedan existir en el proceso de Generación o Síntesis (puntual, escalón,

trapezoidal, etc.) así como dotándonos con la capacidad de trabajar con unas características del entorno (relativas a la no-isotropía y no-homogeneidad) más ajustadas a lo que puede ser entorno real de cerebro por el cual el NO se difunde.

Análisis del Modelo

Al igual que para el modelo anterior[49], comenzamos el análisis de este modelo mediante el establecimiento de la forma que debe tener la función F_i para que el comportamiento de la dinámica del NO esté en los valores medidos experimentalmente por Tadeusz Malinski y colaboradores (Tadeusz Malinski et al., 1993). Tal como ya hemos mencionado, la anterior experiencia plantea unos resultados para el valor máximo inducido de la concentración del NO de 1 µM. en la membrana de una célula endotelial de 1 µm. de diámetro.

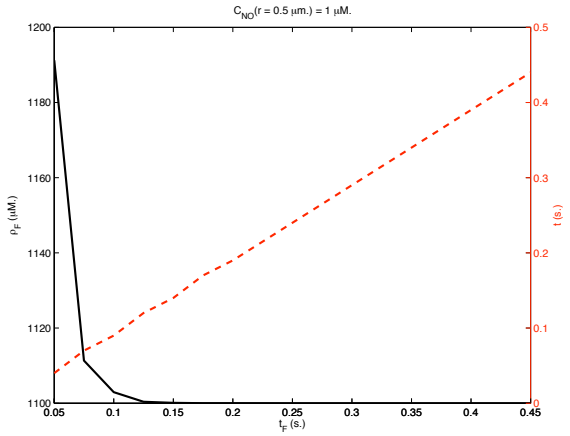


Figura 2.16.- Comportamiento del modelo de difusión basado en sistemas multicompartimentales para diferentes formas del proceso de generación/síntesis.

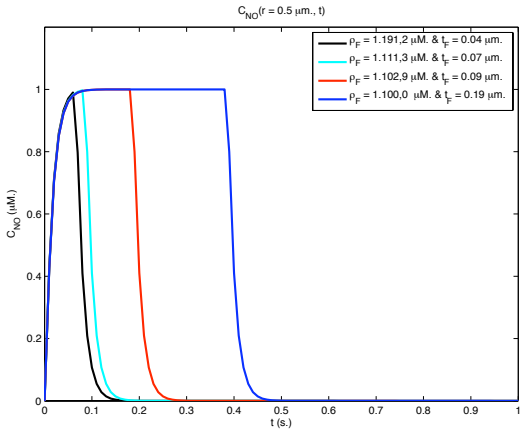


Figura 2.17.- Diferentes perfiles de la concentración del NO en r = 0.5 µm. del proceso de generación/síntesis en función de los parámetros ρ_F y t_F.

Supongamos un medio de difusión de 21 compartimentos dispuestos linealmente en la forma en la que se muestra en la figura 2.15. Hacemos corresponder cada compartimento con un espacio de 0.1 µm. Suponemos una difusión del NO simétrica en toda la esfera que circunscribe la célula endotelial[50], por tanto nos centramos en analizar el comportamiento de la concentración del NO en un entorno lineal que atraviesa diametralmente dicha esfera.

[49] Modelo Continuo de Difusión basado en Funciones de Bessel.

[50] En este análisis hemos considerado que la célula endotelial se encuentra circunscrita a una esfera, pero otro tipo de configuración, más cercana a la realidad anatómica de la célula endotelial, puede ser considerada. Pudiéndose trabajar con un entorno de modelado formado por un conjunto de compartimentos que se circunscriben a la forma real de dicha célula endotelial.

Suponemos la célula endotelial en el centro del entorno y nos interesa conocer que forma debe tener el proceso de generación/síntesis para que el valor alcanzado por la concentración del NO en r = 0.5 µm. (compartimentos 6 y 16 de la disposición lineal de 21 compartimentos) sea de 1 µM. El proceso de generación se realiza en el compartimento número 11.

En la figura 2.16 se muestra la relación (gráfica del color negro) que debe existir entre ρ_F (fuerza del proceso de generación/síntesis) y t_F (tiempo que dura el proceso de generación/síntesis) para que la concentración medida a una distancia de 0.5 µm. alcance un valor máximo de 1 µM. (Tadeusz Malinski et al., 1993). Este valor máximo es alcanzado en unos valores de tiempo muy cercanos a la duración del proceso de generación/síntesis (gráfica de color rojo). En dicha figura observamos que existe un crecimiento exponencial en la fuerza de dicho proceso de generación/síntesis a medida que hacemos la duración de dicho proceso de generación/síntesis más pequeño.

Por otro lado, vemos también en la figura 2.16 que los tiempos necesarios para que las dinámicas de los compartimentos 6 y 16 alcancen el valor establecido de 1 µM. tiene un carácter lineal con relación a la duración de dichos procesos de generación/síntesis.

La figura 2.17 nos muestra los perfiles de la concentración del NO en la posición r = 0.5 µm. para diferentes valores de ρ_F y t_F.

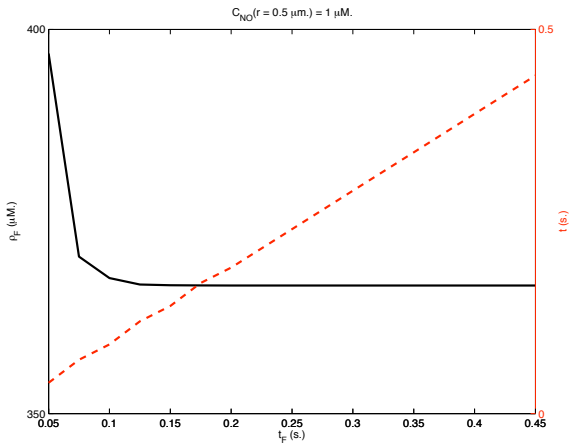


Figura 2.18.- Comportamiento del modelo de difusión basado en sistemas multicompartimentales para diferentes formas del proceso de generación/síntesis cuando dicho proceso se realiza en los 3 compartimentos centrales $C_{[10]}$, $C_{[11]}$ y $C_{[12]}$.

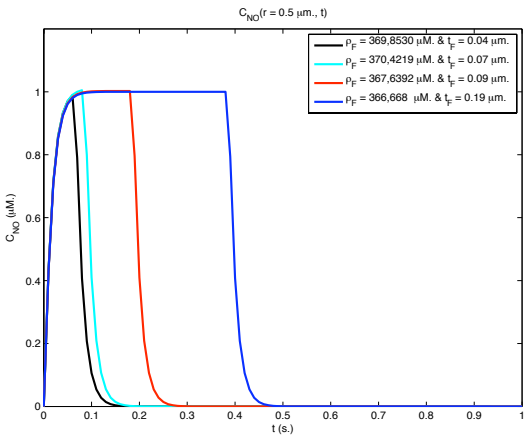


Figura 2.19.- Diferentes perfiles de la concentración del NO en r = 0.5 µm. del proceso de generación/síntesis que abarca los compartimentos $C_{[10]}$, $C_{[11]}$ y $C_{[12]}$ y en función de los parámetros ρ_F y t_F.

En ella podemos ver como el alcanzar el valor de 1 μM. se hace independiente de la duración del proceso de generación/difusión. Esto último también se puede ver en la figura 2.16 ya que en ella vemos como la relación entre ρ_F y t_F converge a una valor de ρ_F = 1.1e3 μM. independiente del valor que tenga la duración del proceso t_F.

Nos centramos ahora en ver la influencia que puede suponer la coexistencia de diversos procesos de generación/síntesis de NO en el centro de la célula endotelial, al igual que en el caso anterior suponemos la célula endotelial en el centro del entorno y nos interesa conocer que forma deben tener los procesos de generación/síntesis, los cuales actúan de forma simétrica, para que el valor alcanzado por la concentración del NO en r = 0.5 μm. (compartimentos 6 y 16 de la disposición lineal de 21 compartimentos) sea de 1 μM. El proceso de generación se realiza en los compartimentos número 10, 11 y 12.

En la figura 2.18 se muestra la relación (gráfica del color negro) que debe existir entre ρ_F (fuerza del proceso de generación/síntesis) y t_F (tiempo que dura el proceso de generación/síntesis) para que la concentración medida a una distancia de 0.5 μm. alcance un valor máximo de 1 μM. (Tadeusz Malinski et al., 1993). Este valor máximo es alcanzado en unos valores de tiempo muy cercanos a la duración del proceso de generación/síntesis (gráfica de color rojo). En dicha figura observamos que también existe un crecimiento exponencial en la fuerza de dicho proceso de generación/síntesis, a medida que hacemos la duración de dicho proceso de generación/síntesis más pequeño. La forma de la gráfica obtenida en este caso es similar a la obtenida anteriormente (figura 2.16) con la única diferencia de que en este caso los valores obtenidos para el parámetro ρ_F es prácticamente un tercio de los obtenidos anteriormente. En esta experiencia, al igual que la anterior se ha supuesto la no existencia de autorregulación y por lo tanto la relación de las fuentes coexistente en el medio, y en el tiempo, es aditiva.

Vemos también en la figura 2.18 que los tiempos necesarios para que las dinámicas de los compartimentos 6 y 16 alcancen el valor establecido de 1 μM. tiene un carácter lineal con relación a la duración de dichos procesos de generación/síntesis.

La figura 2.19 nos muestra los perfiles de la concentración del NO en la posición r = 0.5 μm. para diferentes valores de ρ_F y t_F. En ella podemos ver como el alcanzar el valor de 1 μM. se hace independiente de la duración del proceso de generación/difusión.

Múltiples Proceso de Difusión

Realizamos un segundo análisis del modelo estudiando la dinámica de difusión que presenta el NO en la formación de vecindades difusas y la emergencia de estructuras complejas, en un medio tridimensional homogenéo, isotrópico y no isotrópico. Los datos utilizados para este análisis se basan en resultados de experimentos biológicos. El valor del coeficiente de difusión, en medio isotrópico, es de $D = 3.3\times10^3$ μm^2 s^{-1} (Wood J., Garthwaite J., 1994). Las diferentes facetas de generación de NO usadas, puntual, escalón y trapezoidal, han sido deducidas de los estudios realizados por Aleh Balbatun y colaboradores en las células endoteliales de ratas y conejos (Balbatun A. et al., 2003). Cantidad de NO en t = 0 s será 0.24 nmoles cm^{-3} , tiempo desde la inducción del proceso de generación de NO hasta la detección de difusión fue 400 ± 20 ms, el ratio de crecimiento ha sido 1.2 ± 0.05 nmol cm^{-3} s^{-1} , el pico máximo de concentración alcanzó el valor de 4.30 ± 0.15 nmol cm^{-3} en un tiempo de 600 ± 20 ms y un tiempo de vida media del NO que varía entre 0,5s y 5s. El medio constituye un volumen de 110x110x110 μm^3, con una disposición de 11×11×11 compartimentos (ver figura 2.20) donde $\Delta_x = \Delta_y = \Delta_z =$ 110 μm y δ_i = 10 μm. En esta figura podemos ver remarcado en gris los diferentes planos intermedios y línea de compartimentos, donde se visualizará la dinámica de la concentración de NO.

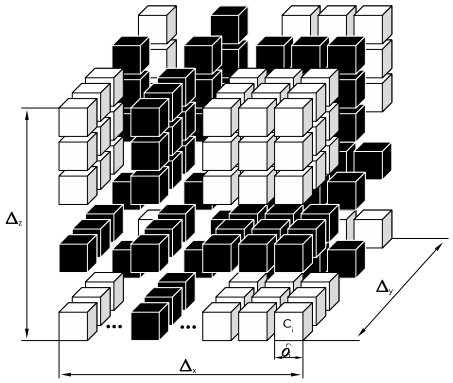


Figura 2.20.- Entorno de 11x11x11 compartimentos donde se analizará el modelo propuesto.

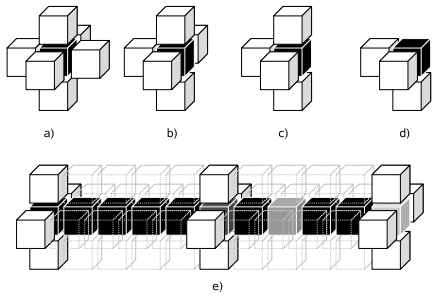
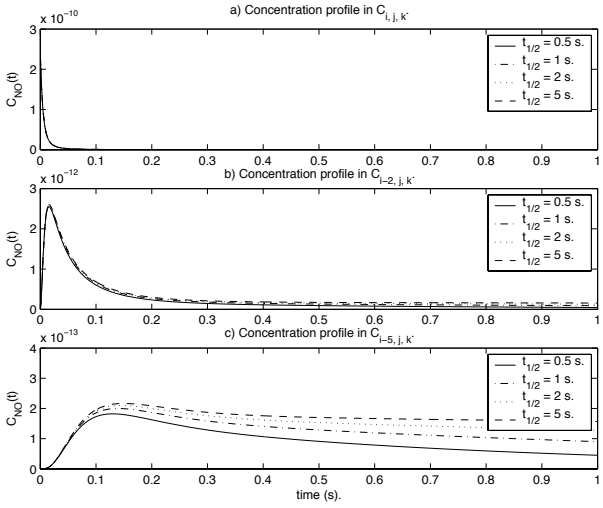


Figura 2.21.- Detalle de la geometría de difusión que establece los compartimentos adyacentes para el compartimento $C_{i,j,k}$ cuando éste se encuentra situado en el interior del volumen (a) y cuando forma parte de una cara (b) una arista (c) o una esquina de dicho volumen. (d) Compartimentos en los que se estudian los perfiles de la concentración de NO para diferentes morfologías de generación.

En el análisis del modelo, los procesos de generación de NO tienen lugar en el

compartimento central de dicho entorno. Trabajaremos con una geometría de difusión según la cual cada compartimento se encuentra relacionado con sus seis vecinos más próximos, salvo los situados en las caras, aristas y esquinas del volumen que lo estarán con cinco, cuatro y tres compartimentos respectivamente, (ver figura 2.21).

En la primera parte del estudio se analizará el comportamiento del modelo de difusión del NO frente a diferentes dinámicas de generación del NO y distintos valores de vida media del NO, en un medio homogéneo e isotrópico.



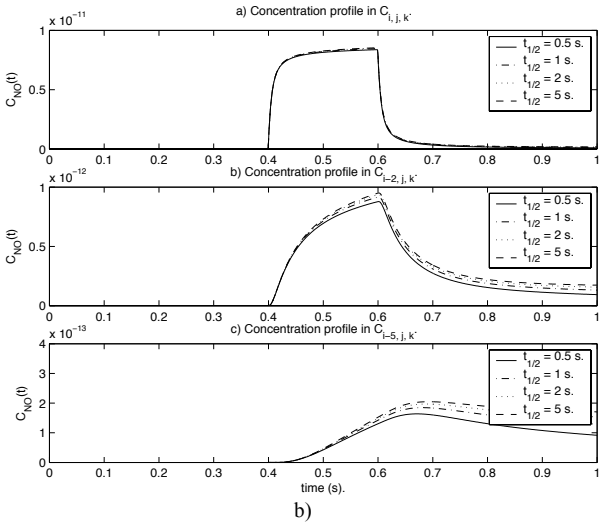
a)

Figura 2.22.- Perfiles de la concentración en los compartimentos $C_{i,j,k}$, $C_{i+2,j,k}$ y $C_{i+5,j,k}$. Cuando la generación en puntual y se realiza en el compartimento $C_{i,j,k}$.

La morfología de generación instantánea de NO, es recogida en el sistema mediante una condición inicial en la que establecemos el valor de la concentración de NO para t = 0 segundos en el compartimento $C_{i,j,k}$. Esta no es biológicamente plausible, aun siendo la más usadas en los estudios de la difusión del NO. Dinámicas de generación más cercanas a la realidad biológica, han sido definidas usando los datos experimentales citados en párrafos anteriores (Balbatun A. et al., 2003). Como ya hemos establecido, esta dinámica viene dada por la función F_i (ver expresión 2.36), las cuales, en base a dichos datos, han sido definidas como una función escalón y trapezoidal.

La dinámica de difusión del NO cuando tiene lugar un proceso de generación con morfología puntual es la mostrada en la figura 2.22. En ella se observa el perfil de la concentración de NO en el compartimento de la generación $C_{i,j,k}$ (figura 2.22.a) así como en los compartimentos $C_{i+2,j,k}$ (figura 2.22.b) y $C_{i+5,j,k}$ (figura 2.22.c). Estos compartimentos

se encuentran indicados en la figura 2.&[4] sombreados, disminuyendo la fuerza de la sombra con la distancia al compartimento donde se produce la generación.



b)

Figura 2.23.- Perfiles de la concentración en los compartimentos $C_{i,j,k}$, $C_{i+2,j,k}$ y $C_{i+5,j,k}$. Cuando la generación es en forma de escalón y tiene lugar en el compartimento $C_{i,j,k}$.

La dinámica de la concentración para los compartimentos $C_{i-2,j,k}$ y $C_{i-5,j,k}$ comienzan en cero y paulatinamente aumentan para alcanzar sus correspondientes máximos en tiempos diferentes, pero de forma casi instantánea en compartimentos cercanos al de la generación, (ver figuras 2.22.b y 2.22.c). Se observa como la influencia del proceso de autorregulación se hace significativo con la distancia, haciéndose algo notable, en el caso en estudio, en compartimentos donde la cantidad de NO que difunde es despreciable.

La figura 2.23 nos muestra la dinámica del proceso de difusión de NO cuando la generación se corresponde con un escalón iniciado en t = 0.4 s y de duración 0,2 s. En la figura 2.23.a podemos ver el perfil de la concentración de NO en el compartimento donde se produce la generación, con la geometría de difusión establecida, la concentración asciende para converger asintóticamente al valor de $C_{i,j,k} = (F_i+6DC_{V(i,j,k)})/(l+6D)$, donde $C_{V(i,j,k)}$ se corresponde con la concentración en los compartimento vecinos, D con el coeficiente de difusión y F_i con la función de generación de NO en dicho compartimento. La dinámica de la concentración para los compartimentos $C_{i-2,j,k}$ y $C_{i-5,j,k}$ presentan curvas similares pero de carácter bastante más suaves donde alcanzan sus correspondientes máximos de la concentración en tiempos diferentes (ver figuras 2.23.b y 2.23.c), presentándose un valor casi despreciable en el compartimento $C_{i-5,j,k}$.

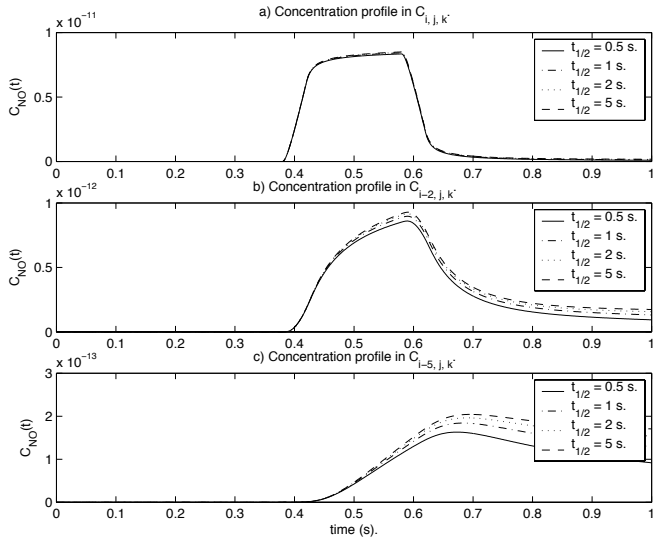


Figura 2.24.- Perfiles de concentración en los compartimentos $C_{i,j,k}$, $C_{i+2,j,k}$ y $C_{i+5,j,k}$, cuando la proceso de generación/síntesis en el compartimento $C_{i,j,k}$ tiene forma trapezoidal

De igual forma puede observarse que la influencia de la autorregulación aumenta cuando nos alejamos del compartimento $C_{i,j,k}$, esta influencia, tal como veremos para la generación trapezoidal 2.24, presenta más implicación en los máximos alcanzados que en los tiempos tardados en alcanzar dichos máximos.

El caso más ajustado a la realidad biológica, será aquel donde el ratio de variación de la concentración de la sustancia durante el proceso de generación aumenta gradualmente durante un intervalo de tiempo arbitrario, para permanecer constante durante un intervalo de tiempo considerable y pasar luego a un descenso constante hasta alcanzar su valor nulo. Dicho proceso de generación presenta cierto parecido al definido por el escalón, pero en él los cambios no presentan brusquedades. La figura 2.24 muestran los perfiles de concentración para los compartimentos números $C_{i,j,k}$, $C_{i-2,j,k}$ y $C_{i-5,j,k}$. El comportamiento de dichos perfiles, aunque similar al obtenido por la generación del tipo escalón, presenta un comportamiento suavizado en aquellos puntos donde la dinámica presentaba mayor cambio y los máximos son alcanzados antes en el tiempo. Esto puede ser por la aparición generación de NO más graduada en el tiempo que la presentada por la morfología en escalón.

La figura 2.25 y la 2.26 muestran los picos maximos de concentración de NO alcanzados en función a la distancia al único compartimento, $C_{i,j,k,}$ que genera NO en el medio y el tiempo que se tarda en alcanzar dichos máximos, respectivamente, para diferentes valores de la constante de autoregulación, correspondiéndose a un $t_{1/2}$ = 0.5, 1, 2 y 5 s. La

morfología de generación de NO es la trapezoidal.

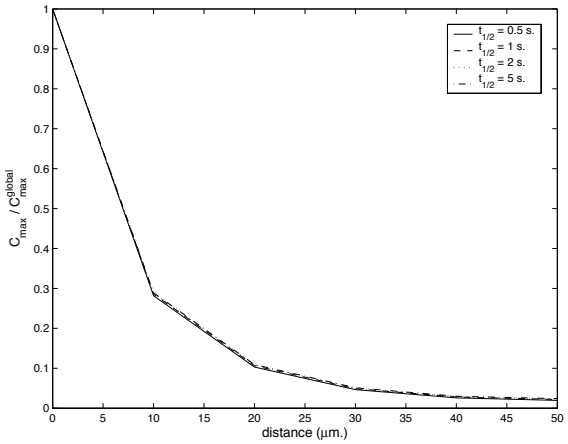


Figura 2.25.- C_{max} / C_{max}^{global}, como función de la distancia para una generación de un único compartimento.

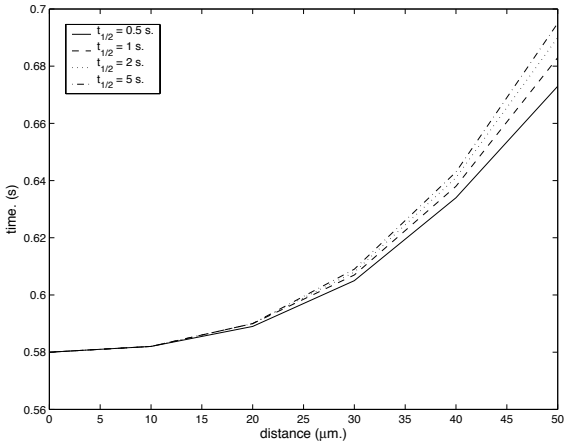


Figura 2.26.- Tiempo de alcance de la concentración máxima C_{max} como función de la distancia para una generación de un único compartimento.

En la figura 2.25 se observa como a los 30 μm el pico máximo de concentración no supera el 5 % de la máxima concentración de NO generada. Asimismo podemos ver la poca influencia que presenta la autorregulación del NO cuando el proceso de generación es realizado en un único compartimento y la cantidad de NO generado es baja, como ya se ha mostrado en los perfiles de las concentraciones (ver figuras 2.22, 2.23 y 2.24). La figura 2.26 nos muestra el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración de NO máxima en cada distancia. En ella podemos ver como para la distancia de 10 μm. no existe retraso alguno en alcanzar este valor máximo con relación al propio proceso de generación y como, a medida que aumentamos la distancia con el compartimento generador, la autorregulación toma mayor papel, provocando un retraso en el alcance de dicho valor máximo.

El comportamiento del modelo reflejado en las figuras 2.25 y 2.26 permite ver la posibilidad de obtener DNB no simétricas y no locales, pudiéndose definir la DNB en función de la concentración de NO difundido que se considere relevante y/o del tiempo que tarde en alcanzarse un máximo de concentración definido. En el caso en estudio, si la concentración de NO significativa es sólo la que está por encima del 5% de la generada, la DNB estará formada solo por los dos compartimentos más cercanos al generador en cada dirección del espacio.

Otro análisis del modelo nos permite presentar una secuencia de resultados tomados del plano x = i, cuando un proceso de generación con morfología trapezoidal, ocurre en el

compartimento central de dicho plano en un entorno homogéneo e isotrópico (ver figuras 2.27.a, 2.27.b y 2.27.c) y en uno no isotrópico (ver figuras 2.27.d, 2.27.e y 2.27.f) de 21x21x21 compartimentos.

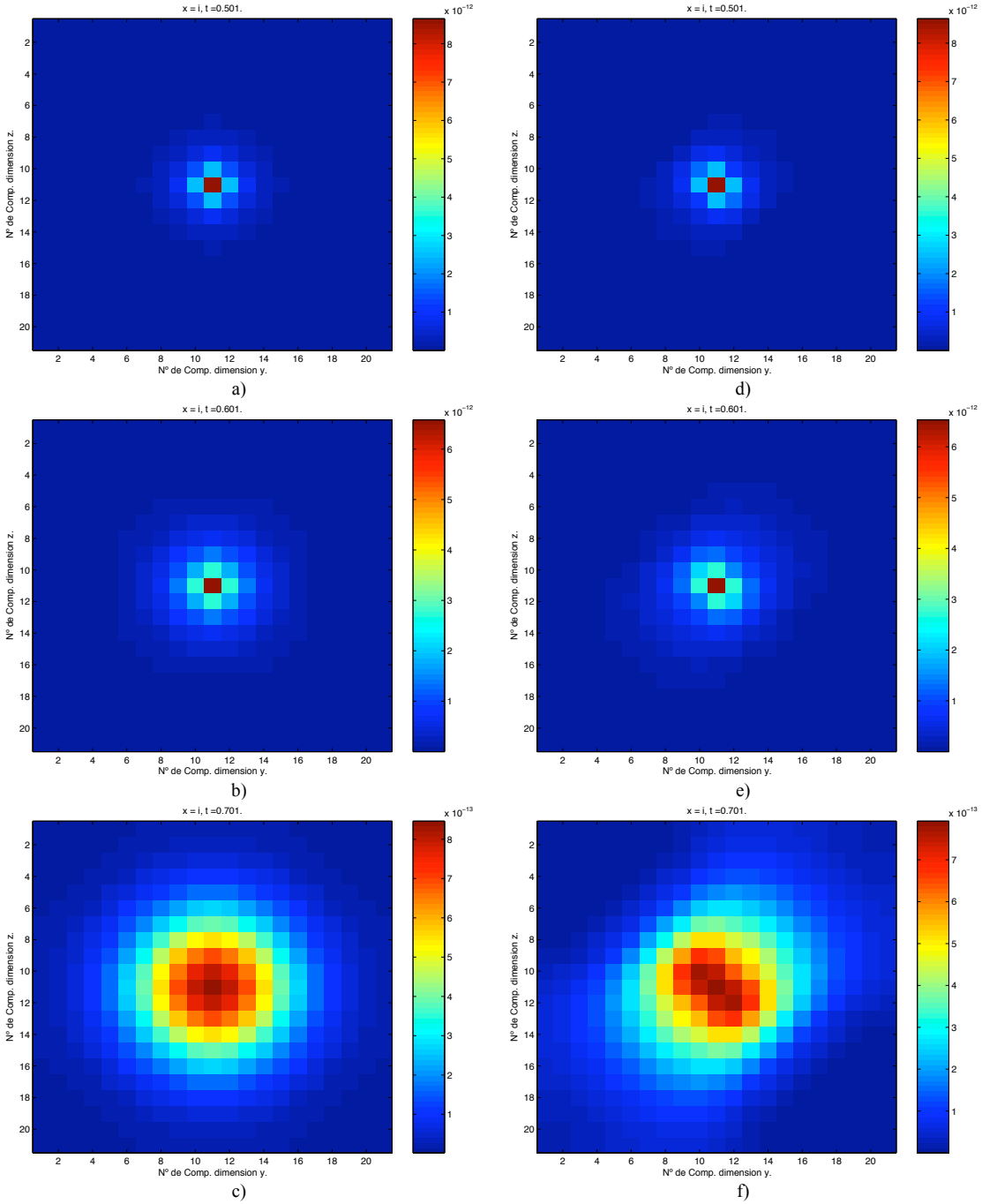


Figura 2.27.- Secuencias de instantáneas tomadas del plano x=i cuando estamos en un medio isotrópico (a,b y c) y en un medio no isotrópico (d,e y f) de un proceso de generación de NO simple y la formación de DNB. Estas instantáneas son mostradas en falso color.

La no isotropía se ha establecido por cuadrantes, siendo iguales los coeficientes de difusión de los cuadrantes uno y tres y estos a su vez diferentes a los de los cuadrantes dos y cuatro.

Las instatáneas han sido tomadas a intervalos de tiempo idénticos (t = 0.501 s, t = 0.601 s, t = 0.701 s). En las figuras 2.27.a, 2.27.b y 2.27.c se puede percibir la simetría total que existe en la vecindad de difusión que dicho proceso está generando, así como su alcance, mientras que en las 2.27.d, 2.27.e y 2.27.f se observa la no simetría y la mayor complejidad de la DNB formada y el alcance del proceso de difusión del NO generado.

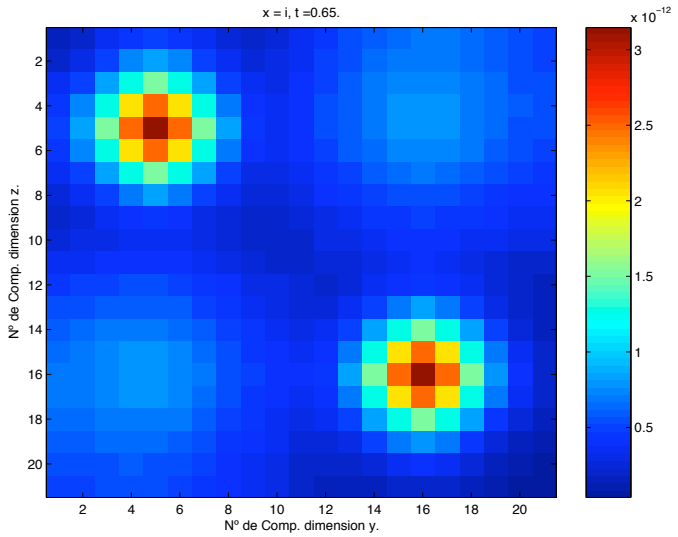


Figura 2.28.- Instantánea de formación de estructuras complejas para cuatro procesos idénticos y simultáneos de generación de NO en un medio no isotrópico.

Por último este modelo nos permite observar la emergencia y formación de estructuras complejas cuando existen procesos de generación de NO simultáneos en el tiempo. En la figura 2.28 podemos ver una instantánea de cuatro procesos de difusión idénticos donde el medio tiene las características de no isotropía descritas anteriormente y las estructuras complejas sin simetría total formadas.

Por otro lado las figuras 2.29 y 2.30 nos permiten ver en 3D la evolución de la concentración en un entorno de 11×11×11 compartimentos, donde coexisten 8 procesos de *Generación* al mismo tiempo y donde, tanto la variación de isotropía en el entorno produce un desplazamiento no simétrico del NO (figura 2.29.f y figuras 2.30.a y 2.30.b), así como la variación de la homogeneidad del entorno en lo relativo al proceso de autorregulación

hace que el NO desaparezca más deprisa en la zona donde se producen dichos procesos de Generación (figuras 2.30.d, 2.30.e y 2.30.f).

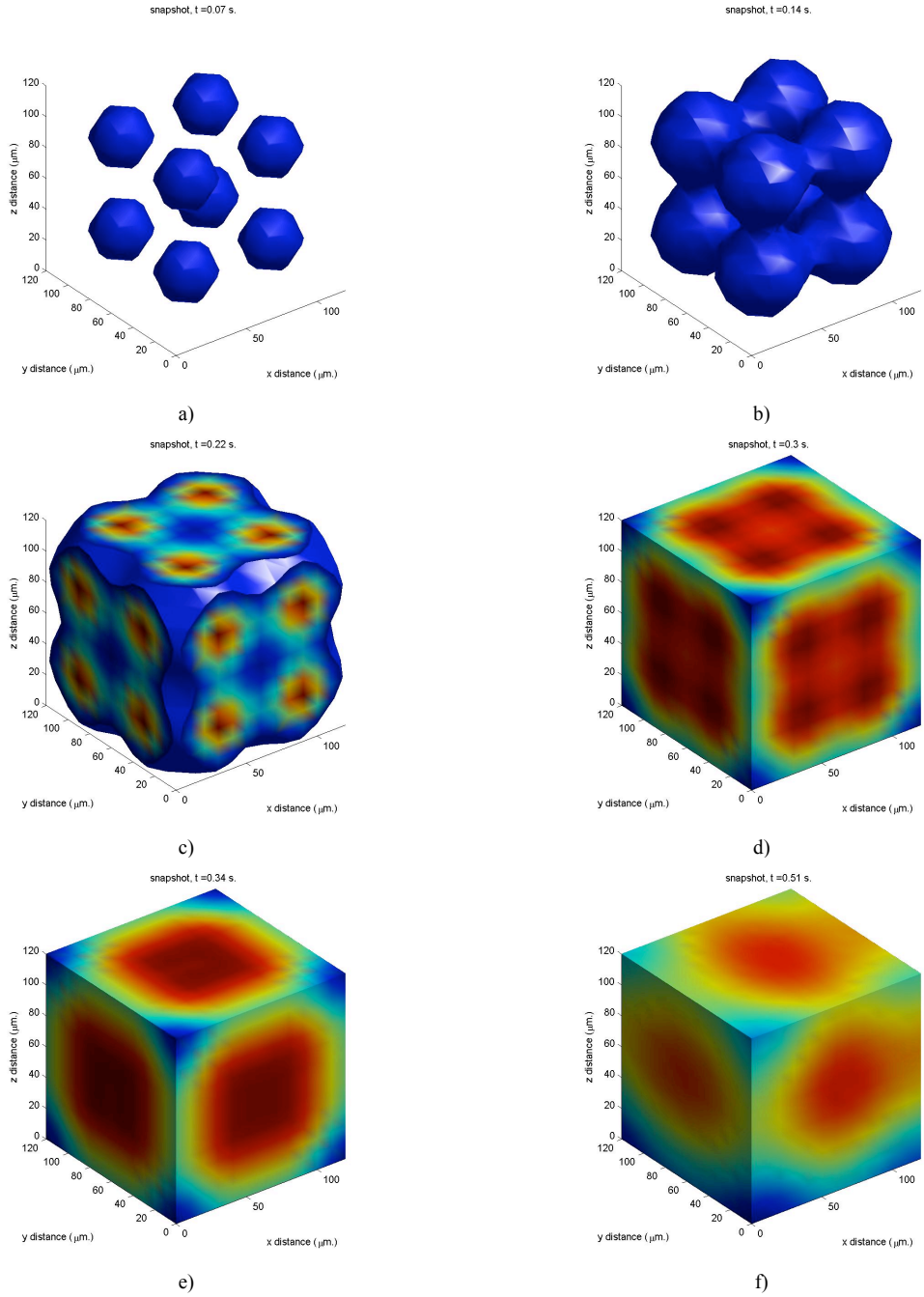
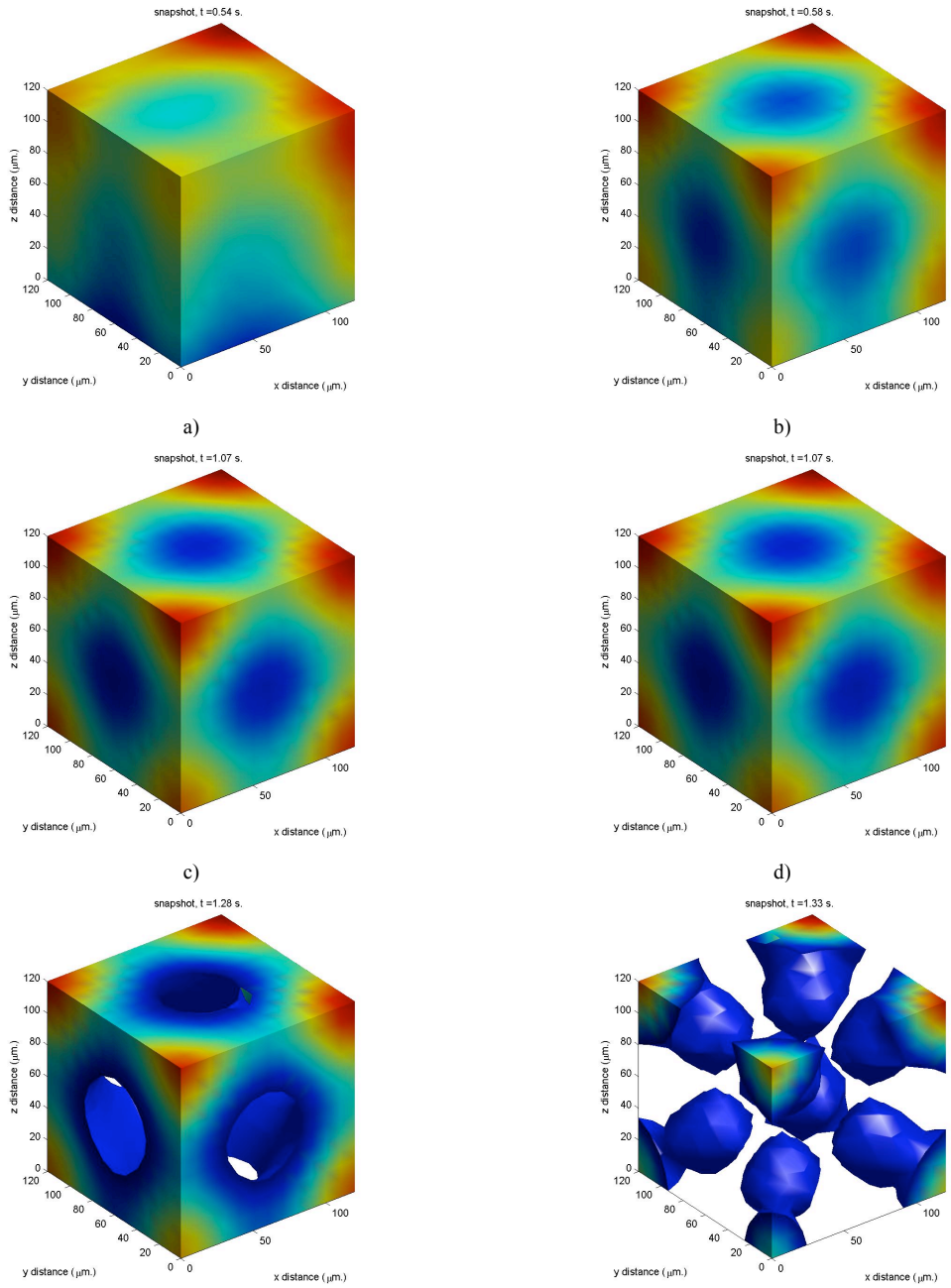


Figura 2.29.- Evolución en 3D de la concentración del NO en un entorno de 11×11×11 compartimentos donde coexisten 8 procesos de *Generación* al mismo tiempo.



a) b) c) d) e) f)

Figura 2.30.- Continuación de la figura 2.29 para la evolución en 3D de la concentración del NO en un entorno de 11×11×11 compartimentos donde coexisten 8 procesos de *Generación* al mismo tiempo.

Validación del Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales

Ya hemos adelantado que todo proceso de modelado se puede dividir en etapas bien diferenciadas: construcción del modelo, análisis del modelo y validación de modelo. En la etapa de construcción, se extraen todos aquellos aspectos, especialmente relevantes, que se quieren estudiar, los cuales quedarán recogidos en nuestro modelo mediante alguna expresión propiamente dicha, o alguna condición de contorno o inicial. Muchas veces lo anterior condiciona el marco formal que debe emplearse. En la etapa de análisis, se analizan las capacidades de manipulación y restricciones que presenta el modelo. Por último, la fase de validación permite demostrar la bondad del modelo en la reproducción de los fenómenos modelados.

En este apartado, centrado en la etapa de validación de nuestro modelo de compartimentos, mostramos la capacidad que tiene este modelo de manejar, y/o emular, diferentes situaciones biológica y reales de la dinámica del NO, poniendo especial énfasis en las características que puede presentar como Marco de Trabajo para el laboratorio donde realizar análisis y estudios de los procesos subyacentes en la dinámica del NO.

Observaremos la idoneidad de nuestro modelo, trabajando con observaciones experimentales (Tadeusz Malinski et al., 1993_a), (Tadeusz Malinski et al., 1993_b) y (Aleh Balbatun et al., 2003), demostrando la capacidad del modelo para reproducir la dinámica del NO observada en dicho experimentos, y considerando a su vez la incorporación de cualquier comportamiento biológico asociado con dicha dinámica.

Monitorización in situ de la generación y difusión del NO en la célula endotelial

Partimos del trabajo de Tadeusz Malinski y colaboradores donde se estudia la generación y la difusión del NO mediante mediciones reales en la célula endotelial (Tadeusz Malinski et al., 1993_a). En dicho trabajo los datos asociados a la dinámica del NO y medidos experimentalmente son comparados con los datos que resultan de modelar la difusión según la Ecuación de Fick para una difusión isotrópica y homogénea[51], observándose un retraso de 1.5 s. a una distancia de 100 μm. entre la concentración de NO modelada y la

[51] Utilizan la solución analítica de la ecuación general de la difusión (expresión 1.6 del apartado *Proceso de Modelado y la Dinámica del NO* del **CAPITULO 1.- Perspectiva Biológica de la Difusión del Óxido Nítrico y Estado del Arte del Modelado del Óxido Nítrico**) para una dimensión.

concentración de NO real. Asimismo, y en base a esta comparación, en el proceso de difusión biológico parece que el 37% del NO generado es consumido, o se autorregula, en reacciones químicas. La constante de difusión utilizada en este análisis comparativo ha sido de 3.3×10^{3} μm^{2} s^{-1}

Por otro lado y también desde la perspectiva biológica se identifica que el NO en las células endoteliales realiza un papel de mensajero entre estas células y sus vecinas del músculo liso. Es en este escenario, donde el gradiente de NO (número de moléculas de NO que atraviesan la unidad de área por unidad de tiempo) provoca que una vez generado dicho NO, se difunda y se encuentre en disposición de reaccionar químicamente con otras sustancias presentes en el medio. Esto último es la causa de que los perfiles de concentración del NO, medidos en las células del músculo liso, sean significativamente diferentes de los perfiles obtenidos por los modelos de la difusión lineal (Tadeusz Malinski et al., 1993_a).

Los anteriores resultados, son producto de medir la generación de NO en una célula endotelial, su difusión dentro de dicha célula y su posterior difusión a las células del músculo liso de la aorta. El método utilizado de medición y estudio de los perfiles de NO, basado en un tipo especial de microsensores[52], es lo suficientemente sensible, o preciso, para trabajar en sistemas biológicos con un tiempo de respuesta menor de 10 ms. y con niveles de concentración superiores a 10 nM.

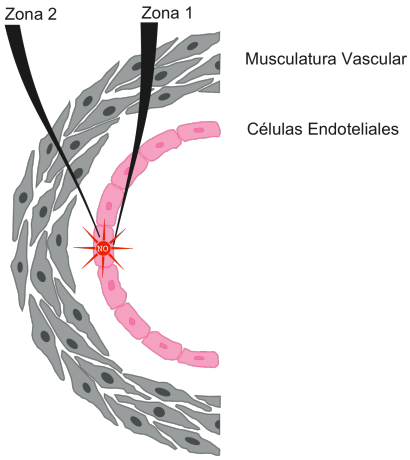


Figura 2.31.- Esquema gráfico de la experiencia realizada en una sola célula endotelial en la que se analiza el perfil de la concentración del NO en dicha célula.

[52] En su expresión del ingles *Porphyrinic Sensor* (Malinski T., Taha Z., 1992).

Se realizan dos experiencias: En la primera de ellas, se miden los procesos de generación y difusión del NO en la célula endotelial, colocándose un microsensor en el interior de la célula (lo que llamaremos zona 1, ver figura 2.31) y otro en la superficie (lo llamaremos zona 2, ver figura 2.31), o membrana de la célula. Se observa en este último lugar una concentración máxima de NO de 1,02 ± 0,08 µM. a los 12,04 ± 0,1 s. con un ratio de crecimiento de 0,40 ± 0,03 µM s^{-1}. Son estas las observaciones utilizadas por muchos autores[53] en sus modelos para obtener la fuerza de la fuente (Wood J., Garthwaute J., 1994), o el ratio de producción del NO durante el intervalo de síntesis (Philippides A. at al., 2000). La concentración de NO en el interior de la célula durante los primeros 500 a 800 ms. es inferior a la detectada en la superficie en aproximadamente un 60 ± 25 %, mostrando esto una no homogeneidad en los procesos de generación y difusión de NO en la célula endotelial. En la figura 2.31 podemos ver un esquema gráfico de esta experiencia realizada en una sola célula endotelial.

La segunda experiencia se centra en el proceso de difusión y se realiza colocando un microsensor en la superficie de la membrana de la célula endotelial, y otro en las células del músculo liso de la aorta, a unos 100 ± 2 µm. de distancia.

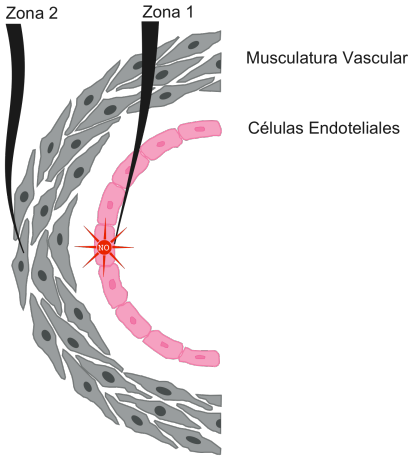


Figura 2.32.- Esquema gráfico de la experiencia en la que se analizan los perfiles de la concentración en dos zonas separadas por 100 µm. La Zona 1 se corresponde con la una célula endotelial y la Zona 2 con algún lugar ubicado en la musculatura vascular.

Son los datos obtenidos de esta segunda experiencia los que utilizaremos para realizar el estudio de validación de nuestro modelo de compartimentos, asimismo, al igual que en

[53] Para una ver una relación, y estudio de los avances y contribuciones principales realizadas, de los diversos autores que han modelado la dinámica del NO ver el **CAPITULO 1.- Perspectiva Biológica de la Difusión del Óxido Nítrico y Estado del Arte del Modelado del Óxido Nítrico.**

caso anterior, estos datos se utilizan por las diferentes iniciativas en modelado de la dinámica de NO para ajustar los parámetros de sus modelos matemáticos en lo relativo a cual puede ser el comportamiento de los procesos de difusión y autorregulación/recombinación de NO.

El detalle de esta experiencia nos revela lo siguiente:

- Se inyectan 10 nmoles de bradykinin en las proximidades del microsensor colocado en zona 1, cercana a la membrana de la célula endotelial. Lo cual provoca que el NO comience a ser detectado transcurridos unos 100 ± 25 ms. (concentración de NO superior a 10 nM.), a partir de lo cual, su concentración comienza a incrementar linealmente con un ratio de crecimiento de 0.41 ± 0.02 μMs^{-1}.
- Después de transcurrir un tiempo de 13.3 ± 0.1 s., se alcanza el máximo de NO en esta zona con un valor de 1.30 ± 0.05 μM.
- El segundo microsensor, colocado en la zona 2 correspondiente a las células del músculo liso de la aorta a 100 ± 2 μm., comienza a detectar concentración de NO transcurridos los 3.0 ± 0.2 s. El ratio de incremento medido en este caso es de 0.035 ± 0.003 μMs^{-1}.
- El máximo de concentración en esta zona (0.85 μM.) es alcanzado a los 20.2 ± 0.1 s.

Extraemos los datos mostrados en la siguiente tabla para los valores de las concentraciones C_1 y C_2, y para sus ratios de variación dC_1/dt y dC_2/dt, los cuales están en relación a la zona 1 y zona 2 definidas y serán guía del proceso de validación que se realiza.

	t = 0 s.	t = 100 ± 25 ms.	t = 3,0 ± 0,2 s.	t = 13,3 ± 0,1 s.	t = 20,2 ± 0,1 s.
C_1	0	10 nM	***¿?*** μM	1,3 ± 0,05 μM	***¿?*** μM
C_2	0	0	10 nM	***¿?*** μM	0,85 ± 0,05 μM
dC_1/dt	0 μMs^{-1}	0,41 ± 0,02 μMs^{-1}	0,41 ± 0,02 μMs^{-1}	0 μMs^{-1}	***¿?*** μMs^{-1}
dC_2/dt	0 μMs^{-1}	0 μMs^{-1}	0,035 ± 0,003 μMs^{-1}	0,035 ± 0,003 μMs^{-1}	0 μMs^{-1}

Tabla 2.1.- Valores observados en el entorno real-biológico para el nivel de concentración de NO y su variación en el tiempo asociados a diversas observaciones (t = 0 s.; t = 100 ± 25 ms.; t = 3,0 ± 0,2 ms.; t = 13,3 ± 0,1 s. y t = 20,2 ± 0,1 s.).

Observamos en la tabla 2.1 que existe ausencia de datos en algunas observaciones, bien porque no son especificadas con detalle en dicho trabajo, bien porque no son el objeto principal del análisis que el autor pretendía realizar. Por un lado nos encontramos sin valores observados de las concentraciones de NO para los tiempos t = 3.0 ± 0.2 s. y t = 20.2 ± 0.1 s. (caso de C_1) y t = 13.3 ± 0.1 s. (caso de C_2). Por otro lado tampoco se dispone de datos para el ratio de decaimiento del NO en ambas zonas de trabajo. Lo anterior nos ha llevado a estudiar como complementario el trabajo de Aleh Barbatun y colaboradores,

entre los que se encuentra el propio Tadeusz Malinski, y en el cual se realiza un análisis de la dinámica del NO en el sistema cardiovascular, centrado también en el proceso de síntesis y difusión del NO en la célula endotelial (Aleh Balbatun et al., 2003).

Este trabajo estudia la dinámica del NO en el endotelio de la rata cuando éste se encuentra en un estado normal así como en un estado disfuncional. En este caso se utilizan nanosensores (con un radio que oscila los 100-300 nm.) que permiten ser utilizados en sistemas biológicos donde se tenga que manejar una precisión en la dinámica temporal inferior a 100 μs. (comparar con los 10 ms. de precisión de los microsensores del trabajo anterior) y un límite de detección de 1 nM. (comparar con los 10 nM. de precisión en la detección en los microsensores del trabajo anterior). Todas las mediciones que se realizan son realizadas "in vitro". Aunque no es de aplicación, ni importancia, para este trabajo, también es medida y estudiada la dinámica del NO, así como su distribución espacial, en la pared izquierda del corazón.

La constante de difusión utilizada en este trabajo es de 3.6×10^{3} $\mu m^2\ s^{-1}$, correspondiéndose en todo caso con un valor diferente al utilizado en el trabajo analizado anteriormente.

Uno de los sensores es colocado en las proximidades (5 ± 2 μm.) de la membrana de la célula endotelial, y una vez inducido el proceso de síntesis de NO, se observa un rápido incremento de la concentración. Por otro lado, y en base a los datos obtenidos parece que el ratio de crecimiento y de decaimiento, así como el máximo alcanzado, varían significativamente entre un endotelio normal y un endotelio disfuncional.

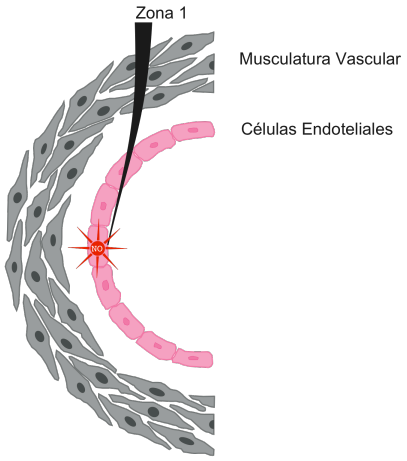
En una situación donde la tensión arterial es normal, el proceso de síntesis de NO provoca que la concentración comience a observarse a los 400 ± 20 ms. El ratio de generación de NO observado fue de 1,2 ± 0,050 μMs^{-1}. La cota de mayor concentración fue alcanzado a los 600 ± 20 ms. y tiene un valor de 0,43 ± 0,015 μM. El ratio de decaimiento en este caso es de 0,14 ± 0,015 μMs^{-1}. Estos valores son sustancialmente diferentes cuando trabajamos en situaciones donde existe hipertensión. En este caso se tarda 550 ± 30 ms. en percibir un incremento en la concentración del NO. El ratio de crecimiento en este caso fue de 0,46 ± 0,01 μMs^{-1} y la concentración máxima de NO con un valor de 0,14 ± 0,015 μM, fue alcanzada a los 900 ms.

Otra tanda de experiencias realizadas en el conejo, presentan una tendencia similar en la dinámica del NO. En este caso se ha trabajado con ejemplares de laboratorio cuyo nivel de

colesterol era normal, obteniéndose un valor de 1,4 ± 0,08 μMs^{-1} para el ratio de crecimiento. El máximo de concentración de NO alcanzado fue de 0,48 ± 0,015 µM, y el ratio de decaimiento fue de 0,155 ± 0,01 μMs^{-1}. Con ejemplares que tenían nivel de colesterol elevado, el ratio de crecimiento observado fue de 0,48 ± 0,03 μMs^{-1}, la concentración máxima alcanzada fue de 0,26 ± 0,015 µM y el ratio de decaimiento observado fue de 0,08 ± 0,005 μMs^{-1}.

De estas experiencias se concluye, que la disminución en la dinámica de la generación el NO tiene diversas implicaciones en la propagación del mismo y en la transducción de la señal en las células del músculo liso. La propagación del NO en el sistema cardiovascular está basada en la difusión y ésta a su vez en el gradiente de la concentración del NO que existe entre el generador (la superficie del endotelio) y el destino (la pared vascular).

Es importante resaltar que los resultados de dicho trabajo hacen concluir al autor que la generación de NO, así como su posterior difusión, no presentan un carácter uniforme y depende de la localización de las células endoteliales en la aorta. El valor más alto observado de la concentración de óxido nítrico fue de 0.86 ± 0.12 µM. y el valor más bajo de 0.48 ± 0.15 µM. Parece que el endotelio normal opera siempre al 50% de la máxima concentración de NO posible.



Experiencia realizada en ratón de laboratorio con tensión arterial normal: La concentración de NO comienza a observarse a los 400 ± 20 ms. con un ratio de incremento de 1,2 ± 0,05 μMs^{-1}. La concentración máxima de NO fue de 0,43 ± 0,015 µM. a los 600 ± 20 ms. El ratio de decaimiento de la concentración de NO fue de 0,14 ± 0,015 μMs^{-1}. **Experiencia realizada en ratón de laboratorio con hipertensión:** La concentración de NO comienza a observarse a los 550 ± 30 ms. con un ratio de incremento de NO de 0,46 ± 0,01 μMs^{-1}. La concentración máxima de NO fue de 0,14 ± 0,015 µM. a los 900 ms.
Experiencia realizada en conejo de laboratorio con un nivel normal de colesterol: La concentración de NO aumenta con un ratio de incremento de 1,4 ± 0,08 μMs^{-1}. La concentración máxima de NO fue de 0,48 ± 0,015 µM. El ratio de decaimiento de la concentración de NO fue de 0,155 ± 0,01 μMs^{-1}. **Experiencia realizada en conejo de laboratorio con un nivel elevado de colesterol:** La concentración de NO comienza a elevarse con un ratio de incremento de 0,48 ± 0,01 μMs^{-1}. La concentración máxima de NO fue de 0,26 ± 0,015 µM. El ratio de decaimiento de la concentración de NO fue de 0,08 ± 0,005 μMs^{-1}.

Figura 2.33.- Esquema gráfico de la experiencia realizada en (Aleh Balbatun et al., 2003) en la que se analiza el perfil de la concentración del NO en una célula endotelial.

El tiempo de vida medio del NO, o tiempo para el decaimiento del NO, lo calculan como el tiempo que tarda la concentración de NO en llegar al valor medio del máximo de concentración alcanzado. El correspondiente a la primera tanda experiencias, cuando trabajamos con presión arterial normal es de 1,8 ± 0,1 s. y de 1,0 ± 0,2 s. para el caso de

hipertensión. En la segunda tanda de experiencias se calcular un valor de 2,1 ± 0,1 s. cuando el nivel de colesterol es normal y de 1,0 ± 0,1 s. cuando el nivel de colesterol es alto.

Proceso de Validación del modelo

Una vez analizados los datos experimentales, partimos de nuestro modelo de difusión de la dinámica del NO basado en Compartimentos, y utilizamos el lenguaje formal que aporta dicho Marco de Modelado del NO, para realizar un estudio de validación de dicho modelo, mostrando su capacidad para reproducir experimentación biológica. Concretamente y tal como hemos adelantado, emulamos en el ámbito matemático, el comportamiento que tiene la dinámica del NO en el sistema biológico de las células endoteliales, en su comunicación por transmisión volumétrica con las células del músculo liso de la aorta.

Utilizamos una configuración del modelo de compartimentos como la esquematizada de forma gráfica en la figura 2.34, y en forma matemática en la Ecuación 2.22.

$$\begin{aligned} \dot{C}_1 &= D_{1,2}\left[C_2 - C_1\right] - \lambda_1 C_1 + F_1 \\ \dot{C}_2 &= D_{2,1}\left[C_1 - C_2\right] - \lambda_2 C_2 + F_2 \end{aligned} \qquad 2.22$$

En este caso tenemos definidos dos compartimentos: compartimento 1 y compartimento 2. Asociados a estos compartimentos están los niveles de concentración del NO, siendo C_1 el nivel de concentración del NO en el compartimento 1 y C_2 el correspondiente al compartimento 2. Establecemos como hipótesis de modelado, en base al escenario biológico reproducido, asignar a C_1 con la dinámica asociada al nivel de concentración del NO en la superficie de la membrana de la célula endotelial (zona 1), siendo esta la zona donde se induce el NO, y a C_2 con la dinámica asociada al nivel de concentración del NO en las células del músculo liso, distante de la primera aproximadamente unos 100 ± 2 μm., Son estas zonas especificadas donde se colocan los microsensores que recogen los datos reales asociados a la difusión del NO. Datos que especifican, o describen, la dinámica del NO observada y que el modelo debe emular.

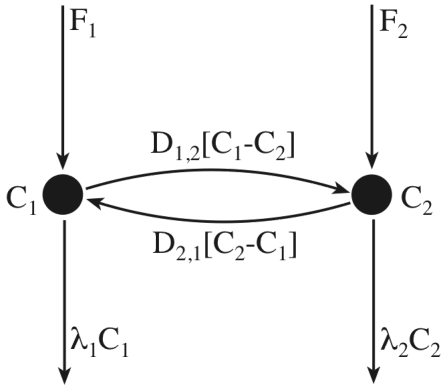


Figura 2.34.- Esquema del modelo de compartimentos utilizado. Entorno de compartimentos que recrea el experimento biológico.

Cada compartimento tiene asociado un conjunto de parámetros que recogen la influencia de los diferentes procesos elementales de la dinámica del NO en nuestro modelo en la variación de la concentración del NO (transferencia, o difusión de NO, autorregulación de NO y recombinación de NO). Estos parámetros son: $D_{1,2}$ asociado con la difusión del NO que se realiza desde el compartimento 1 al compartimento 2. $D_{2,1}$ asociado con la difusión de NO entre estos mismos compartimentos pero en sentido inverso. λ_1 y λ_2 asociados al proceso de autorregulación del NO en cada uno de los compartimentos. Y finalmente F_1 y F_2 que cuantifican los procesos de síntesis de NO.

Por tanto, el resultado final de este proceso de validación es una configuración final del modelo, debidamente parametrizada/ajustada, donde los perfiles de concentración del NO asociados a los compartimentos 1 y 2 se ajusten a las observaciones experimentales, y donde lo anterior se consiga porque las diferentes procesos que conforman la dinámica del NO (síntesis o generación de NO, difusión de NO y autorregulación del NO) presentan unos perfiles, obtenidos también en nuestro proceso de validación, en acorde a dichas observaciones experimentales.

Lo anterior nos permite mostrar la potencia que tiene nuestro modelo en el estudio de la dinámica del NO como herramienta formal de análisis de dicha dinámica que no sólo permite emular dicha dinámica, sino que permite analizar cómo son los procesos básicos implicados en dicha dinámica cuando trabajamos con un entorno biológico experimental.

Una vez establecida la configuración del modelo, y antes de entrar en el proceso de validación, explicamos las diferentes fases que lo conforman.

Nuestro primer paso se basa en utilizar las observaciones experimentales para analizar que podemos introducir la dinámica de NO observada en los límites estructurales de nuestro modelo. Nos referimos a buscar el mejor ajuste que presenta nuestro modelo para las concentraciones C_1 y C_2 y para sus derivadas dC_1/dt y dC_2/dt.

En nuestro segundo paso, buscamos un perfil para los procesos de síntesis, difusión y autorregulación de NO que nos permitan combinarlos en base a la estructura de nuestro modelo y obtener así el comportamiento deseado.

El último paso de nuestro proceso de validación es obtener los mejores parámetros que ajustan las diferentes formas canónicas de ajuste para obtener el comportamiento final del modelo ajustado a las observaciones experimentales.

Comenzamos el proceso de adaptación de las observaciones a términos de nuestro modelo cuando emula dicho comportamiento. Buscamos que esto nos permita realizar un análisis exhaustivo de cada uno de estos términos, así como de la dependencia que éstos tienen de los parámetros del modelo. Intentando buscar significado en su forma y lo que supone a cada uno de los procesos de la dinámica del NO que tienen asociados (difusión, autorregulación / recombinación y síntesis de NO).

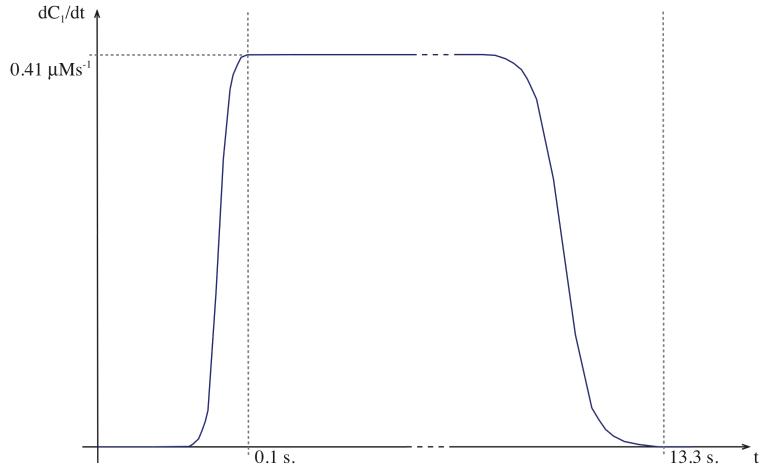


Figura 2.35.- Perfil de la variación de la concentración de NO (dC_1/dt) a lo largo del tiempo para el compartimento 1.

La figura 2.35 nos muestra el perfil de la variación de la concentración de NO a lo largo del tiempo en la zona correspondiente al compartimento 1 y en base a lo observado en el experimento biológico. Este perfil se encuentra ligado con el perfil de la propia concentración del NO, el cual se muestra en la figura 2.36, y nos describe el

comportamiento constante del ratio de crecimiento del NO que observa Tadeusz Malinski y colaboradores.

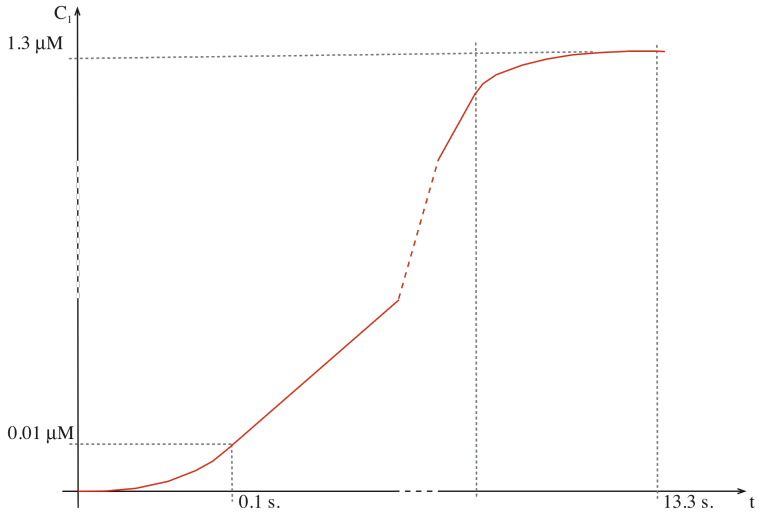
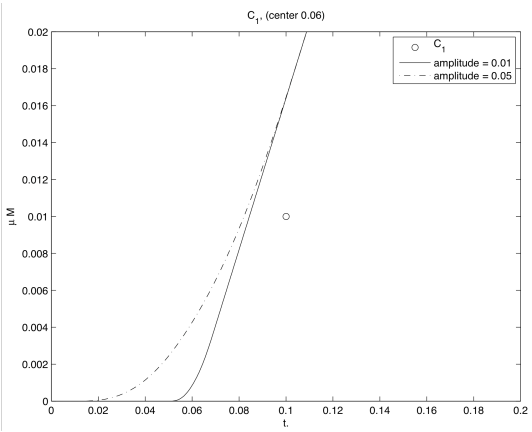


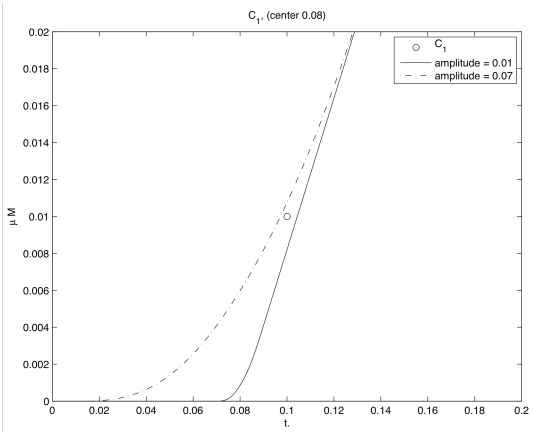
Figura 2.36.- Perfil de la concentración del NO (C_1) a lo largo del tiempo para el compartimento 1.

En dicho trabajo no se precisa la forma exacta que presenta el ratio de crecimiento del NO, dándose sólo la magnitud observada ($0{,}41 \pm 0{,}02\ \mu Ms^{-1}$), sin establecer el momento exacto en el que es alcanzado, ni el momento exacto en el que es abandonado por parte de la tasa de variación de cómo el NO crece hasta alcanzar su máximo.

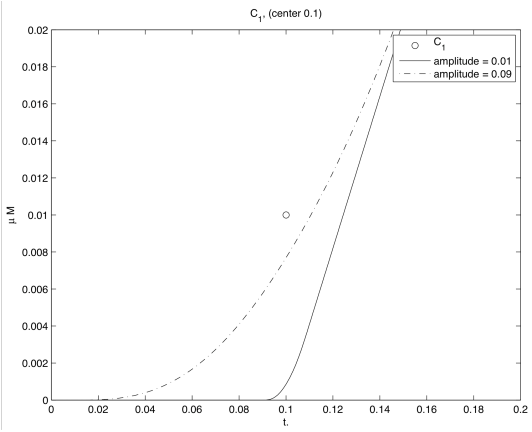
Como ya hemos adelantado, la figura 2.36 nos muestra el perfil de la concentración de NO en el compartimento 1. Se muestran en ella las observaciones realizadas por Tadeusz Malinski y colaboradores. El valor de la concentración del compartimento 1 comienza a percibirse (0,01 µM.) a los 100 ms. después de que el NO es inducido, y alcanza el valor máximo (1,3 µM.) a los 13,3 s. Utilizamos estas observaciones para terminar de fijar el comportamiento del ratio de crecimiento de NO, en su forma de alcanzar el valor máximo ($0{,}41 \pm 0{,}02\ \mu Ms^{-1}$), y en su forma de dejar dicho valor máximo para alcanzar un valor nulo a los 13,3 s.



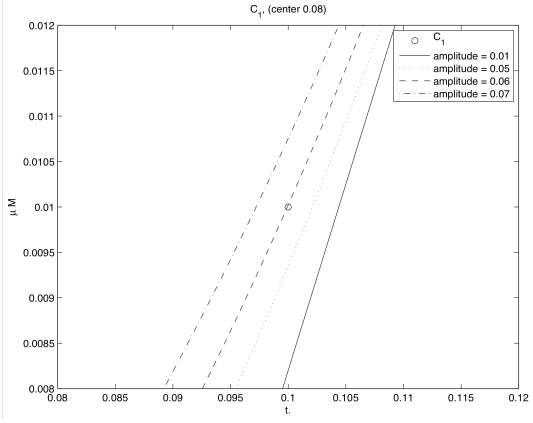
a) $C_1(t)$ cuando la forma en la que dC_1/dt sube desde el valor nulo a su valor máximo se encuentra centrada en t = 60 ms. y para diferentes tiempo de subida (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la subida en t = 50 ms. y alcanza el valor máximo en t = 70 ms., amplitud = 50 ms. ⇒ comienza la subida en t = 10 ms. y alcanza el valor máximo en t = 110 ms.). En ambos casos se alcanza mucho antes el valor observado de la C_1 en el t = 100 ms.



b) $C_1(t)$ cuando la forma en la que dC_1/dt sube desde el valor nulo a su valor máximo se encuentra centrada en t = 80 ms. y para diferentes tiempo de subida (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la subida en t = 70 ms. y alcanza el valor máximo en t = 90 ms., amplitud = 70 ms. ⇒ comienza la subida en t = 10 ms. y alcanza el valor máximo en t = 150 ms.). En este caso el valo observado por Malinski de C_1 en el t = 100 ms. se encuentra acotado por ambos perfiles, lo cual nos permitirá concluir que el centro está bien fijado, siendo necesario fijar el valor de la amplitud.



c) $C_1(t)$ cuando la forma en la que dC_1/dt sube desde el valor nulo a su valor máximo se encuentra centrada en t = 100 ms. y para diferentes tiempo de subida (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la subida en t = 90 ms. y alcanza el valor máximo en t = 110 ms., amplitud = 50 ms. ⇒ comienza la subida en t = 10 ms. y alcanza el valor máximo en t = 190 ms.). Ninguna de estas dinámicas consigue alcanzar el valor observado de C_1 en el t = 100 ms.

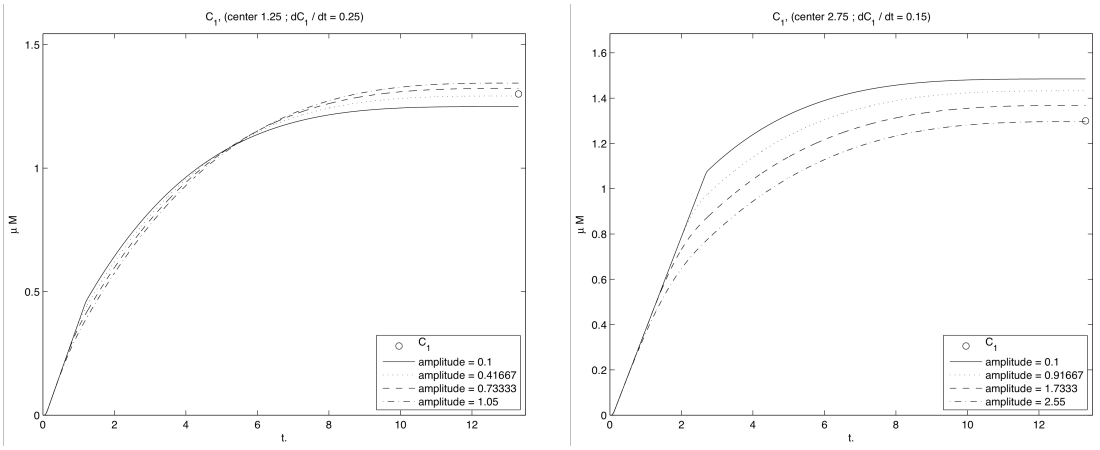


d) $C_1(t)$ cuando la forma en la que dC_1/dt sube desde el valor nulo a su valor máximo se encuentra centrada en t = 80 ms. y para diferentes tiempo de subida. Se observa que para un comienzo de subida en dC_1/dt, y alcance de valor máximo, de en t = 20 ms., y t = 140 ms., respectivamente, el perfil de C_1 se ajusta al valor observado por Malinski a los 100 ms.

Figura 2.37.- Diferentes perfiles de concentración del NO (C_1), en el compartimento 1, asociados con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor nulo a su valor máximo ($0{,}41 \pm 0{,}02\ \mu Ms^{-1}$).

La figura 2.37 nos muestra diferentes perfiles de la concentración del NO en el compartimento 1 (C_1), así como el valor que debe tener la concentración a los 100 ms., para diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor nulo a su valor máximo ($0{,}41 \pm 0{,}02\ \mu Ms^{-1}$). Observamos como en los casos mostrados en las figuras 2.37.a y 2.37.c el perfil de la concentración no se ajusta al valor observado y que tal

como se muestra en la figura 2.37.b, sólo cuando la dinámica de ascenso de dC_1/dt se encuentra centrada en t = 80 ms. los perfiles de C_1 consiguen acotar el valor determinado, siendo necesario fijar la amplitud que dicha dinámica de ascenso para ajustar el valor de C_1. La figura 2.37.d nos muestra como la dinámica de dC_1/dt que comienza a subir desde el valor nulo a su valor máximo en un t = 20 ms., y que alcanza el valor máximo en un t = 140 ms., provoca un perfil de C_1 que se ajusta a la observación realizada por Tadeusz Malinski y colaboradores de C_1(t=100 ms.) = 0,01 µM.



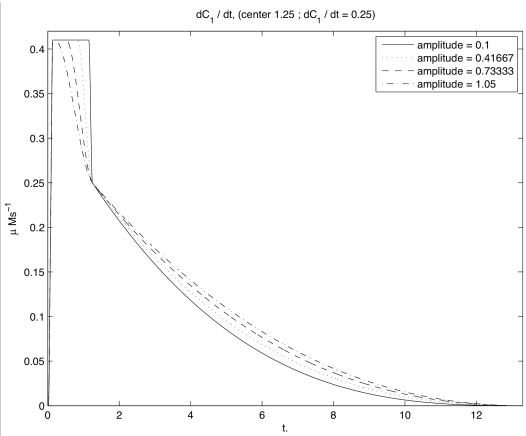
a) C_1(t) cuando la forma en la que dC_1/dt pasa desde su valor máximo a su valor nulo se encuentra centrada en t = 1,25 s. y para diferentes tiempo de bajada (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la bajada en t = 1,15 s. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 s., amplitud = 41,1667 ms. ⇒ comienza la bajada en t = 1,25 s. - 41,1667 ms. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 s., etc.), cumpliéndose en todos los casos que dC_1/dt en dicho centro toma un valor de 0,25 μMs^{-1}. Se observa como el proceso de bajada de dC_1/dt centrado en 1,25 s. y con una amplitud de 41,1667 ms. se aproxima al valor observado de C_1 = 1,3 µM. para un t = 13,3 s.

b) C_1(t) cuando la forma en la que dC_1/dt pasa desde su valor máximo a su valor nulo se encuentra centrada en t = 2,75 s. y para diferentes tiempo de bajada (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la bajada en t = 2,65 s. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 s., amplitud = 2,55 s. ⇒ comienza la bajada en t = 20 ms. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 ms., etc.), cumpliéndose en todos los casos que dC_1/dt en dicho centro toma un valor de 0,15 μMs^{-1} Se observa como el proceso de bajada de dC_1/dt que comienza en t = 10 ms. y que está centrado en 1,25 s. para un valor de 0,15 μMs^{-1} se aproxima al valor observado de C_1 = 1,3 µM. para un t = 13,3 s.

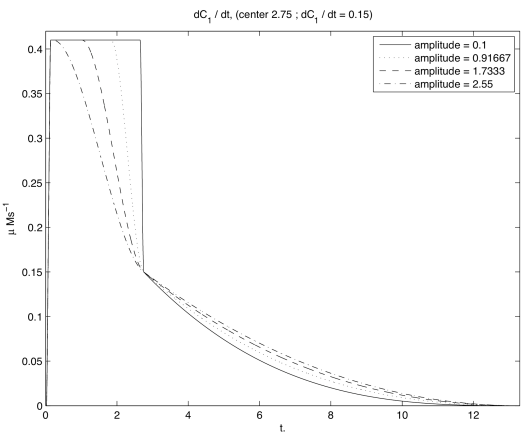
Figura 2.38.- Diferentes perfiles de la concentración del NO (C_1), en el compartimento 1, asociados con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor máximo (0,41 ± 0,02 μMs^{-1}) a su valor nulo.

Una vez fijada la forma en la que dC_1/dt sube desde su valor nulo a su valor máximo, nos centramos en la forma que debe pasar desde este valor máximo a su valor nulo nuevamente para que el modelo haga cumplir que el perfil de la concentración C_1, en dicho compartimento, presente su valor máximo observado C_1 = 1,3 µM. en t = 13,3 s. La figura 2.38 muestra los diferentes perfiles de la concentración del NO. Se presentan dos conjunto de gráficas, con la principal diferencia entre ellas que se corresponden con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor máximo (0,41 ± 0,02 μMs^{-1}) a su valor nulo. En el primer conjunto, el mostrado en la figura 2.38.a, estos perfiles se encuentran asociados con dinámicas de dC_1/dt centradas en t = 1,25 s. y su valor en dicho centro es de 0,25 μMs^{-1}. El segundo conjunto, el mostrado en la figura 2.38.b, recoge los

perfiles que se encuentran asociados con dinámicas de dC_1/dt centradas en t = 2,75 s. y con un valor en dicho centro de 0,15 μMs^{-1}. En ambos conjuntos existen perfiles que se ajustan al valor observado de C_1 = 1,3 µM. para un t = 13,3 s., tomaremos el perfil que se encuentra en el segundo conjunto como perfil de trabajo para el estudio que queremos hacer.



a) Perfiles de dC_1/dt con el proceso de bajada, desde su valor máximo a un valor nulo, centrado en t = 1,25 s. y para diferentes tiempos de bajada (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la bajada en t = 1,15 s. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 s., amplitud = 41,1667 ms. ⇒ comienza la bajada en t = 1,25 s. - 41,1667 ms. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 s., etc.), cumpliéndose en todos los casos que dC_1/dt en dicho centro toma un valor de 0,25 μMs^{-1}.



b) Perfiles de dC_1/dt con el proceso de bajada, desde su valor máximo a un valor nulo, centrado en t = 1,15 s. y para diferentes tiempos de bajada (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la bajada en t = 1,15 s. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 s., amplitud = 2,55 s. ⇒ comienza la bajada en t = 20 ms. y alcanza el valor nulo en t = 13,29 s., etc.), cumpliéndose en todos los casos que dC_1/dt en dicho centro toma un valor de 0,15 μMs^{-1}.

Figura 2.39.- Perfiles de dC_1/dt en el compartimento 1 asociados con los perfiles de concentración C1 en dichos compartimentos mostrados en la figura 2.34.

Asociados con los conjuntos de perfiles mencionados en el párrafo anterior, mostramos en la figura 2.39.a y 2.39.b los conjuntos de perfiles de dC_1/dt. Se observa en dichas figuras como perfiles diferentes (centrado en t = 1,25, con valor dC_1/dt de 0,25 μMs^{-1} y comienzo de descenso en t = 1,25 s. – 41,1667 ms. versus centrado en t = 2,75, con valor dC_1/dt de 0,15 μMs^{-1} y comienzo de descenso en t = 20 ms.) pueden hacer que la concentración de NO en el compartimento 1 tome valores similares para t = 13,3 s.

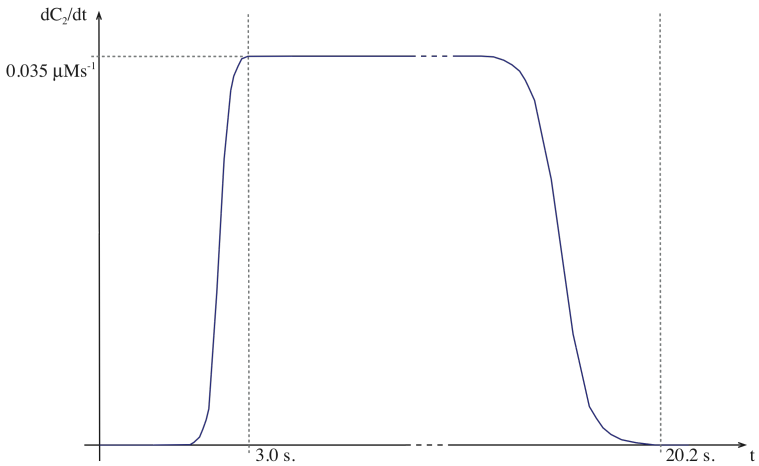


Figura 2.40.- Perfil de la variación de la concentración de NO (dC_2/dt) a lo largo del tiempo para el compartimento 2.

Realizamos el mismo procedimiento para el compartimento 2. La figura 2.40 nos muestra el perfil de la variación de la concentración de NO a lo largo del tiempo en la zona correspondiente al compartimento 2. Establecemos la hipótesis de que el valor constante de 0,035 μMs^{-1} se mantiene lo más posible para hacer que el perfil de la concentración C_2 cumpla con las observaciones biológicas de las que disponemos.

De la misma forma que para el compartimento 1, nos encontramos con ausencia de datos para precisar la forma exacta que debe tener dC_2/dt. Asimismo veremos en los datos manejados en los procesos de ajuste que no existe forma final de bajada de dicho perfil de dC_2/dt para poder hacer cumplir la observación realizada en relación al valor máximo que alcanzará C_2 y en que momento temporal lo alcanza. La figura 2.41 nos muestra el perfil de la concentración de NO en el compartimento 2. Igualmente se muestran en ella las observaciones realizadas por Tadeusz Malinski y colaboradores. El valor de la concentración, en este caso (0,01 µM.), se comienza a percibir a los 3,0 s. después de que el NO sea inducido, y alcanza el valor máximo (0,85 µM.) a los 20,2 s.

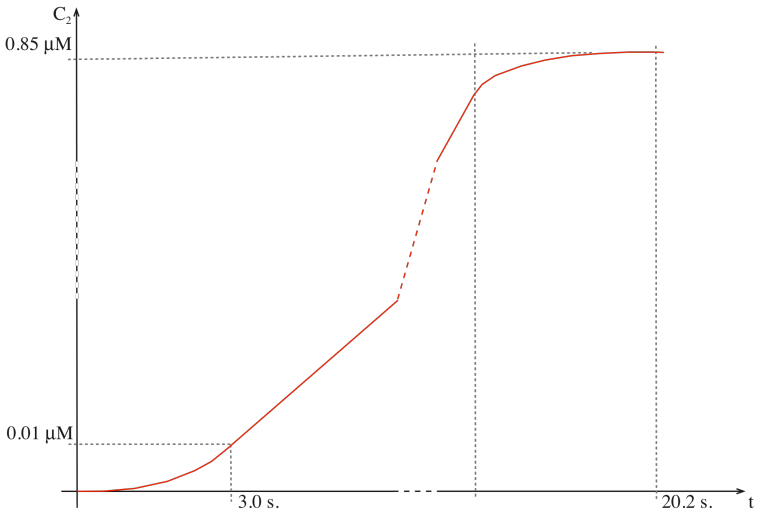
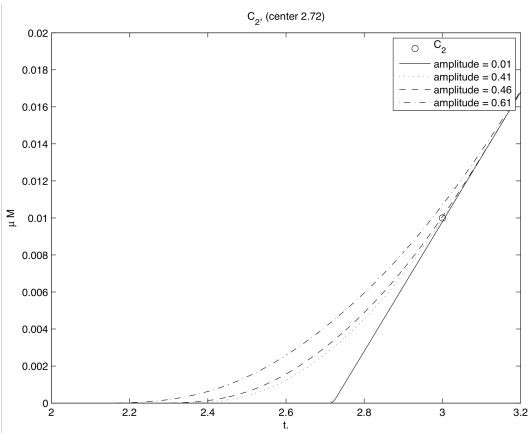
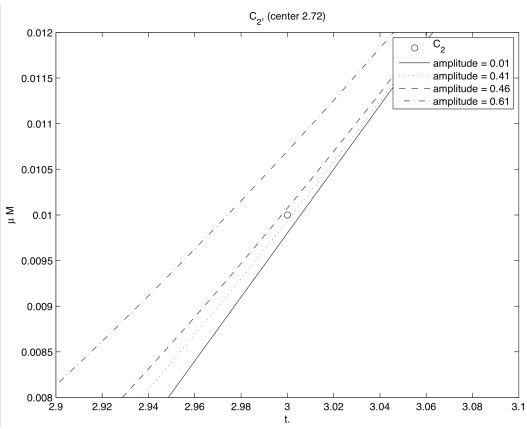


Figura 2.41.- Perfil de la concentración del NO (C2) a lo largo del tiempo para el compartimento 2. Se indica en la gráfica las observaciones realizadas por Malinski. El valor de concentración comienza a percibirse (0,01 µM.) a los 3,0 s. y es necesario un tiempo de 20,2 s. para alcanzar el valor máximo (0,85 µM).



a) $C_2(t)$ cuando la forma en la que dC_2/dt sube desde el valor nulo a su valor máximo se encuentra centrada en t = 2,72 s. y para diferentes tiempo de subida.

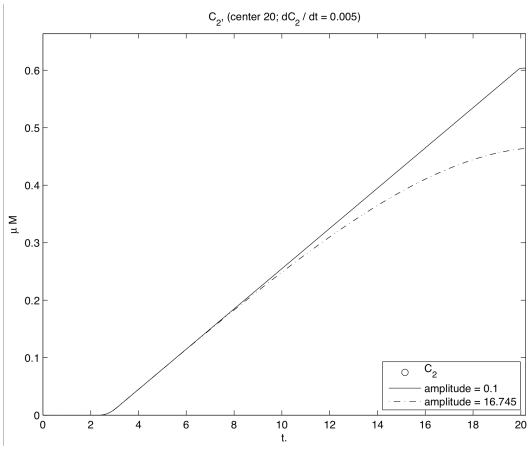


b) Detalle de la gráfica mostrada en la figura 8a. Se observa que para un comienzo de subida en dC_2/dt, y alcance de valor máximo, de t = 2,285 s., y t = 3,115 s., respectivamente, el perfil de C_2 se ajusta al valor observado por Tadeusz Malinski y colaboradores a los 3 s.

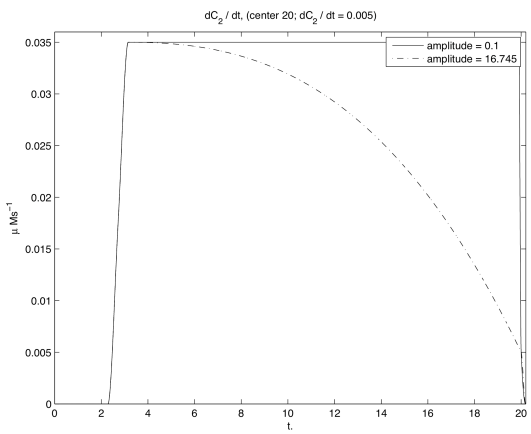
Figura 2.42.- Diferentes perfiles de concentración del NO (C_2), en el compartimento 2, asociados con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor nulo a su valor máximo (0,035 ± 0,003 μMs^{-1}).

Las figuras 2.42 y 2.43 nos muestran los resultados de aplicar el mismo procedimiento utilizado en el ajuste de C_1 (en la zona 1) pero este caso para C_2 en la zona 2. Las conclusiones que obtenemos nos permiten identificar que si bien en la primera fase del proceso, comienzo de generación del NO a ratio constante de 0,035 μMs^{-1} y valor observado de concentración C_2 = 0,01 µM. a los 3,0 s., tanto la dC_2/dt la C_2 se ajustan perfectamente cuando centras convenientemente el salto de dC_2/dt (de 0 a 0,035 μMs^{-1}), en la segunda fase del proceso no existe ajuste permitido en dC_2/dt que hagan que la C_2 alcance el valor observado, concluyéndose la necesidad de que exista transferencia de NO

desde la zona 1 a la zona 2, la cual en nuestro modelo la recogemos con los términos asociados con el proceso de difusión, o transferencia de sustancia.



a) Perfiles de la concentración del NO (C_2), en el compartimento 2, asociados con diferentes dinámicas del ratio de crecimiento cuando este pasa de su valor máximo ($0{,}035 \pm 0{,}003\ \mu Ms^{-1}$) a su valor nulo.



b) Perfiles de dC_2/dt con el proceso de bajada, desde su valor máximo a un valor nulo, centrado en t = 20 s. y para diferentes tiempos de bajada (amplitud = 10 ms. ⇒ comienza la bajada en t = 19,9 s. y alcanza el valor nulo en t = 20,19 s., amplitud = 16,745 s. ⇒ comienza la bajada en t = 20 – 16,745 s. y alcanza el valor nulo en t = 20,19 s., etc.), cumpliéndose en todos los casos que dC_2/dt en dicho centro toma un valor de $0{,}005\ \mu Ms^{-1}$.

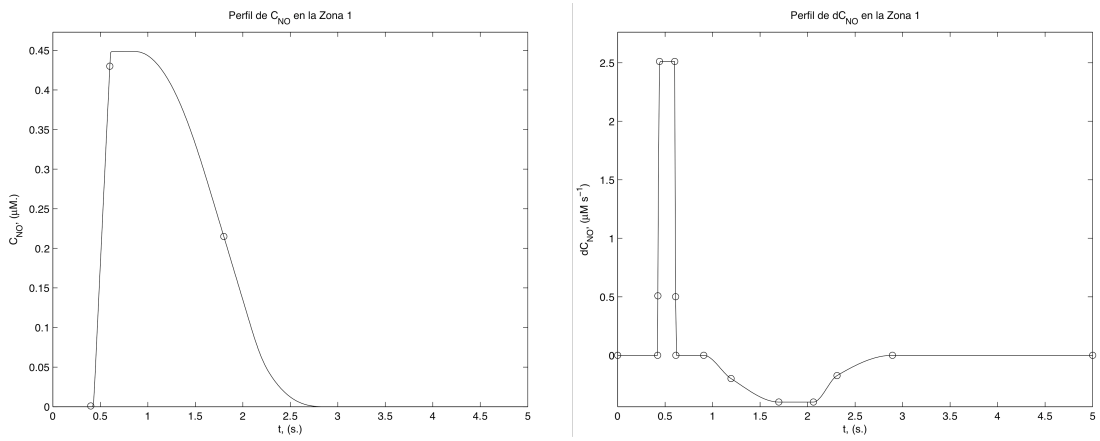
Figura 2.43.- Perfiles de la concentración del NO (C_2) y sus correspondientes perfiles de dC_2/dt a lo largo del tiempo.

Por otro lado, y previo al proceso de ajuste final de las dinámicas del NO observadas, procedemos a analizar qué forma deben tener los diferentes procesos implicados: síntesis de NO *F(t)*, difusión del NO *D(t)* y autorregulación y recombinación del NO $\lambda(t)$.

Queremos analizar las observaciones realizadas en relación al perfil de la concentración de NO en la célula endotelial cuando ésta ha sido analizada de forma aislada en una sola célula endotelial (ver figura 2.31), sin tener en consideración la evolución de la concentración del NO en otra zona del entorno y por tanto sin disponer de referencias de cómo se difunde dicho NO.

Para ello tomamos el conjunto de observaciones realizadas en relación al perfil de la concentración de NO en la célula endotelial tal como ya hemos descrito y construimos los perfiles de la concentración del NO, así como la variación de dicha concentración a lo largo del tiempo. Representamos en la figura 2.44 el esquema de esta experiencia, y los datos que se pueden obtener en ella.

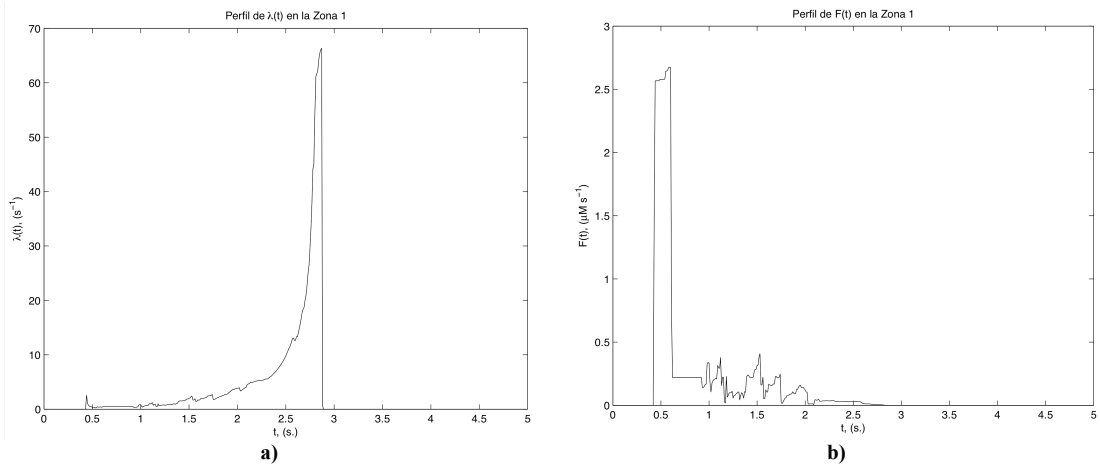
Dichos datos se los pasamos a nuestro primer proceso de ajuste y nos permite obtener los perfiles de C_{NO} y de dC_{NO}/dt en base a los cuales trabajamos. La figura 2.45 muestra estos perfiles calculados.



a) **b)**

Figura 2.44.- Perfiles de la concentración C(t) y su variación en el tiempo dC(t)/dt en base a las observaciones biológicas.

En esta del análisis que estamos haciendo, estamos trabajando con una sola zona de observación, lo cual nos dará un solo perfil de C_{NO} y de dC_{NO}/dt, los cuales utilizaremos en la ecuación base de nuestro modelo de compartimentos y mediante nuestro segundo proceso de Ajuste obtendremos posibles comportamientos de los procesos de síntesis de NO F(t), difusión de NO D(t) y autorregulación/recombinación de NO λ(t), que determinan la dinámica del NO.



a) **b)**

Figura 2.45.- Convergencia de las formas canónicas de las funciones λ(t) y F(t).

Además debemos tener en cuenta cómo hacer el análisis del modelo debido a que no tenemos totalmente definido el término asociado a la difusión del NO. Este es un término

donde por un lado se recoge la naturaleza del medio donde se está difundiendo, y por otro lado se cuantifica la tasa de transferencia de NO desde este compartimento al medio donde se está difundiendo.

Una conclusión directa en el comportamiento del proceso de síntesis de NO, en base a nuestro modelo de compartimentos, es que cuando no existe autorregulación/recombinación de NO $\lambda(t) = 0$, ni difusión de NO más allá del compartimento de estudio $D(t) = 0$, es que el proceso de síntesis se corresponde por entero con el perfil de la variación de la concentración de NO $dC_{NO}/dt = F(t)$.

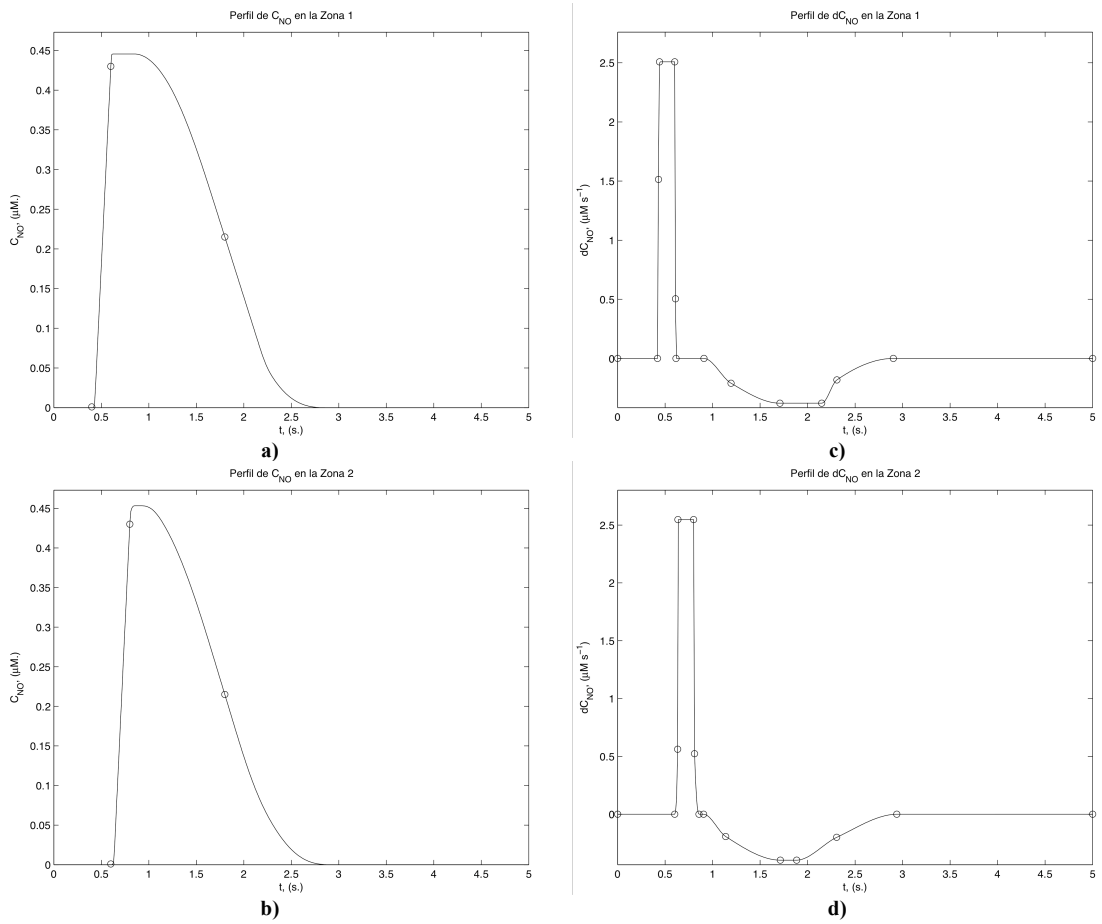


Figura 2.46.- Perfiles de la concentración C(t) y su variación en el tiempo dC(t)/dt en base a las observaciones biológicas de las dos zonas de estudio.

Lo siguiente a realizar es suponer que existe proceso de autorregulación/recombinación de NO $\lambda(t) \neq 0$, y mantenemos anulada la difusión NO más allá del comportamiento de estudio $D(t) = 0$. La figura 2.45 nos muestra la convergencia calculada de estos procesos

(síntesis y autorregulación/recombinación de NO) en base al ajuste realizado, la cual nos permite proponer una primera versión para formas canónicas de las funcionas λ(t) y F(t).

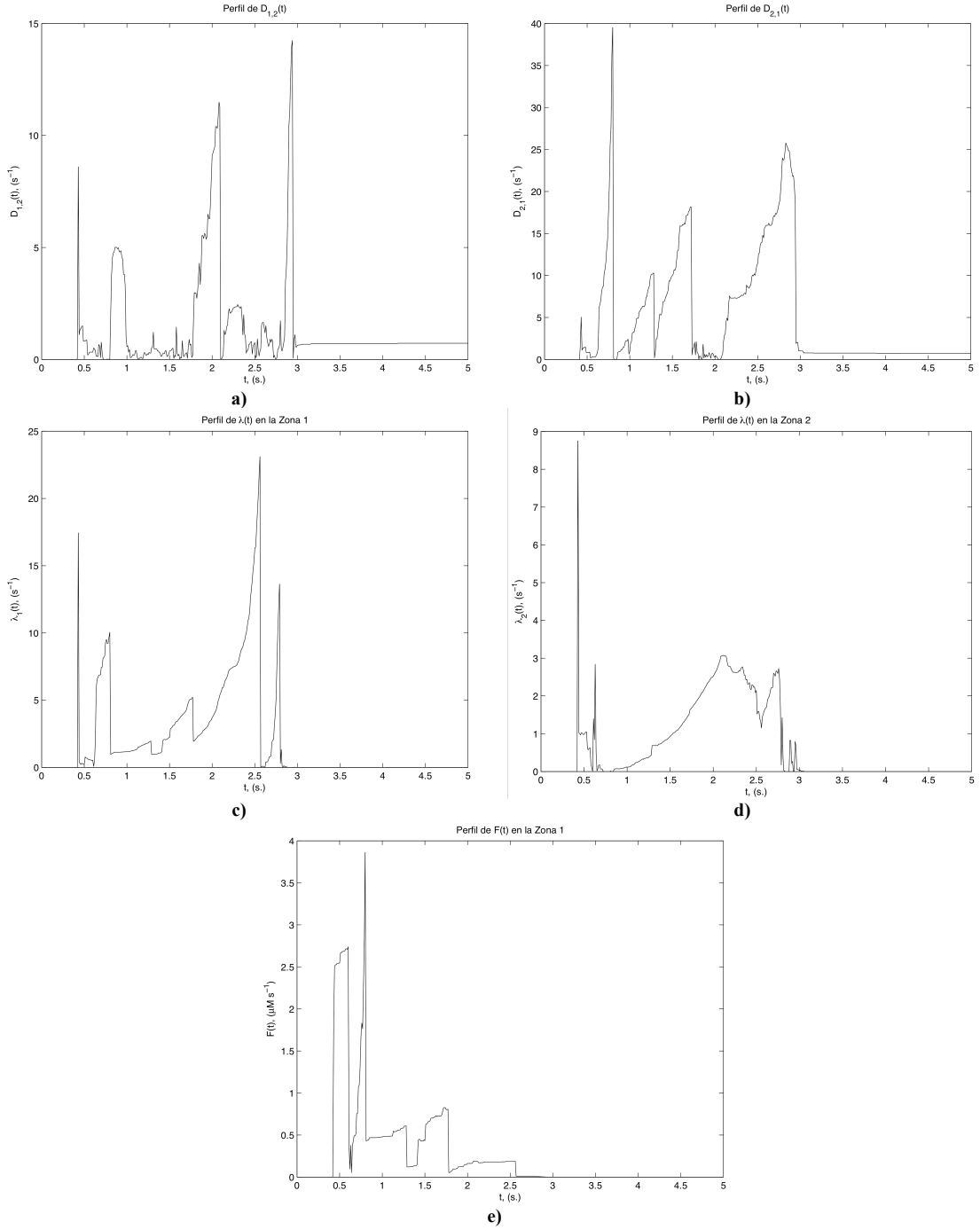


Figura 2.47.- Convergencia de las formas canónicas de las funciones λ(t) y F(t).

La parte final de este estudio preliminar la centramos en trabajar bajo la suposición de que existe un proceso de difusión desde el comportamiento de estudio hasta un compartimento de recepción y suponer diferentes formas para el termino de tasa de transferencia de NO entre estos compartimentos. En este caso tenemos que ajustar dos perfiles correspondientes a la concentración de NO y su variación en el tiempo (C_{NO} y de dC_{NO}/dt) en correspondencia con las dos zonas de estudio (ver figura 2.46).

De los anteriores perfiles podemos guiar el proceso de ajuste que nos permite observar la forma canónicas de la transferencia entre los compartimentos, así como los que ya tenemos estudiados: síntesis y autorregulación y recombinación (ver figura 2.47).

Todo lo anterior nos permite concluir una forma canónica de ajuste para los procesos de Síntesis, Difusión autorregulación y recombinación del NO con otras sustancias tal como mostramos en la figura 2.48.

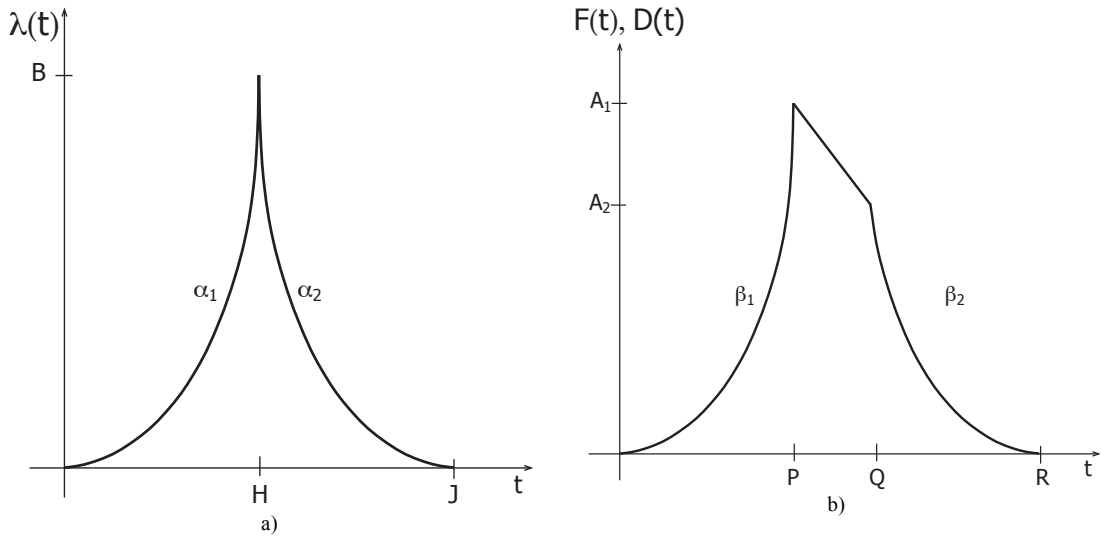


Figura 2.48.- Perfil de la forma canónica de ajuste para los procesos de a) Autorregulación λ(t) y b) Síntesis F(t) y Difusión D(t).

Finalmente los datos obtenidos en las dos fases anteriores son utilizados en un proceso iterativo de ajuste de estos parámetros por tramos temporales en correspondencia con el experimento biológico. Este estudio nos permite contrastar el comportamiento del modelo con el observado en el escenario real-biológico.

Por otro lado se debe identificar que este método de ajuste de parámetros tiene una dependencia de la inicialización del proceso. Esto implica que la posible convergencia de

dicho parámetros a valores no biológicamente interpretables puede estar motivada por las condiciones iniciales impuestas.

A su vez, un modelo matemático puede emular una observación determinada de la realidad adaptándose de muchas formas diferentes, o lo que es lo mismo, diferentes valores en los parámetros de un modelo pueden provocar comportamientos parecidos del modelo. Tal como hemos dicho anteriormente, en función de la asociación que tengan los parámetros del modelo, en sus términos estructurales, con los aspectos de la realidad modelada, algunos de los valores a los que estos pueden converger, en un ajuste iterativo, no tienen porque tener correspondencia interpretable en la realidad que se está modelando.

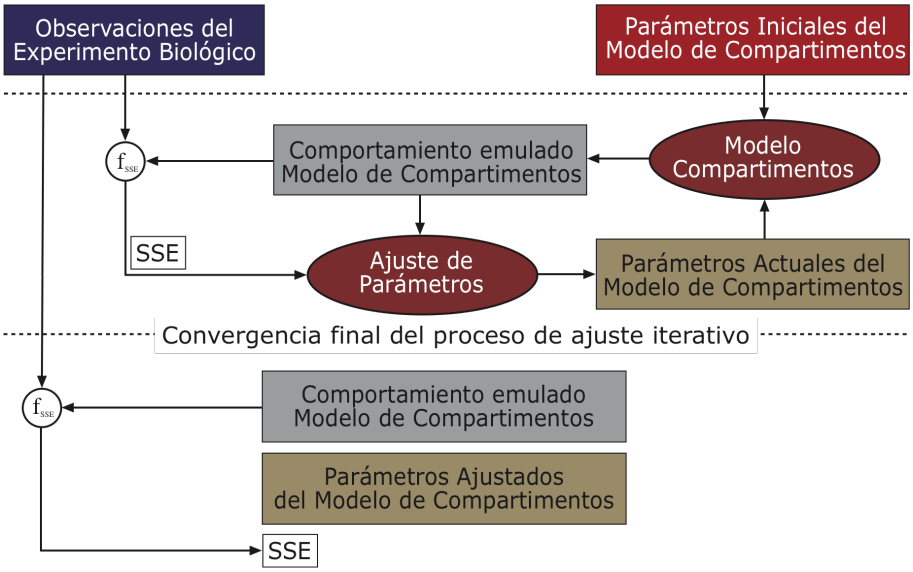


Figura 2.49.- Esquema del proceso iterativo de ajuste de los parámetros del modelo de compartimentos.

Es pues absolutamente necesario tener esto en consideración para determinar y justificar el procedimiento de ajuste que finalmente nos permitirá alcanzar los diferentes y múltiples núcleos de convergencia para dichos parámetros.

Mostramos en la figura 2.49, en forma de esquema, dicho procedimiento de ajuste. Vemos en la parte central de dicho esquema el núcleo del procedimiento de ajuste. Se comienza haciendo que el Modelo de Compartimento genere un Comportamiento en base a valores iniciales de los ya mencionados parámetros, elegidos al azar. Dicho Comportamiento es comparado con las Observaciones del Experimento Biológico y se calcula el error cuadrático medio, el cual es utilizado para guiar el Ajuste mediante *Simulated Annealing* Simulado de los parámetros, obteniéndose unos nuevos valores de estos, que hacen que el

Modelo de Compartimento genere un nuevo Comportamiento más cercano a la las Observaciones del Experimento Biológico. El ciclo anterior se ejecuta hasta alcanzar una convergencia, que nos ha permitido obtener un Comportamiento ajustado a la realidad biológica del Modelo, un Valores de los Parámetros del modelo y un Error Cuadrático Medio final. Ejecutamos el proceso de ajuste un número de determinado de veces (nunca superior a 100 veces) y representamos el error (SSE) que comete el modelo en todas estas iteraciones. Agrupamos por SSE las diferentes iteraciones para forma el conjunto de núcleos de convergencia. A estos últimos, les asociamos el valor que toman los diferentes parámetros del modelo, analizando sus cotas superiores e inferiores y obtener así el rango de valores que pueden tomar los éstos.

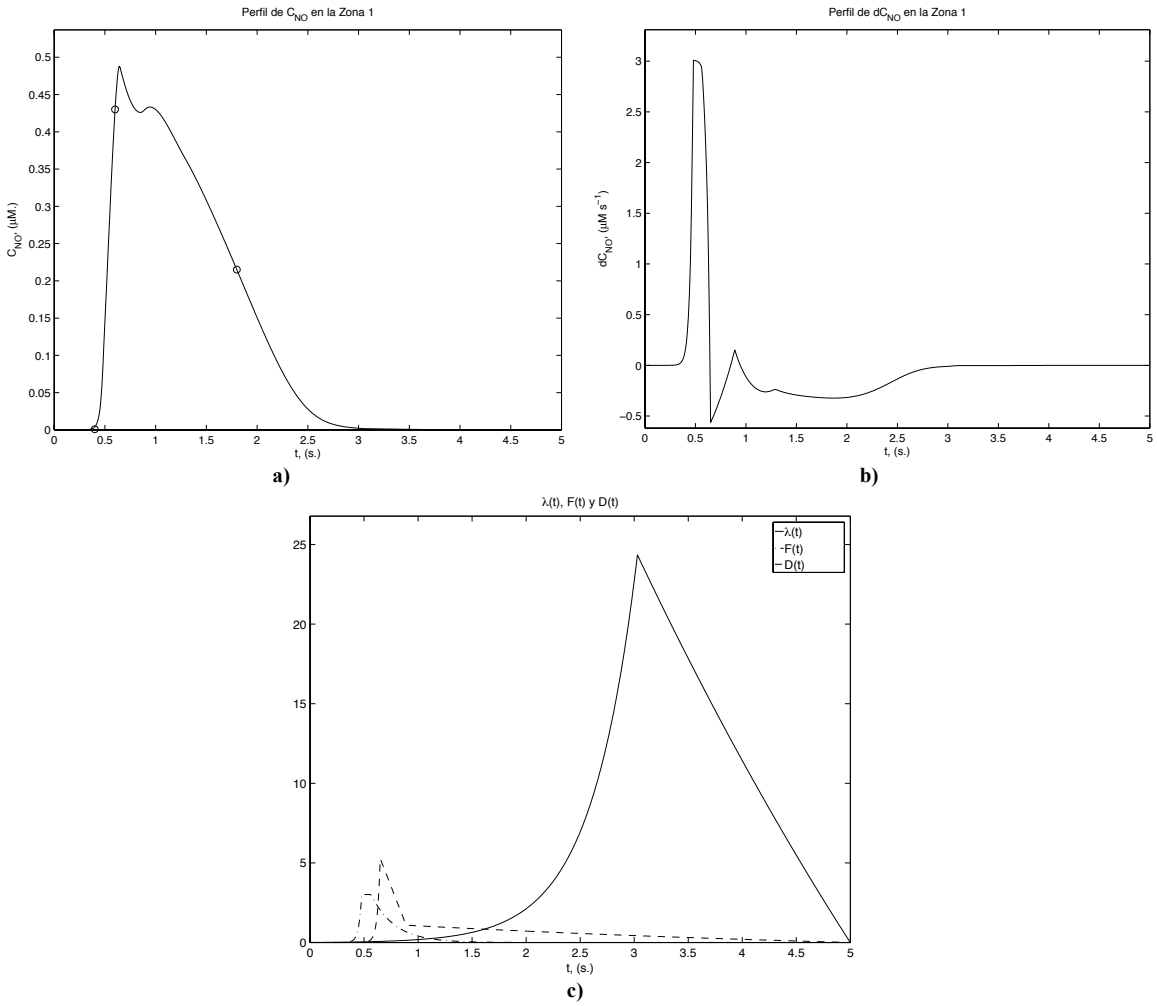


Figura 2.50.- Resultados del procedimiento de Ajuste en la zona 1. a) Perfil de $C_1(t)$, b) Perfil de $dC_1(t)/dt$, c) Perfiles de $F_1(t)$ (.-), $D_1(t)$ (--) y $\lambda_1(t)$ (-)

Las figuras 2.50 y 2.51 muestran los perfiles de las concentraciones C_1 y C_2 y de sus variaciones con respecto al tiempo, dC_1/dt y dC_2/dt, ajustados por el procedimiento descrito anteriormente, así como los perfiles en el tiempo de los procesos de síntesis en la zona 1, difusión y autorregulación en ambas zonas.

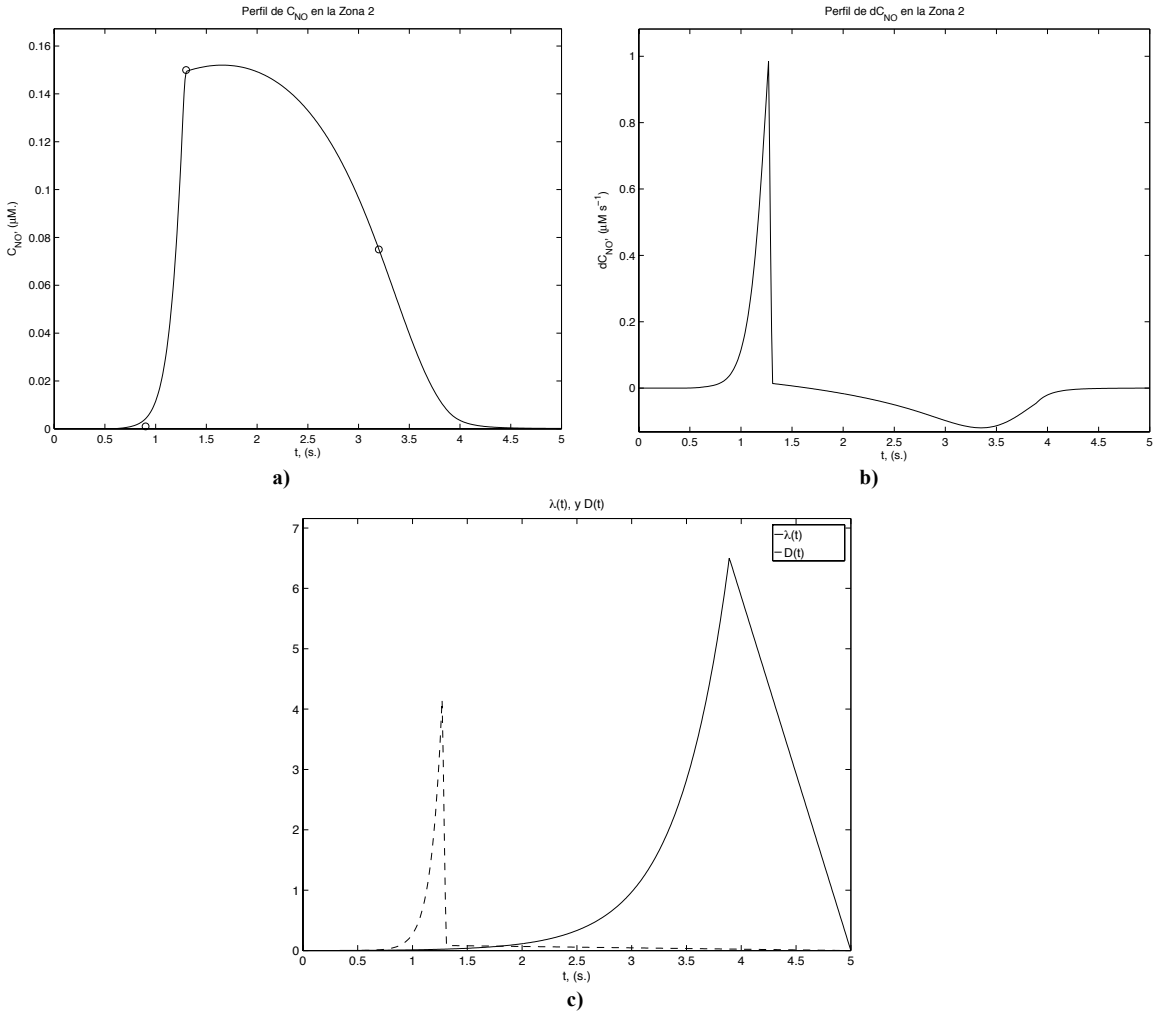


Figura 2.51.- Resultados del procedimiento de Ajuste en la zona 2. a) Perfil de $C_2(t)$, b) Perfil de $dC_2(t)/dt$, c) Perfiles de $D_2(t)$ (--) y $\lambda_2(t)$ (-)

Estudio Computacional de la Difusión del Óxido Nítrico – Formación de Estructuras Complejas

Como tercer y último apartado en el desarrollo del *Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales*, planteamos un estudio de la dinámica del NO – cuando ésta toma la expresión de síntesis/generación del NO, difusión del NO, autorregulación del NO, así como la combinación del NO con otras sustancia en cerebro – que nos permite analizar el comportamiento de la DNB en entornos de características no-isotrópicas y no-homogéneas, tal como entendemos que son las características de la RNB y las cuales muy seguramente se encuentran implicadas en la formación de las estructuras complejas.

Es en este apartado donde terminamos la identificación, definición y estudio del resto de atributos asociados a la dinámica del NO, prestando especial atención a la NOD, por su característica primaria y base sobre el resto en la caracterización de la dinámica del NO. Es la NOD la que nos permite estudiar las influencias del NO, en base a los gradientes direccionales y en las zonas subyacentes donde no existe síntesis de NO pero si recepción. Hasta ahora, el estudio de la posible influencia del NO en diferentes zonas del entorno de estudio, la asociábamos con la cantidad de NO que pueda existir en dicha zona, y no se tenía en cuenta de dónde se podía estar recibiendo dicho NO. El primer intento de hacer esto lo planteábamos en el *Modelo de Continuo basado en Funciones de Bessel,* y lo hacíamos mediante la definición de las funciones $NOD_n(x,y)$ (donde n se corresponde con la dirección, ver expresión 2.10). Estas funciones tenían un carácter local al punto (x,y) de estudio. La NOD planteada en este apartado rompe ese carácter local y nos permite conocer la influencia que un compartimento h puede estar haciendo en otro compartimento g, mediante la dinámica del NO que ha estado presente en el entorno, de forma independiente a la distancia que los separa y las características que pueda tener el entorno existente entre ellos.

Lo anterior nos permite estudiar la emergencia de estructuras complejas que segmentan el entorno, obteniendo una ordenación/organización global en base a criterios y dependencias locales, así como la identificación de zonas de aislamiento que puedan tener implicaciones en fenómenos de sincronismo, o reclutamiento, neural.

Del resultado del análisis anterior, perseguimos conclusiones que nos permitan dotar al Marco Teórico del Estudio del NO, con el formalismo de cuantificación adecuado para la

Capacidad de Representación de la Información asociada a un tipo de esquema de señalización como este (basado en la dinámica del NO), y y cuando está en conjunción con el esquema de señalización clásico en la RNB.

La dinámica de la estructura compleja DNB, puede ser analizada y estudiada si conseguimos tener una definición de ella misma donde esta definición, por un lado dependa de la propia dinámica del NO, y por otro, y mediante la definición de esta última, de las características del medio en relación a la no isotropía y no homogeneidad. De la misma forma, y con el objetivo de estudiar las implicaciones que esta dinámica de la DNB tiene en la capacidad de representación de la información de la VT (como esquema de señalización en estudio), será necesario tener una definición de la capacidad de representación de la información de las diferentes vecindades que se conforman, así como sus evoluciones temporales o dinámicas. Es más, con el propósito de poder decir algo en relación a la pregunta de si existe un aumento en la cantidad de información manipulada en la RNB cuando se consideran coincidentes, y cooperantes, los dos esquemas de señalización (señalización clásica y VT), consideramos conveniente analizar en una primera fase los diversos conceptos asociados al esquema de señalización de la dinámica del NO, y dejar para una segunda fase en futuros trabajos, el análisis de los dos esquemas de señalización trabajando conjuntamente.

Procedemos a continuación a realizar la definición de los siguientes elementos de estudios: *Direccionabilidad* del NO, la *Influencia Media* del NO, un nuevo tipo de *Vecindad por Difusión basada en la Direccionabilidad* del NO en contra de la DNBL que se define en función del nivel de NO, el *Centro de Difusión*, *Alcance* y *Capacidad de Representación* de la Vecindad de Difusión por Direccionabilidad.

Direccionabilidad del NO, (NOD)

Antes de definir el concepto que nos permitirá cuantificar la influencia que un compartimento realiza en otro, cuando nos encontramos en un entorno donde existe VT, y en cuya definición se basará la formalización de la dinámica de la DNB, debemos establecer qué entendemos por Orientación Media, o NOD.

La NOD es una magnitud que nos permitirá asignar a cada compartimento *i* el valor de un estado asociado al movimiento, o desplazamiento, que está realizando el NO a lo largo de

la dimensión en cuestión, y calcular así la probabilidad que tiene dicho compartimento de estar en dicho estado.

La NOD, matemáticamente calculada en varios pasos, se encuentra definida para cada compartimento y dimensión, y su valor está en función de las dinámicas de concentración de NO asociadas a los compartimentos adyacentes por dimensión. En el cálculo de los compartimento adyacentes debemos tener en cuenta el esquema de propagación definido (es importante tener bien catalogado el concepto de Esquema de Propagación – configuración que tienen las conexiones entre compartimentos para formar el medio compartimental donde la difusión del NO tiene lugar – que en nuestro caso se corresponde con un Esquema de Propagación tipo *von Neumann* cuando trabajamos en un entorno de tres dimensiones).

Lo dicho nos permite establecer la expresión 2.23 para realizar el cálculo de los valores de $\psi_0(h, t)$, $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ en relación a los valores que nos cuantifican la probabilidad de que el compartimento h se encuentra en los estados 0, 1 y 2, en correspondencia con que esté resultando indiferente, permitiendo, o prohibiendo, la influencia entre compartimentos a través de él mismo en una dimensión determinada.

$$\psi_0^{d_i}(h,t) = 1 - \left(\psi_1^{d_i}(h,t) + \psi_2^{d_i}(h,t)\right)$$

$$\psi_1^{d_i}(h,t) = \frac{\int_0^t H\left(C_{h+1}^{d_i}(\tau) - C_{h-1}^{d_i}(\tau)\right)d\tau}{\int_0^t \left|\operatorname{sgn}\left(C_{h+1}^{d_i}(\tau) - C_{h-1}^{d_i}(\tau)\right)\right|d\tau} \qquad 2.23$$

$$\psi_2^{d_i}(h,t) = \frac{\int_0^t H\left(C_{h-1}^{d_i}(\tau) - C_{h+1}^{d_i}(\tau)\right)d\tau}{\int_0^t \left|\operatorname{sgn}\left(C_{h+1}^{d_i}(\tau) - C_{h-1}^{d_i}(\tau)\right)\right|d\tau}$$

donde $H(x)$ es la función escalón en base a la siguiente definición: $H(x) = 0$ para todo valor de $x \leq 0$ y $H(x) = 1$ para todo valor de $x > 0$.

De lo anterior podemos obtener la expresión de **NOD**(h, t) asociada a la NOD, expresión 2.24.

$$\mathbf{NOD}(h,t) = \begin{pmatrix} \psi_0^{d_0}(h,t) & \psi_0^{d_1}(h,t) & \cdots \\ \psi_1^{d_0}(h,t) & \psi_1^{d_1}(h,t) & \cdots \\ \psi_2^{d_0}(h,t) & \psi_2^{d_1}(h,t) & \cdots \end{pmatrix} \qquad 2.24$$

El valor de **NOD** es dependiente del tiempo y es calculado para cada compartimento *h* de nuestro entorno. El número de columnas de la matriz se corresponde con el número de dimensiones de nuestro entorno. Para el caso de un entorno unidimensional, **NOD** es un vector columna; para el caso de un entorno de dos dimensiones, **NOD** es una matriz de 3×2; y para el caso de un entorno tridimensional, **NOD** es una matriz de 3×3.

La figura 2.52, nos muestra diferentes momentos temporales para un mismo compartimento donde existe NO. Tal como podemos deducir de dicha figura, la NOD aporta un grado de información adicional a lo que nos aporta el nivel de NO, o el gradiente de NO, ya que nos revela cómo ha sido el movimiento del NO a lo largo del tiempo.

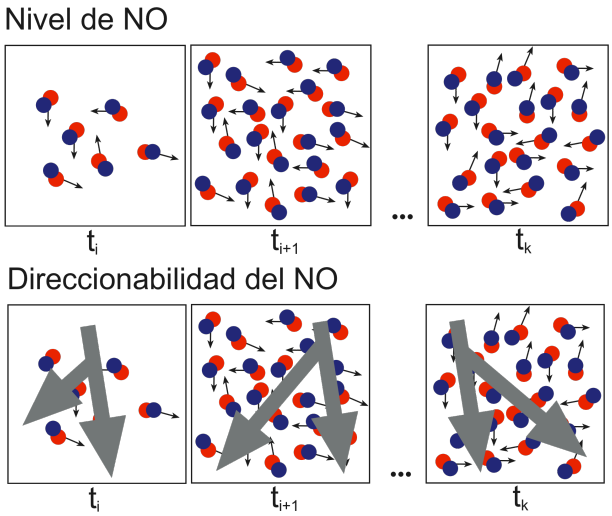


Figura 2.52.- Diagrama gráfico de NOD en un mismo compartimento para diferentes momentos de tiempo t_i, t_{i+1} y t_k, así como su comparativa con el concepto de Nivel de NO.

El estudio de esto último puede ser realizado sin tener en cuenta el nivel de NO, considerando sólo los criterios de direccionabilidad del NO, tal como esta recogido en el desarrollo de las expresiones 2.23 y 2.24. Lo cual nos permitirá obtener finalmente una definición de la DNB bajo criterios de direccionabilidad, o por el contrario, podemos hacer el mismo estudio considerando el nivel de NO que existe en la zona, y por medio del cual

se generan las estructuras complejas DNB, que nos permitirá obtener paralelamente una definición de la DNB bajo criterios de nivel de NO[54].

Explicaremos ahora con mayor detalle los conceptos que se encuentran asociados al concepto de la NOD. Supongamos un medio de dos dimensiones (ver figura 2.53), totalmente isotrópico y homogéneo, donde ocurre un solo proceso de síntesis de NO en el compartimento *(i,j)* y donde se considera que no existe autorregulación de NO.

Dicho compartimento divide cada eje de dimensión en dos partes en base a su posición. En la dimensión d_0 tenemos los compartimentos *(i,k)* donde $k < j$, y los compartimentos *(i,r)* donde $r > j$. De igual forma en la dimensión d_1 tenemos los compartimentos *(s,j)* donde $s < i$ y los compartimentos *(v,j)* donde $v > i$.

Realizamos el análisis de cual puede ser el comportamiento de las funciones $\psi_0(h,t)$, $\psi_1(h,t)$ y $\psi_2(h,t)$ en cada una de las dimensiones.

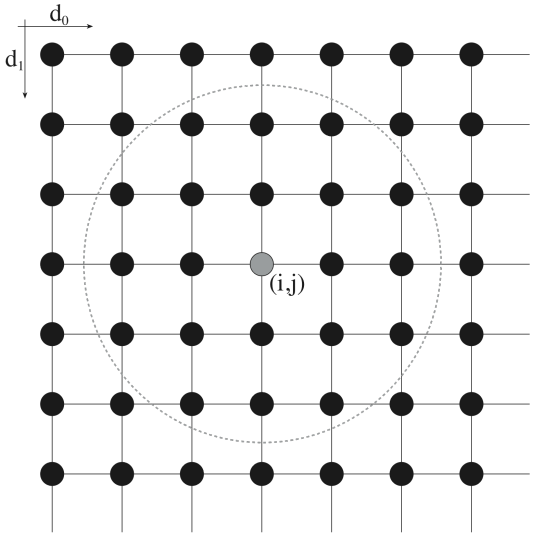


Figura 2.53.- Entorno de dos dimensiones donde se elige un compartimento, el (i,j), y en el que se produce un proceso de síntesis, o generación de NO.

En d_0, y siguiendo el eje *i* se verifica que:

- $\psi_1((i,k),t \to \infty) > 0$, si y sólo si $k > j$ y $\psi_1((i,k),t \to \infty) = 0$, si y sólo si $k \leq j$.

[54] Ver **ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos** apartado *Diferentes formas de calcular la NOD en el Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales* donde se encuentra la expresión corresondiente a la expression 2.23 cuando se quiere hacer el estudio en base al criterio de Nivel de NO.

- $\psi_2((i,k),t \to \infty) > 0$, si y sólo si $k < j$ y $\psi_2((i,k),t \to \infty) = 0$, si y sólo si $k \geq j$.
- $\psi_0((i,k),t \to \infty) > 0$, si y sólo si $k = j$ y $\psi_0((i,k),t \to \infty) = 0$, si y sólo si $k \neq j$.

Sobre el mismo eje *i*, pero considerando la dimensión d_1, se verifica que $\psi_1((i,k),t \to \infty) = \psi_2((i,k),t \to \infty) = 0$ y $\psi_0((i,k),t \to \infty) > 0$ para todo valor de *k*.

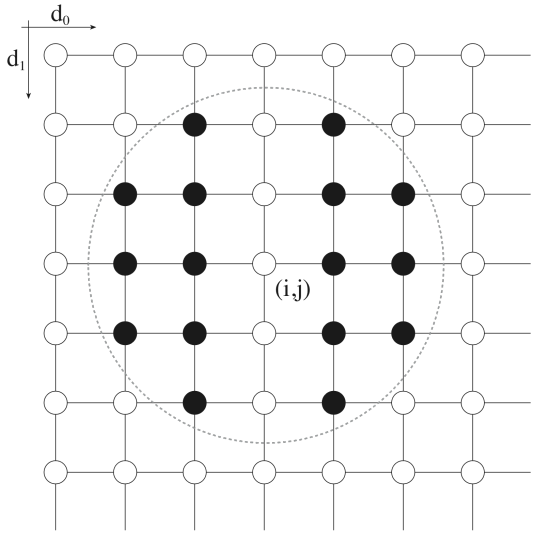


Figura 2.54.- Configuración de compartimentos donde $\psi_0(h,t \to \infty) > 0$, marcados en corlo oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_0.

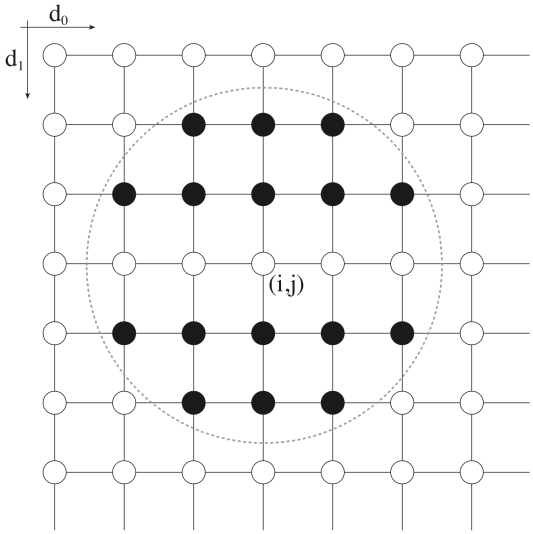


Figura 2.55.- Configuración de compartimentos donde $\psi_0(h,t \to \infty) > 0$, marcados en color oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_1.

Volviendo a la dimensión d_0, pero considerando las anteriores magnitudes a lo largo del eje *i-1*, observamos que presentan un esquema de rango de valores similar al del eje *i* cuando estamos considerando la dimensión d_0, y sólo existen cambios, cuando consideramos la dimensión d_1, de tal forma que $\psi_0((i-1,k),t \to \infty) = \psi_1((i-1,k),t \to \infty) = 0$ y $\psi_2((i-1,k),t \to \infty) > 0$ para todo valor de *k*.

Lo anterior nos permite concluir los siguientes esquemas de rango de valores asociados a las magnitudes de ψ, en función de la dimensión que se está considerando.

- Para d_0 $\psi_0((s,k),t \to \infty) > 0$, si y sólo si $k = j$.
- Para d_1 $\psi_0((s,k), t \to \infty) > 0$, si y sólo si $s = i$.
- Para d_0 $\psi_0((s,k), t \to \infty)$ = Para d_1 $\psi_0((s,k), t \to \infty) = 0$, si y sólo si $s \neq i$ y $k \neq j$.

Mostrado de forma gráfica en las figuras 2.54 y 2.55.

- Para d_0 $\psi_1((s,k),t \to \infty) > 0$, si y sólo si $k > j$.

- Para d_1 $\psi_1((s,k),t \to \infty) > 0$, si y sólo si $s > i$.
- Para d_0 $\psi_1((s,k),t \to \infty)$ = Para d_1 $\psi_1((s,k),t \to \infty) = 0$, si y sólo si $s \leq i$ y $k \leq j$.

Mostrado de forma gráfica en las figuras 2.56 y 2.57.

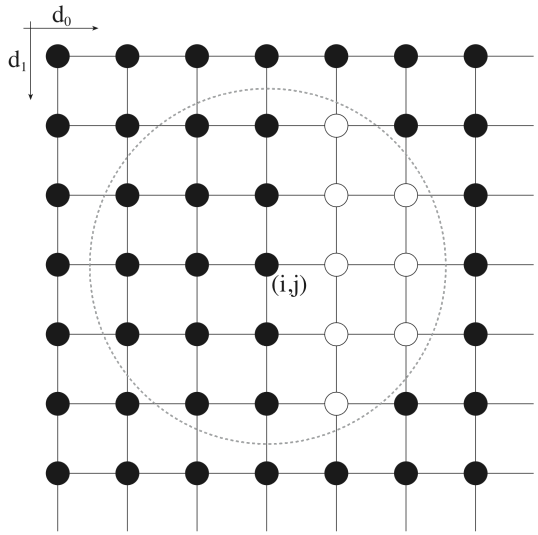


Figura 2.56.- Configuración de compartimentos donde $\psi_1(h,t \to \infty) > 0$, marcados en corlo oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_0.

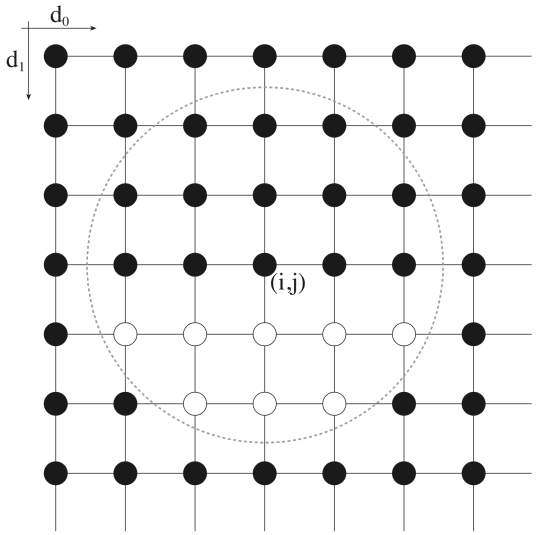


Figura 2.57.- Configuración de compartimentos donde $\psi_1(h,t \to \infty) > 0$, marcados en color oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_1.

- Para d_0 $\psi_2((s,k), d_0, 2, t \to \infty) > 0$, si y sólo si $k < j$.
- Para d_1 $\psi_2((s,k), d_1, 2, t \to \infty) > 0$, si y sólo si $s < i$.
- Para d_0 $\psi_2((s,k), d_0, 2, t \to \infty)$ = Para d_1 $\psi_2((s,k), d_1, 2, t \to \infty) = 0$, si y sólo si $s \geq i$ y $k \geq j$.

Mostrado de forma gráfica en las figuras 2.58 y 2.59.

Debemos tener en cuenta que en base a la definición establecida de las funciones ψ, sobre las que se calcula el valor de la NOD, y dado que la definición de la Influencia Media (AI) se basa en esta última. En un entorno donde sólo ocurre un proceso de síntesis tal como el reflejado en las figuras 2.53 a 2.59, un compartimento h nunca podrá influir en otro compartimento s, a lo largo de una trayectoria T en el entorno que pasa por un compartimento i, si es este último el compartimento en el cual se ha sintetizado el NO.

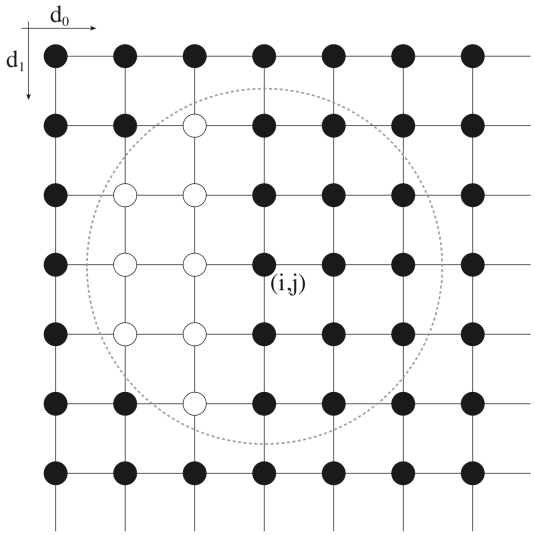


Figura 2.58.- Configuración de compartimentos donde $\psi_2(h,t \to \infty) > 0$, marcados en corlo oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_0.

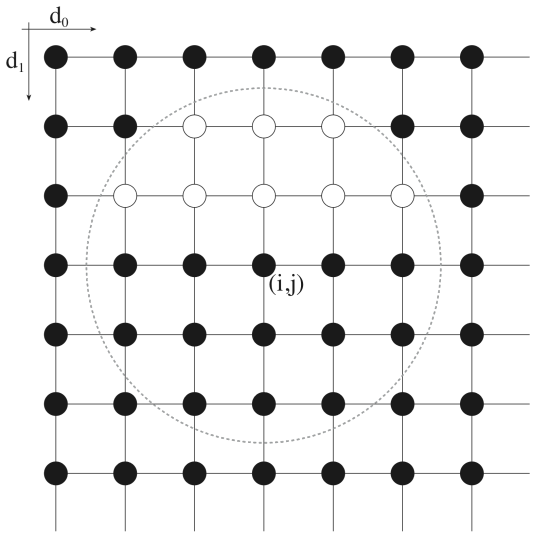


Figura 2.59.- Configuración de compartimentos donde $\psi_2(h,t \to \infty) > 0$, marcados en color oscuro, cuando se está considerando la dimensión d_1.

El desarrollo anterior nos coloca en posición de formular las siguientes preguntas: ¿qué sucede cuando en el medio coinciden varios procesos de síntesis de NO? ¿existe un carácter aditivo en las magnitudes de ψ, y por tanto existirá también dicho carácter aditivo en la AI entre compartimentos? De existir este carácter aditivo, ¿será en todo el entorno o sólo en ciertas zonas del entorno? La simulación computacional del modelo debe poder darnos argumentos y ejemplos que nos permita concluir sobre estas preguntas.

Influencia Media entre compartimentos por la Dinámica del NO, (AI)

En este momento ya estamos en disposición de definir el concepto de Influencia Media entre compartimentos por la Dinámica del NO, en correspondencia con aquella magnitud que cuantifica la influencia que un compartimento *k* está realizando sobre un compartimento *r*. Su cálculo (expresión 2.25), pasa por encontrar el valor máximo del producto sucesivo de las direccionabilidades que nos permiten llegar desde el compartimento *k,* hasta el compartimento *r,* a lo largo de todas las trayectorias *T(k, p, r, T(p, q, r, T(...)))* posibles.

$$AI(k,r,t) = \max\left(\prod_{h \in T(k,p,r,T(p,q,r,T(...)))} \psi_i^{d_j}(h,t) \right) \qquad 2.25$$

Donde *h* es todo compartimento que se encuentre en *T(k, p, r, T(p, q, r, T(...)))*, siendo *T(k, p, r, T(p, q, r, T(...)))* la trayectoria que nos permite ir del compartimento *k* al compartimento *r*, pasando por el compartimento intermedio *p* y utilizando la trayectoria *T(p, q, r, T(...))*, que de manera recursiva presenta la misma definición, trayectoria que nos permite ir del compartimento *p* al compartimento *r*, pasando por el compartimento intermedio *q* y utilizando la trayectoria *T(...)*.

La función $0 < \psi_i(h,t) < 1$ para la dimensión d_j, define la NOD calculada en favor de la dirección que marca la trayectoria *T* seguida. Estando esta última definida sobre el conjunto de dimensiones *j* que pueden existir e implicando seleccionar el valor de $i = 1$ ó 2 en función de si la trayectoria está a favor, o en contra de la dimensión d_j.

Se observa que es un valor que se calcula para un tiempo determinado *t*, pudiendo existir tanto para el caso en el que existen procesos de síntesis/generación de NO en alguno de los compartimentos *k* o *r*, para los que se calcula, como para cuando no existe/n dicho/s proceso/s de síntesis/generación, y ambos compartimentos son meros receptores de NO.

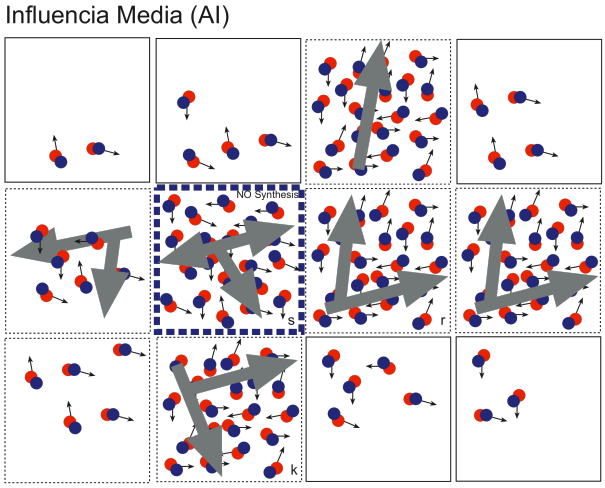


Figura 2.60.- Dinámica del NO en un conjunto de compartimentos mostrándose los compartimentos en los que existe AI entre ellos: *AI(k,r,t)*, *AI(s,r,t)* y *AI(s,k,t)*.

En la figura 2.60 podemos ver representado ambos casos. Por un lado se indica un compartimento *k* que está influyendo en un compartimento *r* cuando ninguno de ellos es el causante de que exista dinámica de NO, ya que no han sido ellos los que han provocado la síntesis/generación de NO. Y a su vez, por otro lado tenemos que el compartimento *s* realiza influencia sobre los compartimentos *k* y *r*, siendo en este caso *s* el compartimento donde se produce la síntesis/generación de NO.

Vecindad de Difusión, (DNB)

Nos centramos aquí en uno de los tipo de DNB, la Vecindad de Difusión por Direccionabilidad de NO (DNBD) en contraposición a la por Nivel de NO[55] (DNBL), la cual la definimos de tal forma que la DNBD de un compartimiento *i* estará formada por el conjunto de compartimentos que cumplen cierto criterio con relación a la AI que el compartimento *i* está causando en ellos. La expresión 2.d nos define de forma genérica este concepto.

$$DNB_i(t) = \left\{ j : Q\left(AI(i,j,t),t\right) \right\} \qquad 2.26$$

Donde $Q(AI(i, j, t),t)$ nos define el criterio Q sobre la AI que el compartimento i está haciendo en el compartimento j, representando j todo compartimento que cumpla Q.

Un ejemplo de definición de criterio puede ser que la AI supere cierto valor umbral $\theta(t)$, lo cual establece que el compartimento j pertenece a la $DNBD_i \equiv$ vecindad que el compartimento i está formando, si la AI que este último realiza en el primero supera el valor umbral. Escrito según la formulación propuesta tenemos que $j \in DNBD_i(t) \Leftrightarrow Q(AI(i, j, t), t)$ es cierta, donde Q se define según la expresión lógica $AI(i, j, t) > \theta(t)$.

Al igual que la Influencia Media, la DNBD que un compartimento está realizando depende del tiempo t, y puede cambiar a lo largo de este. Provocando esto que un compartimento que en un momento dado pertenece a una DNBD, en un instante posterior no pertenezca, o viceversa. Soportándose sobre lo anterior el carácter dinámico, y cambiante, que puede presentar la DNBD.

[55] El desarrollo presentado es también válido para la DNBL teniendo en consideración que la definición de la NOD admite ambas definiciones en función de como se definan las expresiones fianales de las funciones ψ.

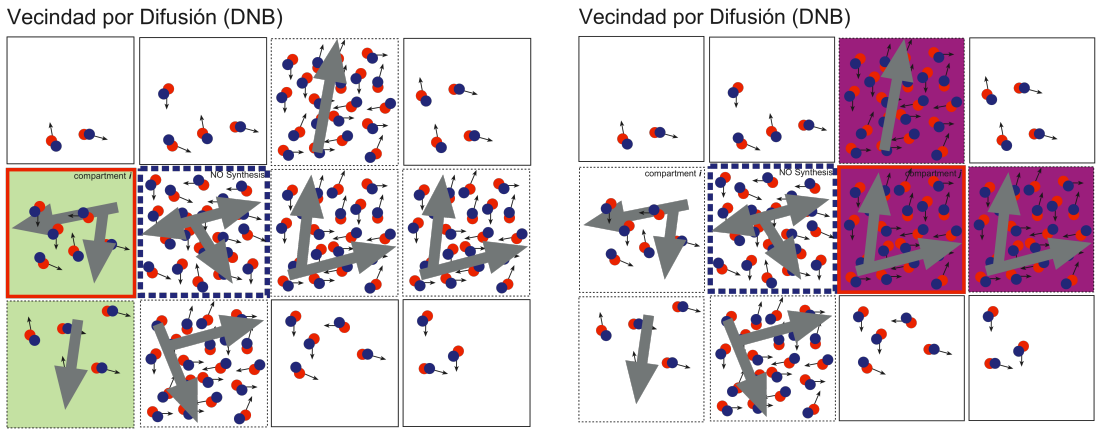


Figura 2.61.- Dinámica del NO en un conjunto de compartimentos mostrándose diversas vecindades a) $DNBD_i(t)$ (compuesto por dos compartimentos) y b) $DNBD_j(t)$ (compuesto por tres compartimentos).

A su vez, la forma en la que se define el criterio Q provoca diversos tipos de vecindades. Hemos visto la definición de una DNBD según el criterio de superación de una función umbral $\theta(t)$, pero quizás el estudio puede requerir que se trabaje con vecindades donde la AI se encuentre entre dos valores umbral, θ_1 y θ_2 a lo largo del tiempo. En tal caso el criterio Q se encontraría definido por la expresión lógica $\theta_1(t) < AI(i, j, t) < \theta_2(t)$.

La figura 2.61 nos muestra la formación de la DNBD que están realizando diversos compartimentos en el entorno. Por un lado tenemos el compartimento i (figura 2.61.a) formando la $DNBD_i(t)$ compuesta por dos compartimentos en los cuales no existe ningún proceso de síntesis/generación de NO, y por otro lado tenemos el compartimento j (figura 2.61.b) formando la $DNBD_j(t)$ compuesta por tres compartimentos y al igual que en caso anterior ninguno de ellos ha provocado un proceso de síntesis/generación de NO. En ambos casos, la representación de la figura 2.61 recoge el estado de las vecindades para un tiempo determinado, pudiendo modificarse ambas vecindades a medida que avanzamos en el tiempo o se generan otros procesos de síntesis/generación de NO.

Asociado al concepto de DNBD podemos definir una serie de conceptos y herramientas que nos permiten argumentar aspectos relevantes sobre la Dinámica del NO. Los siguientes tres apartados definen los conceptos de Centro de Difusión de la DNBD, Alcance de la DNBD y Capacidad de Representación de la Información de la DNBD.

Centro de Difusión de la DNB, (CDNBD)

Para poder analizar como se desplazan las influencias del NO por el medio de difusión, así como cual es su dependencia con la no-isotropía y la no-homogeneidad, hemos definido el concepto de DNBD. Intuimos que la forma de dicha vecindad dependerá en cierto grado de estas condiciones de no-isotropía y no-homogeneidad anteriormente indicadas. Así mismo, la DNBD de un compartimento *i*, o la estructura compleja que este genera, se puede calcular en cualquier instante de tiempo. A cada una de estas instancias de la DNBD se le puede calcular su Centro de Difusión de la Vecindad (CDNBD). Este CDNBD determina una posición (el compartimento), que se corresponde con aquella posición promedio de todas las AI que los compartimentos, pertenecientes a la vecindad, realizan entre ellos mismos (ver expresión 2.27).

$$CDNB_i(t) = \sum_{j \in DNB_i} AI(i,j,t)\mathbf{r}_j \Big/ \sum_{j \in DNB_i} AI(i,j,t) \qquad 2.27$$

Donde $\mathbf{r}_j$ se corresponde con la posición que tiene el compartimento *j* en el medio de difusión.

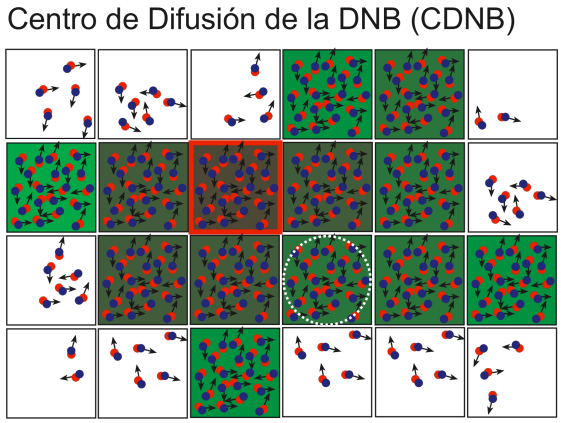


Figura 2.62.- CDNB de una DNB correspondiéndose a un compartimento del entorno.

La figura 2.62 muestra el CDNBD de la DNBD que realiza un compartimento genérico. En ella podemos ver como el CDNBD es una posición dentro del entorno de compartimentos y no tiene porque coincidir con el compartimento que está generando las DNBD.

Alcance de la DNBD, (DNBDL)

Definimos el Alcance de la Vecindad de Difusión por Direccionabilidad (DNBDL) de un compartimento *i* como el $max(|\mathbf{r}_j-\mathbf{r}_i|)$, donde $\mathbf{r}_i$ es el vector de posición del compartimento *i*, $\mathbf{r}_j$ es el vector de posición asociado al compartimento *j*, y dicho compartimento se corresponde con cualquiera de los compartimentos pertenecientes a la DNBD del compartimento $i, j \in V_i(t)$. Ver figura 2.63.

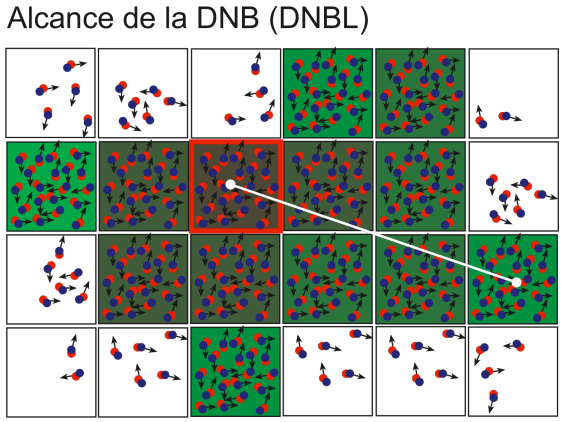


Figura 2.63.- DNBL de una DNB.

Capacidad de Representación de la Información de la DNBD, (CRDNBD)

Antes de pasar a la definición de la Capacidad de Representación de la Información de la DNB (CRDNB) debemos disponer de una expresión para la Capacidad de Representación de la Información (CR) de un compartimento. La CR pasa por cuantificar el valor de la autoinformación asociada a cada uno de los estados de la NOD, el cual presenta una probabilidad de $\psi_i(h,t)$ para una d_j, y considerar la sumatoria ponderada de todos estos valores por dimensión. La expresión 2.28 recoge el cálculo de las diferentes autoinformaciones asociadas con una dimensión d_i determinada.

$$\begin{aligned} I_0^{d_i}(h,t) &= -\log\left(\psi_0^{d_i}(h,t)\right) \\ I_1^{d_i}(h,t) &= -\log\left(\psi_1^{d_i}(h,t)\right) \\ I_2^{d_i}(h,t) &= -\log\left(\psi_2^{d_i}(h,t)\right) \end{aligned} \qquad 2.28$$

De los anteriores deducimos el valor de $CR(h,t)$ asociada a la dimensión d_i.

$$CR^{d_i}(h,t) = -\left(\psi_0^{d_i}(h,t) I_0^{d_i} + \psi_1^{d_i}(h,t) I_1^{d_i} + \psi_2^{d_i}(h,t) I_2^{d_i}\right) \qquad 2.29$$

Y de este último el vector que define la **CR***(h,t)* de un compartimento *h*.

$$\mathbf{CR}(h,t) = \left(\; CR^{d_0}(h,t) \quad CR^{d_0}(h,t) \quad \cdots \; \right) \qquad 230$$

El desarrollo anterior nos permite converger en el cálculo de la CRDNBD en base a la expresión 2.31.

$$\mathbf{CRDNB}_i(t) = \sum_{h \in DNB_i(t)} \mathbf{CR}(h,t) \qquad 2.31$$

Esta definición de la CRDNBD establece que cuanto mayor Entropía exista en la dinámica del NO, mayor valor alcanza CRDNBD en relación al esquema de señalización.

Resultados - Formación de Estructuras Complejas

Estructuramos nuestro estudio en un conjunto de experiencias. La primera de ellas se realiza en un entorno de 51×51×5 compartimentos, cubriendo un volumen de 510×510×50 μm^3, tal como se muestra en la figura 2.64.

Así mismo, en todos los casos se utiliza un Esquema de Propagación en el entorno de tipo *von Neumann*.

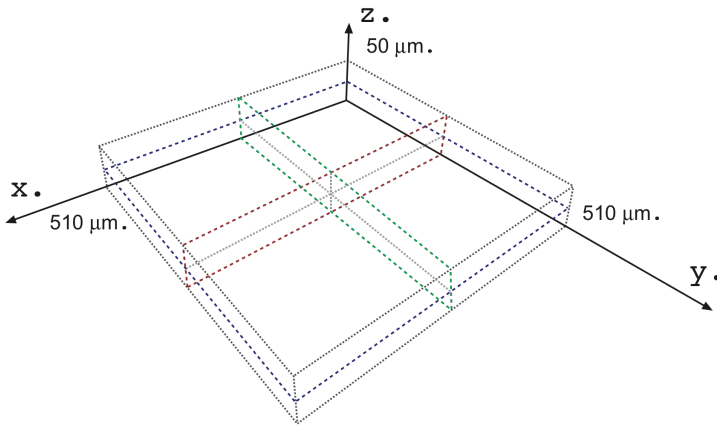
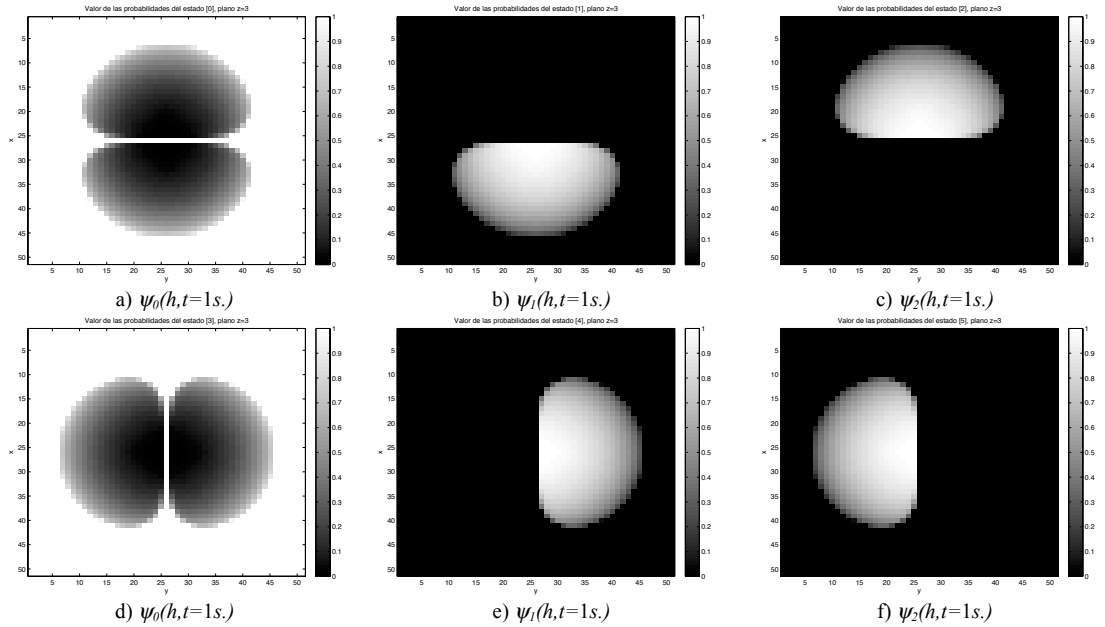


Figura 2.64.- Entorno de 51×51×5 compartimentos sobre el que trabajará el modelo matemático / computacional para el estudio de la dinámica del NO.

Utilizamos un entorno isotrópico y homogéneo en λ, con valores D = $3.3 \cdot 10^3$ $\mu m^2 s^{-1}$, , λ = 0 s^{-1} (sin autorregulación).

Se utilizan dos morfologías globales de síntesis/generación, por un lado utilizamos una síntesis/generación aislada, estando ubicada en el centro del entorno, y por otro lado hacemos coexistir 4 fuentes ubicada en el centro de cada cuadrante. En todos los casos, la morfología de cada uno de los procesos de síntesis/generación es de tipo trapezoidal y de duración 0.2 *s*., comenzando en t = 0 s. El tiempo total de computo del modelo es de 1 *s*.



a) $\psi_0(h,t=1s.)$ b) $\psi_1(h,t=1s.)$ c) $\psi_2(h,t=1s.)$

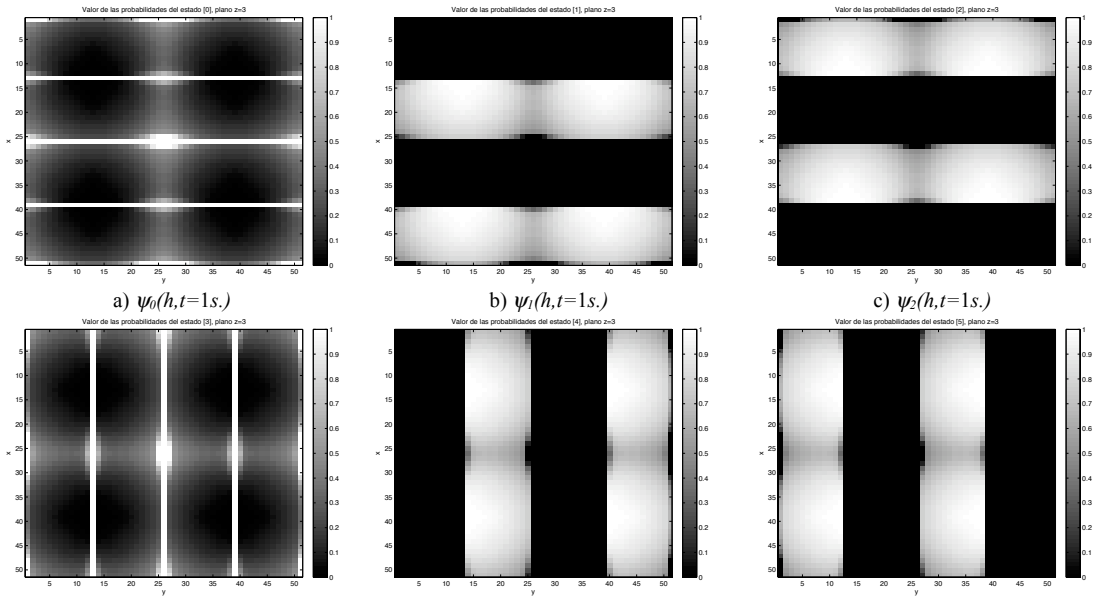
d) $\psi_0(h,t=1s.)$ e) $\psi_1(h,t=1s.)$ f) $\psi_2(h,t=1s.)$

Figura 2.65.- Resultados de las funciones ψ's asociadas con el cálculo de la NOD cuando sólo existe un solo proceso de generación/síntesis en el centro del entorno.

La figura 2.65 nos muestra el valor de las funciones $\psi_0(h,t=1s.)$, $\psi_1(h,t=1s.)$ y $\psi_2(h,t=1s.)$ para la dimensión *x* (2.65a, 2.65b y 2.65c respectivamente), colocada en la vertical, y en la dimensión *y* (2.65d, 2.65e y 2.65f respectivamente), colocada en la horizontal. Todas estas gráficas muestran los valores asociados a los compartimentos situados en el plano z=3 y un nivel claro, cercano al blanco, se corresponden con valores altos de dichas funciones, las cuales están acotadas en el intervalo *(*0..1*)*. Las zonas claras mostradas en las figuras 2.65a y 2.65d se corresponden con aquellas zonas donde existe coincidencia en las dinámicas del NO de los compartimentos adyacentes (según el esquema de propagación utilizado), y en este caso, salvo en la zona central de ambas figuras, se corresponde con zonas del entorno donde no ha existido NO.

Las figuras 2.65b, 2.65c, 2.65e y 2.65f nos muestran las zonas donde la direccionabilidad del NO sustenta las posibles influencias que los compartimentos se hacen entre ellos. Las

zonas claras de las figuras, se corresponden con valores altos de la direccionabilidad. Por ejemplo, en la figura 2.65b se muestra el valor de la función $\psi_1(h, t=1s.)$ correspondiente a la dimensión *x*, y vemos que se presentan valores altos en dicha función cuando pasamos en la vertical al compartimento que ha realizado la síntesis/generación de NO. De igual forma podemos argumentar en las figura 2.65c para la función $\psi_2(h, t=1s.)$ en la dimensión *x*, 2.65e para la función $\psi_1(h, t=1s.)$ en la dimensión *y* y 2.65f para la función $\psi_2(h, t=1s.)$ en la dimensión *y*. Se puede observar que lo anterior está concordancia con la definición anteriormente dada en este apartado de la NOD.



a) $\psi_0(h,t=1s.)$ b) $\psi_1(h,t=1s.)$ c) $\psi_2(h,t=1s.)$

d) $\psi_0(h,t=1s.)$ e) $\psi_1(h,t=1s.)$ f) $\psi_2(h,t=1s.)$

Figura 2.66.- Resultados de las funciones ψ's asociadas con el cálculo de la NOD cuando sólo existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno.

La figura 2.66 nos muestra el comportamiento de las funciones $\psi's$ cuando coexisten varios procesos de generación/síntesis en el entorno. Observamos como dichas funciones presentan valores en consonancia con lo producido cuando teníamos un solo proceso pero en este caso las áreas donde dichas funciones presentan valores altos colman todo el área del cuadrante.

De la conjunción de todas estas zonas se puede dibujar la segmentación del entorno en lo relativo a las influencias medias que los compartimentos se hacen entre si y las zonas de aislamiento sobre las que se traza dicha segmentación.

Las siguientes dos figuras (figura 2.67 y 2.68) nos muestran las capacidades de representación que tienen los compartimentos del entorno. Cubrimos el entorno en planos que van desde z = 0 hasta el z = 5. La figura 2.67 es para un entorno donde sólo existe un proceso de generación/síntesis en el centro de dicho entorno y la figura 2.68 se corresponde con el caso de cuatro procesos de generación/síntesis ubicados en el centro de cada cuadrante. En todos los casos los valores claros se corresponden con CR altas.

Observamos dos niveles de organización bien diferenciales en relación a dichos valores. Por un lado tenemos la organización fuera del plano donde se produce la generación/síntesis de NO (planos z = 1, z = 2, z = 4 y z = 5) y por otro la organización que se produce en el plano donde se ha realizado dicho proceso (plano z = 3). Son los compartimentos más cercanos al proceso de generación de NO aquellos que presentan una menor CR organizados según podemos ver en la figura 2.67c.

El comportamiento observado en la figura 2.68 es fácilmente explicable en base al que observamos en la figura 2.67. En este caso todas las estructuras, y organizaciones, de compartimentos se replican pero segmentadas por las zonas de aislamientos que aparecen entre los diferentes cuadrantes.

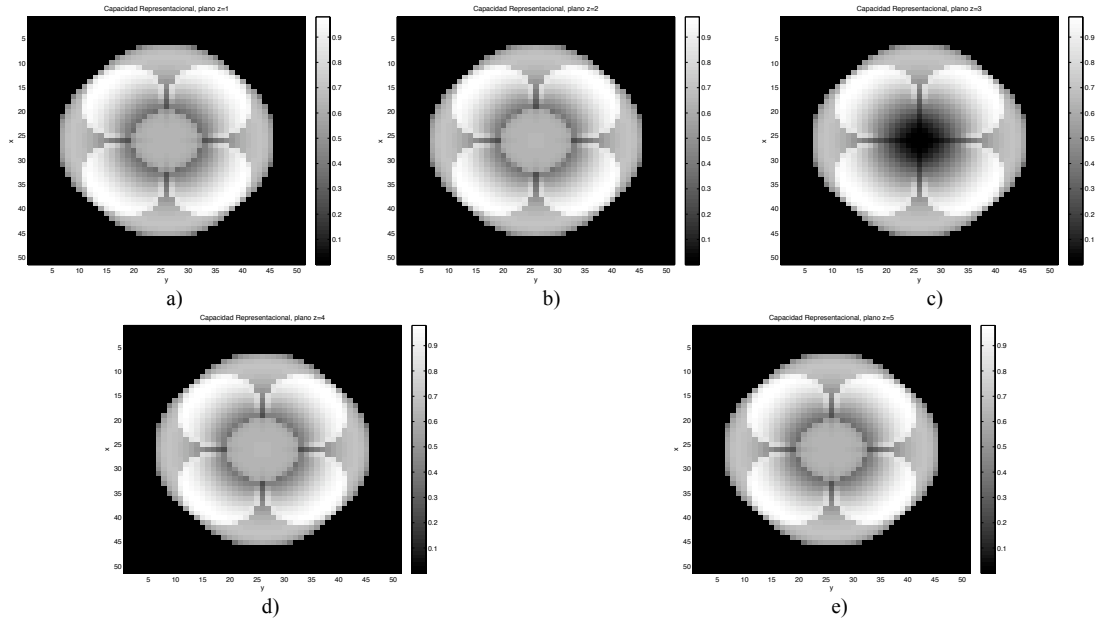


Figura 2.67.- Capacidad de Representación de los compartimentos del entorno, cuando sólo existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5.

Lo anterior nos permite calcular lo mostrado en las siguientes dos figuras (figura 2.69 y 2.70) en relación a las formaciones de las vecindades por direccionabilidad que realiza la dinámica del NO. Observamos en dichas figuras la CR de dichas vecindades tanto cuando existe un solo proceso de generación de NO, como cuando existen varios.

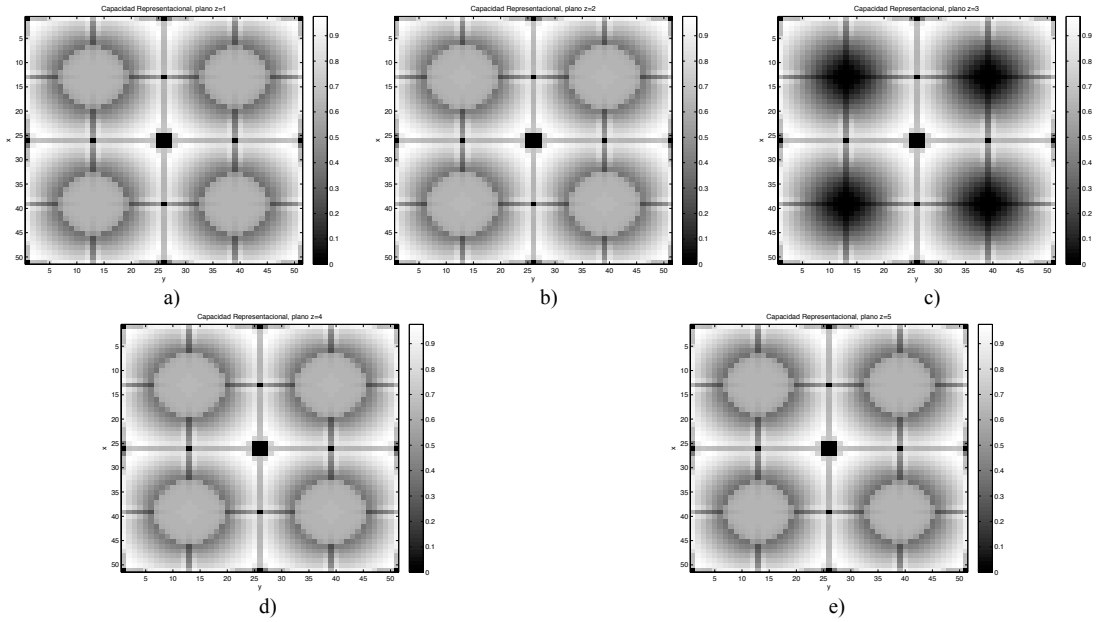


Figura 2.68.- Capacidad de Representación de los compartimentos del entorno, cuando existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5.

Ambas figuras cubren el entorno en planos que van desde z = 0 hasta el z = 5. También se observan dos niveles de organización bien diferenciados: fuera del plano donde se produce la generación/síntesis de NO (planos z = 1, z = 2, z = 4 y z = 5) y en el plano donde se ha realizado dicho proceso (plano z = 3).

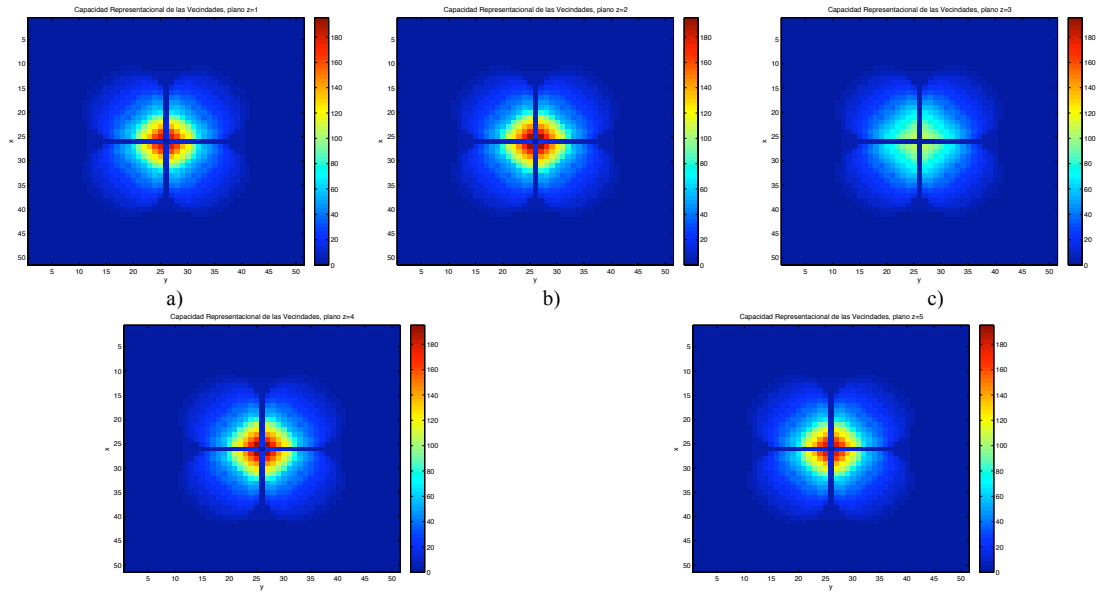


Figura 2.69.- Capacidad de Representación de las DNBD que forman los compartimentos del entorno, cuando sólo existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5.

Son los compartimentos más cercanos al proceso de generación de NO los que presentan las vecindades con mayor capacidad de representación.

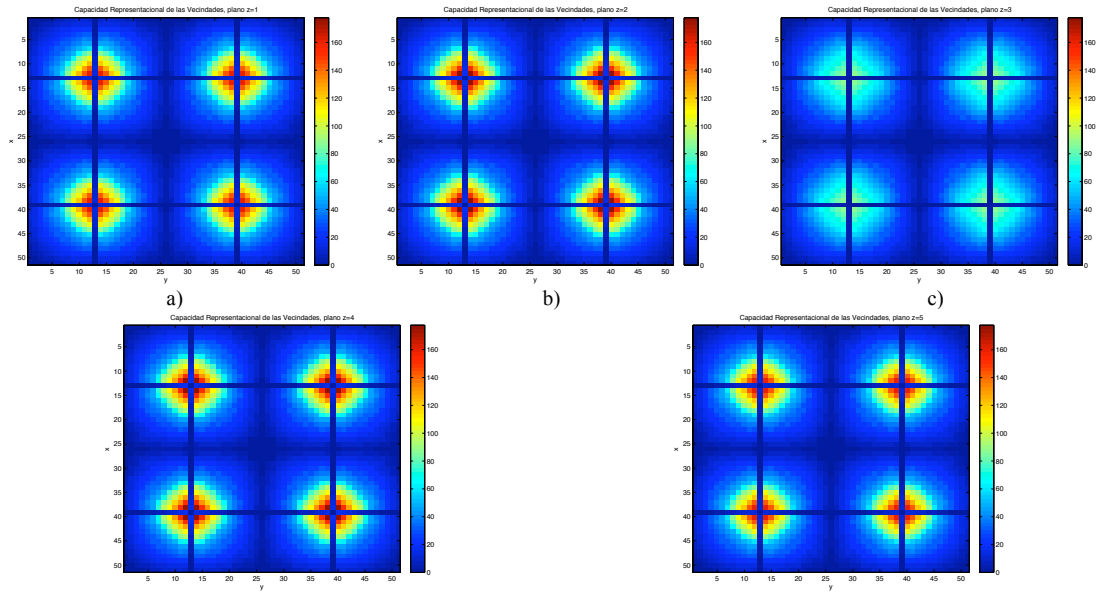


Figura 2.70.- Capacidad de Representación de las DNBD que forman los compartimentos del entorno, cuando existen cuatro procesos de generación/síntesis en el centro de cada cuadrante del entorno. a) z= 1. b) z= 2. c) z= 3. d) z= 4. e) z= 5.

Cuando tenemos varios procesos de generación coexistente en el entorno las estructuras se replican acotadas en todos los casos por las zonas de aislamientos que se producen.

Tal como ya hemos comentado anteriormente, todos los resultados anteriores son para un entorno istrópico y donde la autorregulación no está pesente, pero podemos generalizar dichos resultados para entornos donde la isotropía provocara disparidad de comportamientos y rotura de simetrías, apareciendo zonas de aislamiento y segmentaciones no simétricas del entorno y de las vecindades por direccionabilidad.

Extendemos el estudio anterior de las vecindades de difusión, basadas en direccionabilidad y su correspondiente generación de estructuras complejas realizando una segunda experiencia en un entorno tridimensional, figura 2.71, de 11×11×11 compartimentos cubriendo un volumen en forma de cubo con una longitud de arista de 110 µm.

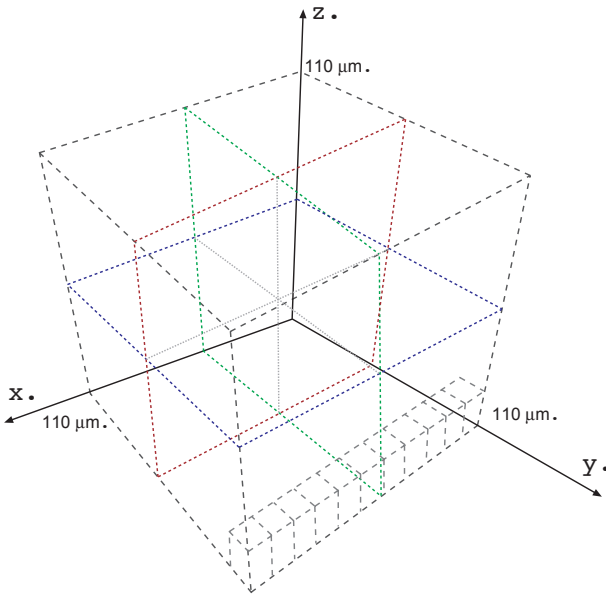


Figura 2.71.- Entorno tridimensional formado por 11×11×11 compartimentos de 10 µm. de arista.

El proceso de generación/síntesis presenta la misma forma trapezoidal que comienza en t = 0 s. y finaliza en t = 0.2 s. Los compartimentos donde tendrán lugar los procesos de síntesis variarán, dependiendo de los análisis que se realicen y los mecanismos que se estudien. El primer estudio observa la generación de la DNB y su dinámica a lo largo del tiempo. Presentaremos un proceso de síntesis único en el compartimento central del entorno ($C_{[6\ 6\ 6]}$). En el segundo estudio, orientado a mostrar la generación de zonas de aislamiento, sobre las cuales se pueden basar segmentación de cómputos e indexación de la información en

entornos biológicos y/o artificiales, generaremos ocho procesos de síntesis simétricos en los compartimentos centrales de cada subcubo ($C_{[4\ 4\ 4]}$, $C_{[4\ 4\ 11]}$, $C_{[4\ 11\ 4]}$, $C_{[4\ 11\ 11]}$, $C_{[11\ 4\ 4]}$, $C_{[11\ 4\ 11]}$, $C_{[11\ 11\ 4]}$ y $C_{[11\ 11\ 11]}$), ver figura 2.71.

En la Figura 2.72 se muestra la dinámica de la forma que presenta la DNB por direccionabilidad, del compartimento ubicado en la posición [5 5 5] en un entorno isotrópico y homogenéo. Concretamente se observan las DNB en los tiempos t = 0.5 s., 0.75 s., 1 s. y 1.5 s. En ella se aprecia el carácter dinámico que presenta dicha estructura compleja, donde el cambio está presente, no solo en la distribución de la AI, sino también en el tamaño de la vecindad, con una disminución gradual y casi simétrica, a lo largo del tiempo.

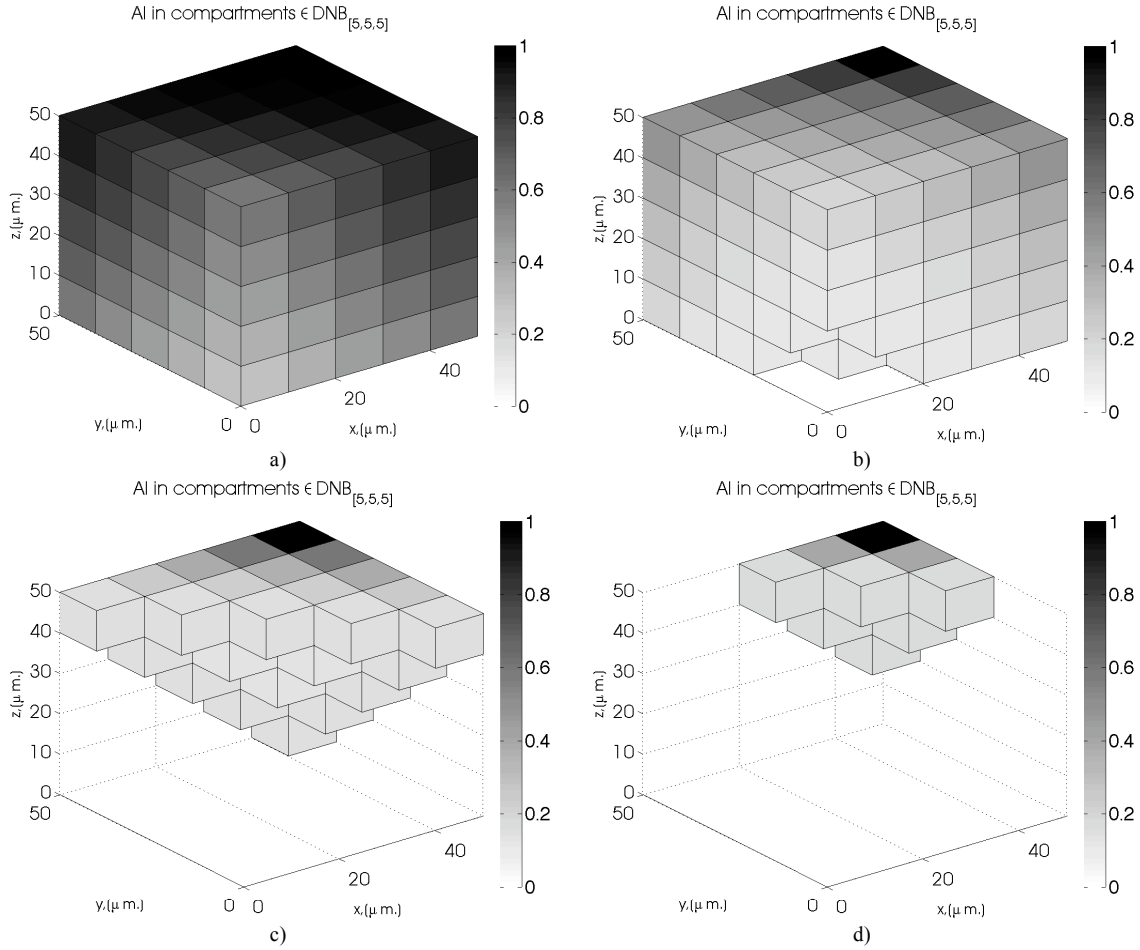


Figura 2.72.- Dinámica temporal de la formación de la DNB asociada al compartimento [5 5 5]. a) $DNB_{[5\ 5\ 5]}$(t = 0.5 s.), b) $DNB_{[5\ 5\ 5]}$(t = 0.75 s.), c) $DNB_{[5\ 5\ 5]}$(t = 1.0 s.) y d) $DNB_{[5\ 5\ 5]}$(t = 1.5 s.).

Teniendo la característica de que en momentos temporales cercanos al proceso de síntesis (t = 0.5 s. y 0.75 s) lo que mas disminuye es la distribución de la AI y el tamaño se mantiene sin variaciones sustanciales, está compuesta por casi todos los compartimentos del cuadrante que forma ([x y z] donde x <=5, y <= 5, z <= 5). A medida que avanzamos en el tiempo (t = 1 s. y 1.5 s.), y nos alejamos del momento temporal del proceso de síntesis, comienza a disminuir el volumen de dicha DNB, cumpliéndose siempre que $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t_a) \in DNB_{[5\ 5\ 5]}(t_b)$ para un valores de $t_a > t_b$ y donde t_a y t_b son tiempos posteriores al tiempo final del proceso de síntesis.

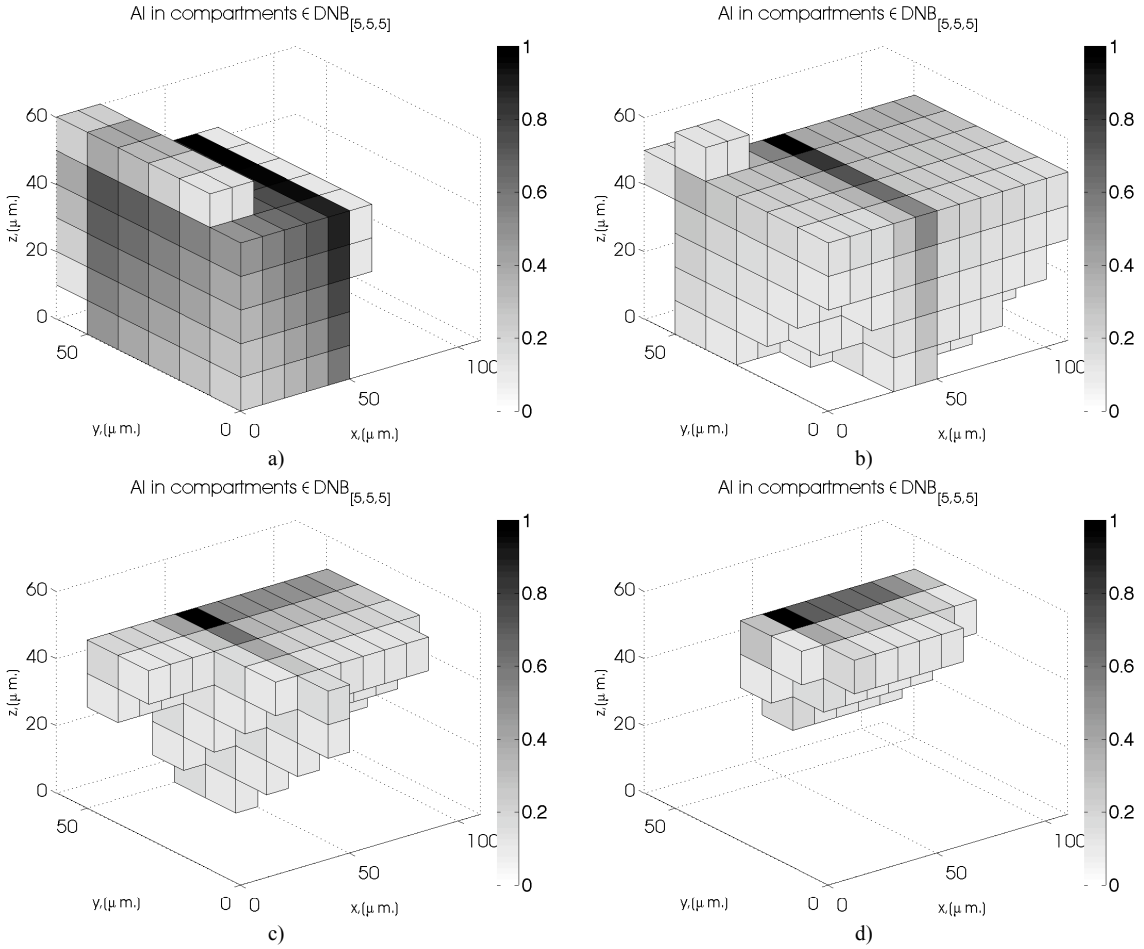


Figura 2.73.- Dinámica temporal de la DNB asociada al compartimento [5 5 5] cuando estamos en un entorno no-isotrópico y no-homogéneo. a) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 0.5$ s.), b) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 0.75$ s.), c) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 1.0$ s.) y d) $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t = 1.5$ s.).

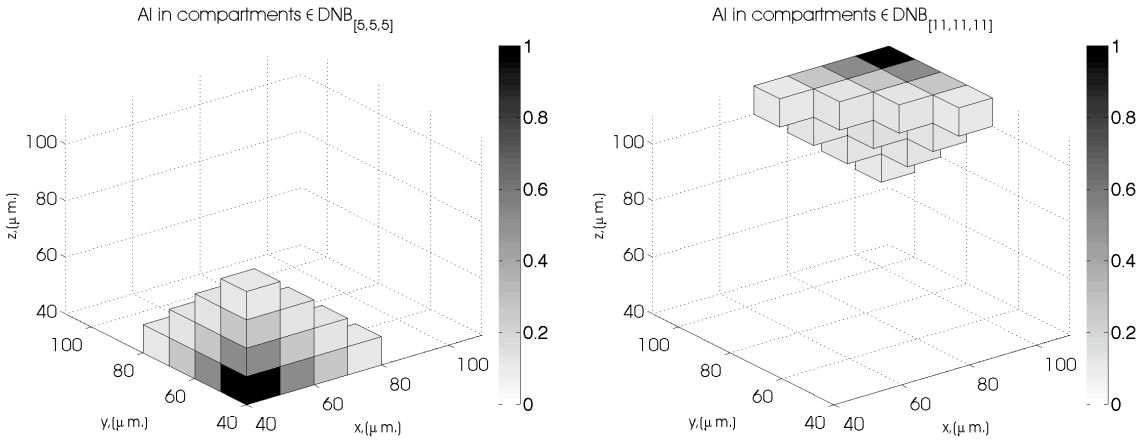
De la misma forma, en dicha figura, podemos ver la distribución que presenta la AI dentro de la propia DNB. Tal como hemos adelantado, el proceso de síntesis en este caso está situado en el compartimento de la posición [6 6 6] del entorno, y este último tiene un

carácter isotrópico y homogéneo en relación a la difusión, la autorregulación de NO y la recombinación de NO con otras sustancias respectivamente.

En la Figura 2.73 se muestra la evolución temporal de la $DNB_{[5\ 5\ 5]}$ en un entorno no isotrópico y no homogéneo en la coordenada X. Se observa como la simetría de la vecindad se rompe y tiende hacía formas con una complejidad estructural mayor. Este hecho permite inferir que la no isotropía y no homogeneidad del entorno implican DNB no simétricas, tanto en la forma como en la distribución de la AI en los compartimentos que pertenecen a dicha DNB. Asimismo, en estos estudios computacionales se observa que la asimetría de las vecindades presenta una dependencia mayor de la no isotropía del entorno, que de la no homogeneidad.

Por otro lado, tenemos que aunque en el límite de la dinámica de la DNB, cuanto $t \rightarrow \infty$, esta alcanza una forma donde su tamaño ha disminuido respecto a las formas en tiempos previos, la dinámica hasta dicha convergencia no es homogénea. Presenta transitorios diferentes a los que observábamos en el entorno isotrópico y homogéneo. Se pueden dar situaciones donde $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t_a) \notin DNB_{[5\ 5\ 5]}(t_b)$ para $t_a > t_b$ y donde t_a y t_b son tiempos posteriores al tiempo final del proceso de síntesis. Esto se puede ver en la Figura 2.73, a) y b), donde $t_a = 0.75$ s. y $t_b = 0.5$ s. Se observa que $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t_a)$ presenta un tamaño mayor que $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t_b)$, habiéndose producido un crecimiento claro en la $DNB_{[5\ 5\ 5]}$.

El siguiente resultado analizado en nuestro entorno tridimensional es la generación de zonas de aislamiento en relación a la AI, y su influencia en las formas de las DNB por direccionabilidad. La figura 2.74 muestra las vecindades asociadas a los compartimentos ubicados en las posiciones [5 5 5] y [10 10 10], $DNB_{[5\ 5\ 5]}$ y $DNB_{[10\ 10\ 10]}$, cuando coexisten 8 procesos de generación tal como hemos explicado anteriormente. Se puede observar, en la forma de $DNB_{[5\ 5\ 5]}(t)$ y $DNB_{[10\ 10\ 10]}(t)$, que son estructuras que no comparten ningún compartimento a lo largo del tiempo. Esto es debido a la existencia de una zona entre los dos compartimentos, más allá de la cual, el compartimento [5 5 5] nunca consigue influir en los compartimentos, y al contrario. Esto produce la generación de límites que segmentan el entorno en base a los procesos de síntesis simultáneos que existan y las denominadas zonas de aislamiento.



a) b)

Figura 2.74.- … DNB asociadas a los compartimentos ubicados en las posiciones [5 5 5] a) y [10 10 10] b), cuando coexisten 8 procesos de generación ubicados en las posiciones [4 4 4], [4 4 11], [4 11 4], [4 11 11], [11 4 4], [11 4 11], [11 11 4] y [11 11 11], en un entorno isotrópico y homogéneo.

Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas

Podemos identificar como principales hitos alcanzados en los anteriores modelos[56], aquellos obtenidos en base a modelar, simular y representar la dinámica de difusión del NO de forma independiente a las características, de isotropía y homogeneidad, del medio. Lo anterior nos ha permitido definir herramientas formales para el estudio de las influencias entre procesos, ubicados en el medio por donde se produce la difusión de NO, observando cómo la difusión de NO produce la formación de estructuras/formas complejas y cuantificando la capacidad de representación que tienen dichas estructuras.

Un aspecto, de estudio carencial, en los anteriores avances es aquel relacionado con la posible transmisión de información que puede estar realizando una dinámica como la del NO. Utilizamos el modelado mediante las *Redes de Autómatas* con el propósito de obtener una herramienta que nos permita estudiar la dinámica del NO desde el punto de vista de la transmisión de información. Trabajamos desde dos perspectivas diferentes. Por un lado, y desarrollado en este apartado, un modelo de la dinámica del NO en base a los diferentes cambios que se producen en el medio por el cual tiene lugar dicha dinámica, y por otro lado, desarrollamos en el apartado siguiente un modelo de la dinámica del Óxido Nítrico mediante ANDINO[57] (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_a), asociando a cada molécula de *Óxido Nítrico* una máquina de estados finitos y donde el estado de cada autómata refleja la dirección de la molécula de *Óxido Nítrico* una vez éste ha sido sintetizado, y la función de transición establece la dinámica de Difusión de dicha molécula de *Óxido Nítrico* en base a su propia dirección y la de sus vecinas.

Por tanto, en este apartado desarrollamos un primer modelo donde modificamos el modelo basado en *Sistemas Multicompartimentales* para sustituir la ecuación diferencial que describe el comportamiento de la variación de la concentración en dicho compartimento, por una máquina de estados finitos que nos describe la dinámica del compartimento en el espacio de estados finitos. Abordamos dicho desarrollo mediante un recorrido que pasa por obtener en primera instancia un modelo completamente determinista. El cual presenta un tiempo finito de comportamiento en base a la configuración inicial de los compartimentos que se encuentren en estado de generación/síntesis de NO.

---

[56] *Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel* y *Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales*.

[57] ANDINO de su expresión en ingles *Automata Network Model for the Diffusion of Nitric Oxide* (Suárez Araujo C.P. et al., 2011).

Ampliamos el modelo determinista, permitiendo que los procesos de síntesis se puedan producir y/o repetir de forma aleatoria en los compartimentos, con la incorporación de variables aleatorias en el comportamiento de los autómatas que están asociados a dichos compartimentos. Obtenemos de esta forma el modelo probabilístico para la difusión del NO.

De forma general, una *Red de Autómatas* (AN[58]) puede ser definida como un conjunto de autómatas, localmente interconectados, que evolucionan en pasos de tiempo discreto mediante interacciones mutuas entre ellos. Desde un punto de vista matemático, las ANs son Sistemas Dinámicos discretos donde el tiempo y el espacio son discretos, y por tanto la dinámica de cada uno de los autómatas evoluciona a pasos discretos.

En el campo del modelado, estos sistemas pueden suministrar una interesante alternativa a los modelos clásicos y tradicionales basados en los sistemas dinámicos continuos – las ecuaciones diferenciales ordinarias y las ecuaciones en derivadas parciales.

Formalmente, una AN puede ser descrita como una función definida entre dos espacios, $\boldsymbol{F}$: $S^n \rightarrow S^n$. Donde S es un espacio finito llamado Espacio de Estados. La AN está entonces formada sobre n autómatas interconectados, donde la estructura de conexión es definida por $\boldsymbol{F}$ de la siguiente forma: la célula i recibe una conexión de la célula j si F_i depende de la variable j, donde F_i se corresponde con la componente i de $\boldsymbol{F}$.

Existen diferentes alternativas de interconexión entre los autómatas, de forma que la manera en la que estos se interconectan, lo cual suele denominarse estructura de interconexión de la AN, nos define qué salidas de qué autómatas, en la AN, se convierten en entradas de qué autómata, dentro de la AN.

Un estado de la red es un vector $\boldsymbol{x}$ en S^n. La dinámica de la red es entonces definida como la regla que transforma dicho vector $\boldsymbol{x}$ de S^n en un vector $\boldsymbol{y}$ de S^n. La regla de iteración paralela es definida por $\boldsymbol{y} = \boldsymbol{F(x)}$, y puede ser interpretada como que en cada paso de tiempo, cada autómata calcula su próximo estado mediante la función F_i sobre el estado actual $\boldsymbol{x}$ de la red. Pueden ser definidos diferentes modos de iteración – paralelo (el orden de cálculo de cada F_i no es relevante) y secuencial (el orden de cálculo de F_i si es de especial relevancia).

[58] AN de la expresión utilizada en inglés *Automata Network*.

Tan pronto como una dinámica – o evolución temporal – de la red es definida, el problema de su comportamiento asintótico surge. Como el espacio de estados S, sobre el cual se ha definido la AN es finito, todas las trayectorias por las que pasa la AN son periódicas: cíclicas o puntos fijos.

Una *Red de Autómatas Probabilísticos* (PAN[59]) puede ser descrita de manera informal desde el concepto de AN diciendo que una PAN es una AN donde la dinámica presenta un comportamiento que depende, en cierta forma, de aspectos aleatorios. La definición[60] formal de una PAN pasa por definir primero el concepto de *Autómata Probabilístico* (PA[61]).

Un PA, definido sobre un alfabeto Σ, es un sistema $\wp = \langle S, M, s_0, F \rangle$ donde $S = \{s_0, \ldots, s_n\}$ es un conjunto finito de estados, $\boldsymbol{M}$: $S \times \Sigma \rightarrow [0, 1]^{n+1}$ una función, llamada *Función de probabilidades de transición*, tal que para un estado s_i y para un elemento σ del alfabeto Σ, y por tanto un $(s_i, \sigma) \in S \times \Sigma$, se cumple que $M(s_i, \sigma) = (p_0(s_i, \sigma), \ldots, p_n(s_i, \sigma))$, $0 \leq p_j(s_i, \sigma)$,

$$\begin{aligned} M(s_i, \boldsymbol{\sigma}) &= (p_0(s_i, \boldsymbol{\sigma})\ p_1(s_i, \boldsymbol{\sigma}) \ldots p_n(s_i, \boldsymbol{\sigma})) \\ 0 &\leq p_j(s_i, \boldsymbol{\sigma}) \\ \sum_j p_j(s_i, \boldsymbol{\sigma}) &= 1 \end{aligned} \qquad 2.32$$

$s_0 \in S$ es el estado inicial y $F \subseteq S$ es el subconjunto de estados finales.

La PAN está entonces formada sobre *n* PA interconectados, donde la estructura de conexión es definida por la forma en que estos calculan sus salidas individuales. En una definición completa[62] de un PAN existirá una M_o específica para cada salida *o* que produce el autómata (Rabin M. O., 1963) y (Demongeot J., 1985).

Una vez presentada la maquinaria formal que utilizaremos en la construcción y análisis de nuestro Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas, con el objetivo de construir

[59] PAN de la expresión utilizada en inglés *Probabilistic Automata Network*.
[60] Presentamos aquí una definición simplificada de un PAN, para una definición completa ver el trabajo de Michael O. Rabin (Rabin M.O., 1963).
[61] PA de la expresión utilizada en inglés *Random Automata*.
[62] Ver **ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos** apartado *Redes de Autómatas Probabilísticos (PAN)*.

un artefacto, discreto en todas sus dimensiones y/o variables, y con el que podamos estudiar los fenómenos de difusión del NO en su relación con la transmisión de información y capacidad de computación, procedemos a definir una serie de conceptos asociados a dicha dinámica y que en este modelo toman una nueva definición.

Autómata para la Difusión del NO - Compartimento

Se busca cierta extensión espacial cuando establecemos el concepto de compartimento como aquel lugar mínimo a estudiar y donde se produce una dinámica completa del NO definida por el autómata. Quizás, y desde el punto de vista bioquímico, podría ser identificado como el entorno de cómputo químico capaz de producir los diferentes procesos implicados en la dinámica del NO: Generación o Síntesis de NO, Recepción de NO y Autorregulación de NO. En correspondencia directa con cada uno de estos procesos y con el propósito de identificar el conjunto de estados posibles por los que puede pasar el compartimento, establecemos que dichos procesos pueden estar en estado de activación o funcionamiento, o en estado de no activación.

Podemos hacer corresponder entonces la situación en la que en el compartimento se encuentra activo al proceso de generación de NO, con aquella en la que en el sustrato biológico está activa cierta maquinaria química que converge en la producción/síntesis del NO. De la misma forma, podemos decir que cuando en un compartimento se encuentra activa la máquina de recepción de NO, en el sustrato biológico asociado al compartimento, está ocurriendo una combinación entre NO inducido y sus receptores, y por tanto algún cambio funcional y/o metabólico puede estar siendo activado con dicha recepción del NO.

Tratemos en aislado el proceso de autorregulación. ¿Qué podemos decir que está pasando en el sustrato biológico, cuando existe autorregulación de NO? Sabemos que a nivel biológico el NO se agota a medida que difunde y se combina con diferentes sustratos Son éstas, evidencias suficientes, para suponen que existe en cada compartimento una maquina que nos recoge el proceso de autodestrucción, o agotamiento, del NO y combinación de este con los diferentes sustratos. Observaremos en la definición de nuestro conjunto de estados y función de transición que el estado de autorregulación es siempre posterior al de generación y que cuando un compartimento se encuentra en dicho estado no existe NO.

Autómata para la Difusión del NO - Vecindad y Alcance

Dentro de nuestro conjunto de compartimentos, cuya definición estructural y funcional la

establecemos en los dos apartados siguientes, podemos definir la siguiente relación:

Relación *Pertenencia a una vecindad*. Dado dos compartimentos C_i y C_j, decimos que C_i pertenece a la vecindad de C_j si y sólo sí, C_i se ve influenciado por el estado de C_j. En tal caso decimos que C_j crea la *vecindad* Π_{Cj} y que $C_i \in \Pi_{Cj}$.

La anterior relación nos permite definir las vecindades de cada compartimento, y son éstas las que de forma intrínseca, definen el *alcance* del NO asociado a los procesos de difusión generados en cada compartimento. En la figura 2.75 podemos ver como el compartimento C_i pertenece simultáneamente a las vecindades Π_{Cj} , Π_{Ck} y Π_{Cp} . Esto significa que la dinámica del compartimento C_i está influenciada por los estados en los que se encuentran los compartimentos C_j, C_k y C_p. Asimismo el compartimento C_i creará una vecindad Π_{Ci} (no indicada en la figura 2.75) a la que pueden, o no, pertenecer los compartimentos C_j, C_k y C_p.

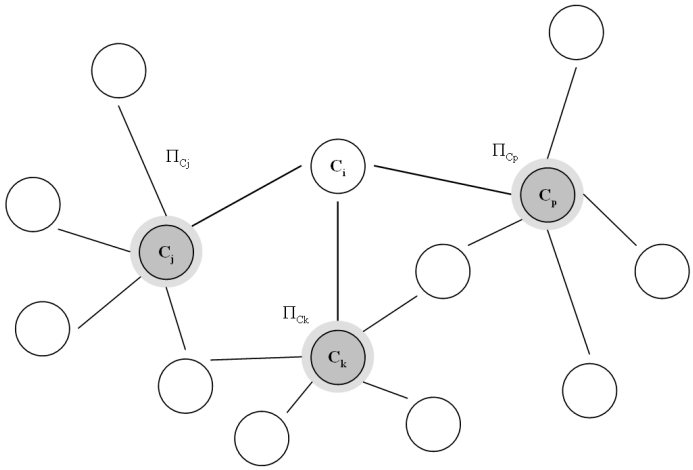


Figura 2.75.- Esquema de compartimentos que crean las vecindades Π_{Cj} , Π_{Ck} y Π_{Cp}. El compartimento C_i pertenece a dichas vecindades.

De lo expuesto, podemos identificar la forma en la que se relaciona la vecindad con el alcance. Estando este último delimitado por, o en función de, la primera. Lo anterior presentará una implicación directa en la definición de los estados del autómata, así como en la función de transición que definirá su dinámica.

Autómata para la Difusión del NO – Estados y Función de Transición

En base a las definiciones anteriores, identificamos los siguientes estados en los que puede encontrarse el autómata:

- Estado de no actividad, (n). Un compartimento se encuentra en el estado de no actividad cuando la concentración de NO, o variación de ésta, es despreciable.

- Estado de recepción, (r). Un compartimento en el estado de recepción, se encuentra recibiendo NO. Este NO es generado, o transmitido, por alguno de los compartimentos creadores de las vecindades a las que él pertenece. Podemos identificar esta situación como uno de los aspectos diferencias con los anteriores modelos propuestos de la dinámica del NO, ya que en dichos modelos este concepto no se encuentra recogido.

- Estado de transmisión, (t). Dos situaciones diferentes pueden provocar que un compartimento se encuentre en el estado de transmisión.

    - La primera de estas situaciones ocurre cuando en un compartimento arbitrario se produce la generación de NO (lo cual en nuestro autómata implicaría que este compartimento entra en el estado de generación de NO), y encontrándose aún en este estado, comienza a recibir NO, procedente de procesos de generación de NO, producido en los compartimentos que lo tienen a él como parte de su vecindad.
    - La segunda de las situaciones planteadas se corresponde con la secuencia contraría. Un compartimento puede estar recibiendo NO, y comenzar en él un proceso de generación de NO, que lo lleva al estado de transmisión.

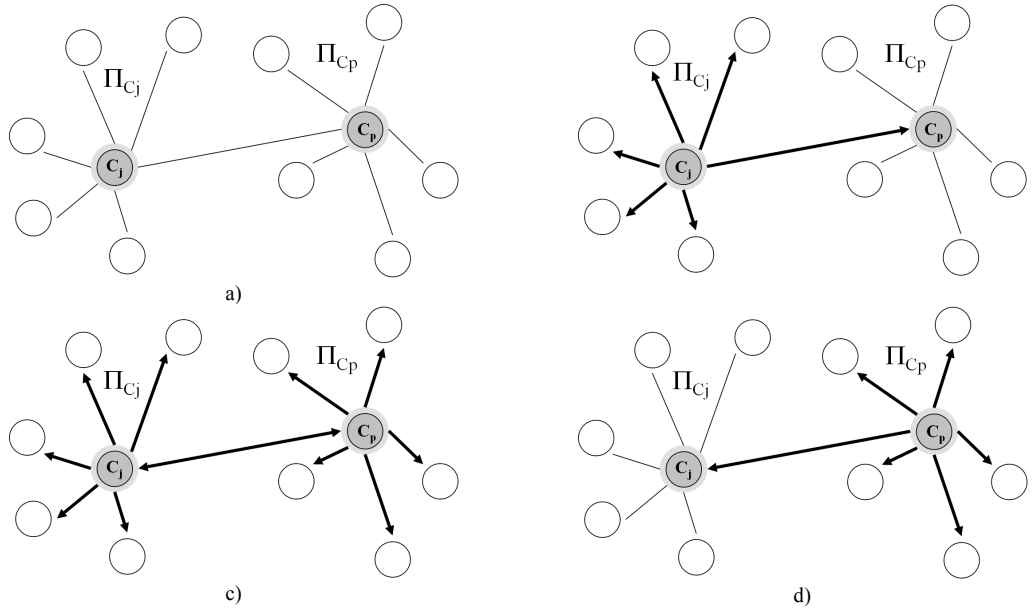


Figura 2.76.- Secuencia de sucesos en la AN que llevan a los compartimento C_j y C_p al estado de transmisión.

El nombre de transmisión, escogido para este estado en la definición de nuestro autómata precisa de explicación, ya que éste recoge de forma intrínseca la existencia de una relación entre lo que se recibe y lo que se genera o emite. En nuestro caso no se conoce si la recepción de NO puede tener cierta implicación en procesos de generación posteriores en la misma región del tejido nervioso. Y de forma contrataría, tampoco se conoce qué puede implicar o modificar la recepción de NO en cierta región del tejido nervioso, cuando en dicha región ya existe un proceso de generación de NO. Por tanto este nombre identifica sólo un estado de nuestro autómata al que se llega por las dos situaciones anteriormente explicadas y que desde el punto de vista de transmisión de la información nos interesa tener recogido de forma independiente.

La figura 2.76 nos muestra una secuencia de estados mediante la cual podemos entender mejor el estado de transmisión. Se muestra una pequeña sección de una red de autómatas donde se ha remarcado los compartimentos C_j y C_p, y se ha identificado también las vecindades Π_{Cj} y Π_{Cp} que estos conforman y por ende el alcance que puede tomar el NO que se genera en los compartimentos C_j y C_p. En la figura 2.76a podemos ver el estado inicial de los compartimentos y sus vecindades asociadas, la figura 2.76b muestra como la activación de un proceso de generación de NO en compartimento C_j fuerza el estado de recepción en todos los compartimentos que pertenecen a su vecindad, entre ellos el propio C_p. La figura 2.76c muestra como en el compartimento C_p se activa un proceso de generación, y por tanto su estado es el de transmisión (de igual forma el compartimento C_j también pasa al estado de trasmisión), sin tener que existir relación alguna entre el NO que está generando y el que recibió anteriormente. La figura 2.76d muestra como en C_j finaliza la síntesis de NO y por tanto C_j pasa a estado de autorregulación y C_p al de generación.

- Estado de generación de NO, (g). Un compartimento se encuentra en este estado cuando en él tiene lugar un proceso de generación de NO. Mediante este proceso de generación de NO, el compartimento influye en aquellos compartimentos que pertenecen a su vecindad.

- Estado de autorregulación, (a). El estado de autorregulación es siguiente en secuencia[63]

[63] La autorregulación del NO es un proceso mediante el cual el NO generado desaparece. En estos momentos se comienza a argumentar que dicha desaparición se realiza de forma directamente proporcional a la cantidad de NO que existe en el medio, aunque algunos modelos la suponen con otros tipos de

al estado de generación de NO. Durante este estado no existe dinámica alguna relacionada con el NO. Es importante tener en cuenta que tanto en el estado de autorregulación como en el estado de recepción desaparece NO, pero mientras que en la autorregulación el NO no lo dotamos de capacidad para transmitir información en la recepción sí que lo hacemos.

Comenzamos la especificación de la *Función de Transición* del autómata definiendo el comportamiento de salto entre cada uno de los posibles estados en los que puede encontrarse dicho autómata.

Condición de salto	ϕ_{Ci}^{k}	ϕ_{Ci}^{k+1}
$(\exists C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}=g \vee \phi_{Cj}^{k}=t)$	n	r
$(\forall C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}\neq g) \wedge (\phi_{Cj}^{k}\neq t)$	n	n
$(\exists C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}=g \vee \phi_{Cj}^{k}=t)$	r	r
$(\forall C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}\neq g) \wedge (\phi_{Cj}^{k}\neq t)$	r	n
Siempre	a	n
$(\exists C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}=g \vee \phi_{Cj}^{k}=t)$	g	t
$(\forall C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}\neq g) \wedge (\phi_{Cj}^{k}\neq t)$	g	g
$(\forall C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}=r \vee \phi_{Cj}^{k}=n)$	g	a
$(\exists C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}=g)$	t	t
$(\forall C_j{:}C_i \in \Pi C_j) \wedge (\phi_{Cj}^{k}\neq g)$	t	a

Tabla 2.2.- Función de Transición determinista que define las condiciones básicas de salto.

La primera versión de dicha función de transición, tal como está recogida en la tabla 2.2, presenta un comportamiento determinista y finito en base a la configuración inicial de los compartimentos que se encuentren en estado de generación/síntesis de NO. Esta primera versión debe ser vista como un paso intermedio para la definición final de nuestra función de transición, en todas sus modificaciones o modalidades, la cual tal como veremos precisará de comportamientos estocásticos para las situaciones de generación de NO y autorregulación.

Podemos ver en la tabla 2.2 que esta versión determinista de la función de transición no contempla la situación en la que un compartimento pueda llegar a un proceso de generación de NO. El estado de generación sólo puede darse en un compartimento en la

dependencia (Vaughn M.W. et al., 1998). El modelo de autómata que presentamos aquí no maneja cantidades de NO, y la autorregulación se introduce como un estado posterior al de generación, y de forzada transición.

configuración inicial de la AN. También podemos ver como un compartimento C_i, que estando en un momento dado en estado de no actividad (n), sólo puede pasar a un estado recepción (r) cuando existe algún compartimento C_j en la AN creando una vecindad Π_{Cj} a la que C_i pertenece y este C_j pueda estar en estado de generación (g), o transmisión (t) (Regla 1 de la Función de Transición). C_i continua en estado de no actividad si para todo C_j, el estado de este último es diferente de los estados de generación (g) o transmisión (t) (Regla 2 de la Función de Transición).

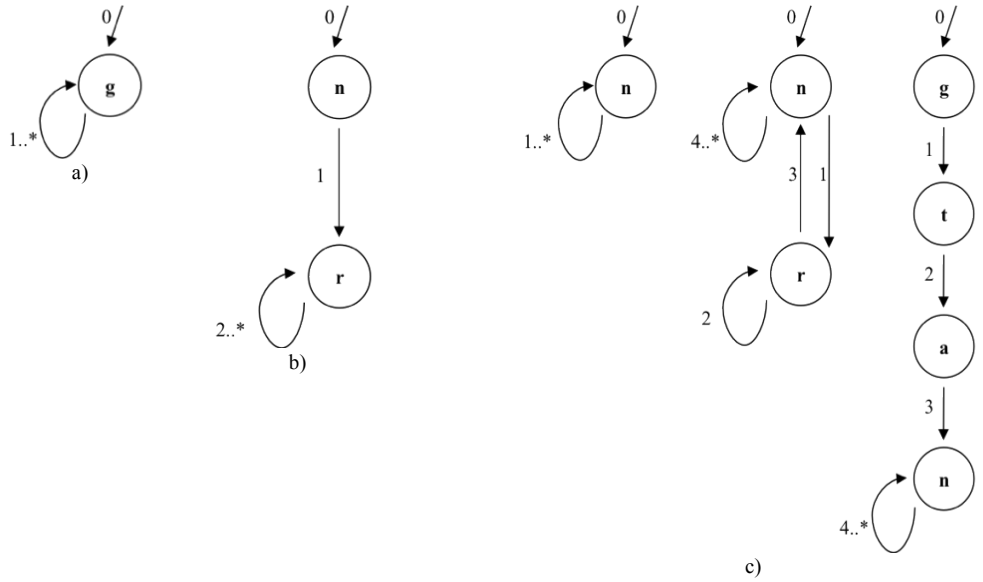


Figura 2.77.- Trayectorias y ciclos a los que converge la AN con la Función de Transición determinista, a) cuando la convergencia es el estado de generación (g), b) cuando la convergencia es el estado de recepción (r) y c) cuando la convergencia es el estado de no actividad (n).

De la misma forma podemos seguir con la interrelación de la tabla 2.2 para conocer las condiciones básicas de la Función de Transición, la cual nos permite identificar el conjunto de trayectorias y ciclos mostrados en la figura 2.77. Estas trayectorias, independientes de si estamos trabajando con una AN para simular la dinámica del NO en una, dos o tres dimensiones, nos indican que los estados de convergencia final son: el estado de generación (g), el estado de recepción (r) y el estado de no actividad (n), al cual se puede converger desde tres trayectorias diferentes (figura 2.77c).

Tal como ya hemos adelantado antes, esta definición de la AN y de la Función de Transición, maneja el estado de generación (g) de un compartimento, sólo en la configuración inicial, como uno de los posibles estados en los que puede encontrarse un autómata al comienzo. Dicho compartimento puede quedarse en ese estado indefinidamente (figura 2.77a), o converger al estado de no actividad (n) pasando por una

trayectoria transitoria que le lleva al estado de transmisión (t), autorregulación (a) y no actividad (n) como un estado de convergencia (figura 2.77c). Lo anterior ocurre cuando el compartimento pertenece a alguna vecindad donde también existen compartimentos en estado de generación (n).

En base a la anterior definición de la Función de Transición, y con el objetivo de introducir aquellas condiciones que hacen que el estado de generación de NO ocurra más de una vez y de forma aleatoria, se introducen dos variables aleatorias relacionadas por un lado, con la posibilidad de que en un compartimento se produzca un proceso de generación de NO y la posibilidad de que dicho compartimento se mantenga en dicho estado de generación, y por otro lado, con la posibilidad de que, una vez transcurrido el proceso de generación de NO, se alcance un estado de autorregulación y pudiera mantenerse en dicho estado.

Comenzamos con la variable g_{Ci}, la cual controla el comienzo de los procesos de síntesis de NO. En un compartimento determinado, comienza la síntesis o generación de NO, si el valor de g_{Ci} sobrepasa el valor umbral μ_{Ci} establecido. Asimismo, es utilizada también para simular la duración de dicha síntesis o generación de NO.

Una vez terminado el proceso de generación de NO en un compartimento, este debe pasar por el estado de autorregulación, el cual puede ser visto como un estado de recuperación en el que no existe difusión de NO, y no puede ser iniciado ningún proceso de generación, hasta que no se vuelva al estado de no actividad. La variable a_{Ci} emula en cierta medida el tiempo en el que los compartimentos se encuentran en el estado de autorregulación, y haciendo uso de su umbral ν_{Ci} podemos estudiar la influencia de la permanencia en dicho estado en la dinámica de la red de autómatas.

En base a lo anterior definimos la siguientes condiciones de salto entre estados que definen finalmente nuestra *Función de Transición Aleatoria*.

i.- Un compartimento C_i, encontrándose en el estado de no actividad, cambia de estado según lo siguiente:

i.a.- El compartimento C_i, encontrándose en el estado de no actividad, pasa al estado de generación de NO según una variable aleatoria g_{Ci}. Cuando el valor de dicha variable supera cierto umbral μ_{Ci} el compartimento pasa al estado de generación de NO y un proceso de difusión comienza en él.

i.b.- El paso del estado de no actividad al de recepción de un compartimento C_i se produce cuando: por un lado la variable g_{Ci} no alcanza el valor del umbral μ_{Ci} y por otro lado ocurre que este compartimento forma parte de la vecindad de algún C_j que se encuentra en el estado de generación de NO o transmisión.

i.c.- Permanecemos en el estado de no actividad en cualquier otro caso.

$$Si(\varphi_{C_i}^k = n) \Rightarrow \varphi_{C_i}^{k+1} = \left\{ \begin{array}{ll} g & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \\ r & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ n & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \end{array} \right\} \quad 2.33$$

ii.- Un compartimento C_i, encontrándose en el estado de recepción, cambia de estado según lo siguiente:

ii.a.- El compartimento C_i, encontrándose en el estado de recepción, pasa al estado de transmisión según una variable aleatoria g_{Ci}, (la misma variable aleatoria que controla la generación de los procesos de difusión). Cuando el valor de dicha variable supera cierto umbral μ_{Ci} y por otro lado ocurre que este compartimento forma parte de la vecindad de algún C_j que se encuentra en el estado de generación de NO o transmisión.

Esta transición de estados refleja la situación en la que en un compartimento que se encuentra recibiendo NO, comienza un proceso de generación de NO. Ya hemos adelantado que el comienzo de este proceso de generación no depende en ninguna forma del estado en el que se encuentra el compartimento.

ii.b.- El compartimiento C_i pasa al estado de generación de sustancia cuando la variable aleatoria g_{Ci} supera el umbral μ_{Ci} y el estado de C_j (alguno de los compartimentos que creando vecindad, tienen a C_i como miembro de ella) no es ni el de generación de NO ni el de transmisión.

ii.c.- Permanecemos en el estado de recepción de NO si la variable aleatoria g_{Ci} no alcanza el valor umbral μ_{Ci} y este compartimento pertenece a la vecindad de algún C_j, donde este C_j se encuentra en el estado de generación de NO o transmisión.

ii.d.- El compartimento pasa al estado de no actividad cuando la variable de probabilidad g_{Ci} no alcanza el valor umbral μ_{Ci} y el estado de C_j (alguno de los compartimentos que creando vecindad, tienen a C_i como miembro de ella) no es ni el de generación de NO ni el de transmisión.

$$Si(\varphi_{C_i}^k = r) \Rightarrow \varphi_{C_i}^{k+1} = \left\{ \begin{array}{ll} t & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ g & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ r & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ n & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \end{array} \right\} \quad 2.34$$

iii.- Un compartimento C_i, encontrándose en el estado de transmisión, cambia de estado según lo siguiente:

iii.a.- El compartimiento C_i pasa al estado de generación de NO cuando la variable aleatoria g_{Ci} supera el umbral μ_{Ci} y el estado de C_j (alguno de los compartimentos que creando vecindad, tienen a C_i como miembro de ella) no es ni el de generación de NO ni el de transmisión. Debemos observar que esta regla cambia en su forma básica en relación a la definición del comportamiento determinista cuando hemos introducido el comportamiento dependiente de la variable aleatoria.

iii.b.- Permanecemos en el estado de transmisión si el valor de la variable aleatoria g_{Ci} supera el umbral μ_{Ci} y este compartimento pertenece a la vecindad de algún C_j donde este C_j se encuentra en el estado de generación de NO o transmisión.

iii.c.- El compartimento pasa al estado de autorregulación cuando la variable aleatoria g_{Ci} no alcanza el valor umbral μ_{Ci}.

$$Si(\varphi_{C_i}^k = t) \Rightarrow \varphi_{C_i}^{k+1} = \left\{ \begin{array}{ll} g & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ t & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ a & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \end{array} \right\} \quad 2.35$$

iv.- Un compartimento C_i, encontrándose en el estado de generación de NO, cambia de estado según lo siguiente:

iv.a.- El compartimento C_i pasa al estado de transmisión cuando el valor de la variable aleatoria g_{Ci}.alcanza el valor del umbral μ_{Ci} y este compartimento pertenece a la vecindad de algún C_j, donde este C_j se encuentra en el estado de generación de NO o transmisión.

iv.b.- El compartimiento C_i pasa al estado de autorregulación cuando la variable aleatoria g_{Ci} no supera el umbral μ_{Ci}.

iv.c.- Permanecemos en el estado de generación de NO si el valor de la variable aleatoria g_{Ci} supera el umbral μ_C y este compartimento pertenece a la vecindad de algún C_j, y el estado de C_j (alguno de los compartimentos que creando vecindad, tienen a C_i como miembro de ella) no es ni el de generación de NO ni el de transmisión.

$$Si(\varphi_{C_i}^k = g) \Rightarrow \varphi_{C_i}^{k+1} = \left\{ \begin{array}{ll} g & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ t & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ a & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \end{array} \right\} \qquad 2.36$$

v.- Un compartimento C_i, encontrándose en el estado de autorregulación, cambia de estado según lo siguiente:

v.a.- El compartimento C_i pasa al estado de no actividad cuando el valor de la variable aleatoria a_{Ci}.no alcanza el valor del umbral ν_{Ci}.

v.b.- El compartimento C_i continua en el estado de autorregulación cuando el valor de la variable aleatoria a_{Ci}.alcanza el valor del umbral ν_{Ci}

$$Si(\varphi_{C_i}^k = a) \Rightarrow \varphi_{C_i}^{k+1} = \left\{ \begin{array}{ll} n & \left(a_{C_i} < \nu_{C_i}\right) \\ a & \left(a_{C_i} \geq \nu_{C_i}\right) \end{array} \right\} \qquad 2.37$$

En la figura 2.78 podemos ver el diagrama de estados que recoge la dinámica de nuestra función de transición definida por la ecuaciones 2.33 a 2.37. Asimismo identificamos mediante líneas discontinuas los grupos de estados en los que el compartimento puede oscilar. Esto nos simplifica en cierta medida la dinámica o comportamiento del autómata, ya que vemos que los compartimentos presentan un ciclo que comienza en los estados de no actividad y recepción, pudiéndose dar oscilaciones entre ellos, para pasar al siguiente conjunto de estados formado por los estados de generación de NO o transmisión. A su vez, puede existir también oscilación entre estos y finalmente saltar al estado de autorregulación que permite volver al comienzo el ciclo.

Observamos también en la figura 2.78 como restricción importante en el autómata el que

un compartimento tenga que pasar por un estado de autorregulación para saltar de un estado de generación de NO, o transmisión, a un estado de recepción o no actividad. Lo cual significa que sólo existe un modo de oscilación, indicado en la figura como O_0.

Una pequeña ampliación a la función de transición nos permite establecer cambios que hacen que los grupos de estados de oscilación se intersequen y aparezcan cuatro modos de oscilación. Los cambios pasan por modificar los puntos **iii** y **iv** de la función de transición.

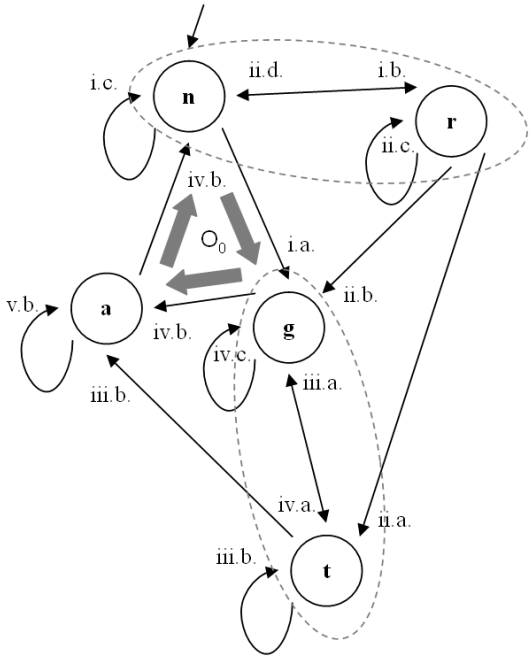


Figura 2.78.- Diagrama de transición de estados para el autómata asociado al compartimento. Podemos ver las dos agrupaciones de estados, agrupación de estados de no actividad y recepción y agrupación de estados de generación de NO y transmisión. Teniendo en cuenta esta simplificación, la dinámica del autómata se reduce a un bucle de tres estados que presentan un solo modo de oscilación.

En el punto **iii** modificamos la regla **iii.c** e incluimos la **iii.d** de la siguiente manera:

iii.c.- El compartimento pasa al estado de autorregulación cuando la variable aleatoria g_{Ci} no alcanza el valor umbral μ_{Ci}, y el estado de C_j (alguno de los compartimentos que creando vecindad, tienen a C_i como miembro de ella) no es ni el de generación de NO ni el de transmisión.
iii.d.- El compartimento pasa al estado de recepción cuando la variable aleatoria g_{Ci} no alcanza el valor umbral μ_{Ci} y este compartimento pertenece a la vecindad de algún C_j, y este C_j se encuentra en el estado de generación de NO o transmisión.

Quedando la expresión en tal caso.

$$Si(\varphi_{C_i}^k = t) \Rightarrow \varphi_{C_i}^{k+1} = \left\{ \begin{array}{ll} g & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ t & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ a & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ r & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \end{array} \right\} \quad 2.38$$

En el punto **iv** modificamos la regla **iv.b** e incluimos la **iv.d** de la siguiente manera:

iv.b.- El compartimiento C_i pasa al estado de autorregulación cuando la variable aleatoria g_{Ci} no supera el umbral μ_{Ci} y el estado de C_j (alguno de los compartimentos que creando vecindad, tienen a C_i como miembro de ella) no es ni el de generación de NO ni el de transmisión.
iv.d.- El compartimiento C_i pasa al estado de recepción cuando la variable aleatoria g_{Ci} no supera el umbral μ_{Ci} este compartimento pertenece a la vecindad de algún C_j, y este C_j se encuentra en el estado de generación de NO o transmisión.

Quedando la expresión en tal caso.

$$Si(\varphi_{C_i}^k = g) \Rightarrow \varphi_{C_i}^{k+1} = \left\{ \begin{array}{ll} g & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ t & \left(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ a & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \neg\left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \\ r & \left(g_{C_i} < \mu_{C_i}\right) \wedge \left(\left(\exists C_j : C_i \in \Pi_{C_j}\right) \wedge \left(\varphi_{C_j}^k = g \vee \varphi_{C_j}^k = t\right)\right) \end{array} \right\} \quad 2.39$$

En la figura 2.79 podemos ver el nuevo diagrama de transiciones de estados, y observamos mediante las líneas discontinuas la intersección entre grupos de nodos que oscilan, lo cual provoca el que aparezca tres nuevos modos de oscilación O_1, O_2 y O_3.

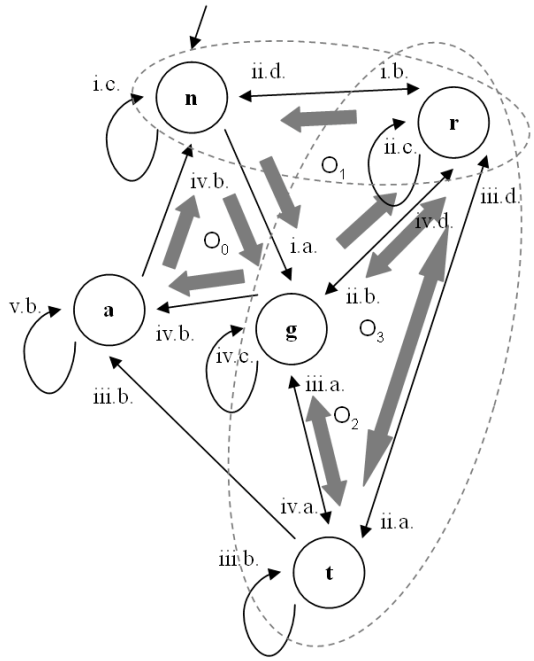


Figura 2.79.- Diagrama de transición de estados para el autómata asociado al compartimento considerando el caso en el que no es necesario pasar por el estado de autorregulación para poder iniciarse otro proceso e generación de NO en el mismo compartimento. Podemos ver las dos agrupaciones de estados, los estados de no actividad y recepción, y los estados de generación de NO, transmisión y recepción. En este caso las agrupaciones se intersectan provocando que aparezcan cuatro modos de oscilación.

Función de probabilidad para g_{Ci} y a_{Ci}, Modelo Probabilístico.

Una vez identificado el conjunto de reglas que definen la Función de Transición de los autómatas de nuestra AN, lo cual lo hemos realizado siguiendo tres definiciones: Función de Transición determinista, Función de Transición Probabilística con un Modo de Oscilación y Función de Transición Probilística con 4 Modos de Oscilación, procedemos con un análisis en profundidad de la dinámica de la AN utilizando las dos últimas versiones de la Función de Transición, en las cuales, y tal como ya hemos visto, la dinámica se encuentra definida mediante funciones dependientes de variables aleatorias que controlan las transiciones de los estados de generación de NO y autorregulación dentro de la dinámica global de la red. Con la introducción de estas variables aleatorias en la dinámica de nuestros autómatas, introducimos también los parámetros de umbral asociados a ellas.

Esta dinámica probabilística nos dirige hacia un *Modelo Probabilístico* de nuestra AN para poder caracterizar su comportamiento, y su análisis se realiza en función del valor de los parámetros de umbral mencionados anteriormente y del tipo de distribución de probabilidad que siguen las variables aleatorias g_{Ci} y a_{Ci}.

Comenzamos por caracterizar dicho modelo probabilístico obteniendo el vector de probabilidades $\boldsymbol{\pi}$, el cual nos refleja la probabilidad de que el autómata se encuentre en el estado correspondiente. Así como la matriz de probabilidades de transición **A**, en la que se refleja la probabilidad de que autómata pase de un estado a otro.

Este ejercicio lo realizaremos para los dos modelos de autómatas que tenemos definidos: *Autómata 1 modo de oscilación* y *Autómata 4 modos de oscilación*. Asimismo en ambos casos planteamos el esquema mediante un ejercicio progresivo donde primero obtenemos el modelo probabilístico para una versión reducida de dichos autómatas (sin estado de transmisión) y luego saltamos a la versión final (con estado de transmisión).

Autómata 1 modo de oscilación (A1MO)

La figura 2.80 nos muestra el diagrama de probabilidades de la versión reducida de A1MO contando en este caso sólo con los estados de no actividad, recepción, generación y autorregulación.

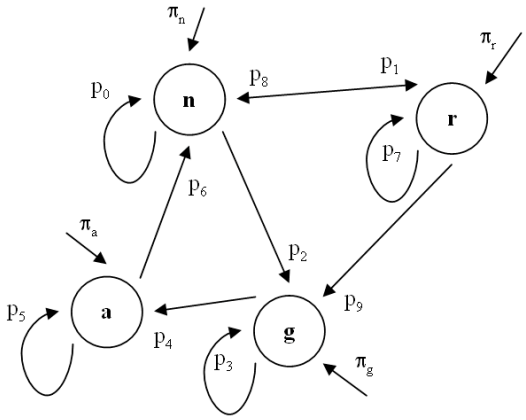


Figura 2.80.- Modelo probabilístico A1MO reducido.

Identificamos también π_n, π_r, π_a, y π_g, como las probabilidades de encontrarse en los estados de no actividad, recepción, autorregulación y generación respectivamente. La matriz de probabilidades de transiciones **A**, recoge la probabilidad de transición entre los posibles estados, tal como se puede ver en las ecuaciones 2.40 y 2.41.

$$\vec{\pi}_{A1MO} = [\ \pi_n \quad \pi_g \quad \pi_a \quad \pi_r\ ]$$

$$\bar{A}_{A1MO} = \left(\begin{array}{c|cccc} & n & g & a & r \\ \hline n & p_0 & p_2 & 0 & p_1 \\ g & 0 & p_3 & p_4 & 0 \\ a & p_6 & 0 & p_5 & 0 \\ r & p_8 & p_9 & 0 & p_7 \end{array}\right) \qquad 2.40$$

$$\begin{aligned} p_0 = p_8 &= P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\alpha \\ p_1 = p_7 &= P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\beta \\ p_2 = p_3 = p_9 &= P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}) \\ p_4 &= P(g_{C_i} < \mu_{C_i}) \\ p_5 &= P(a_{C_i} \geq \nu_{C_i}) \\ p_6 &= P(a_{C_i} < \nu_{C_i}) \end{aligned} \qquad 2.41$$

Donde p_0 y p_8, recogen las probabilidades de transición entre los estado de no actividad a no actividad, y de recepción a no actividad, respectivamente. Su valor es interpretado como la probabilidad de que coincidentemente la variable aleatoria g_{Ci} no supere el umbral μ_{Ci} (término $P(g_{Ci}<\mu_{Ci})$ de la expresión), por lo tanto no comenzará un proceso de generación de NO, junto a que no exista un compartimento C_j, para el cual C_i pertenece a su vecindad, donde su estado sea de generación (termino α de la expresión). De misma forma, la definición de p_1 y p_7 recogen una probabilidad de coincidencia de dos sucesos: el de no generación de NO (término $P(g_{Ci}<\mu_{Ci})$ de la expresión), y el de la existencia de un compartimento C_j, para el cual C_i pertenece a su vecindad, donde su estado sea de generación (termino β de la expresión).

La columna correspondiente al estado de generación de NO en la expresión 2.40, nos identifica las diversas probabilidades que existen de iniciarse y mantenerse en el estado de generación de NO (p_2, p_3 y p_9), el cual es abandonado sólo hacia el estado de autorregulación con una probabilidad p_4, tal como podemos ver en este caso en la fila correspondiente al estado de generación de NO. El autómata permanece en el estado de autorregulación , o lo abandona, en base a las probabilidades p_5 y p_6, las cuales se encuentran asociadas a la variable aleatoria a_{Ci}.

El anterior esquema probabilístico no recoge las situaciones, entendidas de importante consideración desde el punto de vista de la transmisión de la información, en las que diversos procesos de generación de NO se influyen mutuamente por pertenecer de manera mutua a las vecindades que ellos definen. En este caso el Modelo Probabilística A1MO reducido es ampliado para plantear un esquema probabilístico completo tal como es mostrado en la figura 2.81.

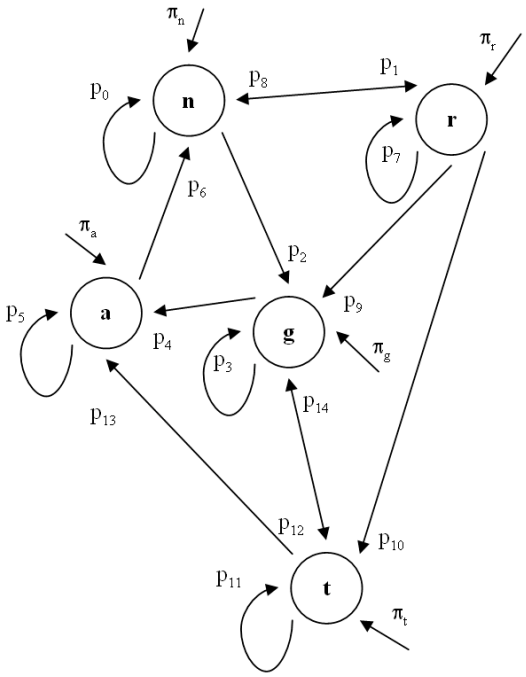


Figura 2.81.- Esquema probabilístico de A1MO completo.

Identificamos en este caso las mismas probabilidades π_n, π_r, π_a, y π_g, como las probabilidades de encontrarse en los estados de no actividad, recepción, autorregulación y generación respectivamente y se le añade π_t para el caso del estado de transmisión.

La matriz de probabilidades de transiciones **A** es ampliada para considerar el nuevo estado y recoge la probabilidad de transición entre todos los posibles estados, tal como se puede ver en las ecuaciones 2.42 y 2.43., las cuales recogen el Modelo Probabilístico de A1MO completo.

$$\vec{\pi}_{A1MO} = [\ \pi_n \quad \pi_g \quad \pi_a \quad \pi_r \quad \pi_t\ ]$$

$$\bar{A}_{A1MO} = \left(\begin{array}{c|ccccc} & n & g & a & r & t \\ \hline n & p_0 & p_2 & 0 & p_1 & 0 \\ g & 0 & p_3 & p_4 & 0 & p_{12} \\ a & p_6 & 0 & p_5 & 0 & 0 \\ r & p_8 & p_9 & 0 & p_7 & p_{10} \\ t & 0 & p_{14} & p_{13} & 0 & p_{11} \end{array}\right) \qquad 2.42$$

$$\begin{gathered} p_0 = p_8 = P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\alpha \\ p_1 = p_7 = P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\beta \\ p_2 = P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}) \\ p_3 = p_9 = p_{14} = P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i})\alpha \\ p_4 = p_{13} = P(g_{C_i} < \mu_{C_i}) \\ p_5 = P(a_{C_i} \geq \nu_{C_i}) \\ p_6 = P(a_{C_i} < \nu_{C_i}) \\ p_{10} = p_{11} = p_{12} = P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i})\beta \end{gathered} \qquad 2.43$$

En este caso se ven modificadas las probabilidades p_3 y p_9 para recoger la situación de permanencia en el estado de generación, o transición desde el estado de recepción al estado de generación, sólo en el caso en que no exista ningún compartimento C_j, en el que C_i pertenezca a su vecindad, y éste se encuentre en el estado de generación o transmisión. Consecuentemente, lo anterior hace que α y β amplíen su definición con respecto a la del esquema del modelo reducido, ya que en dicho esquema α y β hacían referencia a que C_j se encontrara sólo en estado de generación.

Asimismo, y como consecuencia de completar el modelo, se nos presentan nuevas transiciones con sus probabilidades asociadas (p_{10} a p_{14}).

Autómata 4 modo de oscilación (A4MO)

El igual que en el caso anterior, obtenemos el Modelo Probabilístico del Autómata para 4 modos de oscilación partiendo de un modelo simplificado/reducido donde se suprime el

estado de transmisión. La figura 2.82 nos muestra el diagrama de probabilidades de la versión reducida de A4MO.

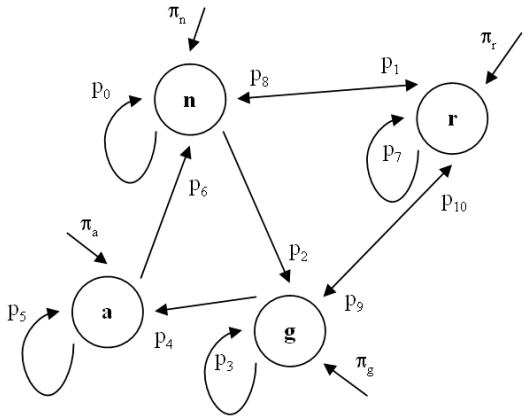


Figura 2.82.- Modelo probabilístico A4MO reducido.

Este modelo presenta la única diferencia con el A1MO reducido en que amplia la fila correspondiente al estado de generación de NO con la posibilidad de salir hacia el estado de recepción con una probabilidad de p_{10}, (ver expresiones 2.44 y 2.45). Dicha probabilidad se encuentra definida como la probabilidad de coincidencia de dos sucesos: el de no generación de NO (término $P(g_{Ci}<\mu_{Ci})$ de la expresión), y el de la existencia de un compartimento C_j, para el cual C_i pertenece a su vecindad, donde su estado sea de generación (termino β de la expresión).

$$\vec{\pi}_{A4MO} = [\ \pi_n \quad \pi_g \quad \pi_a \quad \pi_r\ ]$$

$$\bar{A}_{A4MO} = \left(\begin{array}{c|cccc} & n & g & a & r \\ \hline n & p_0 & p_2 & 0 & p_1 \\ g & 0 & p_3 & p_4 & p_{10} \\ a & p_6 & 0 & p_5 & 0 \\ r & p_8 & p_9 & 0 & p_7 \end{array}\right) \qquad 2.44$$

$$\begin{aligned} p_0 = p_8 = p_4 &= P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\alpha \\ p_1 = p_7 = p_{10} &= P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\beta \\ p_2 = p_3 = p_9 &= P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}) \\ p_5 &= P(a_{C_i} \geq v_{C_i}) \\ p_6 &= P(a_{C_i} < v_{C_i}) \end{aligned} \qquad 2.45$$

Ampliamos el A4MO reducido incorporando el estado de transmisión, para obtener el Modelo Probabilístico de 4 Modos de Oscilación completo (ver figura 2.83).

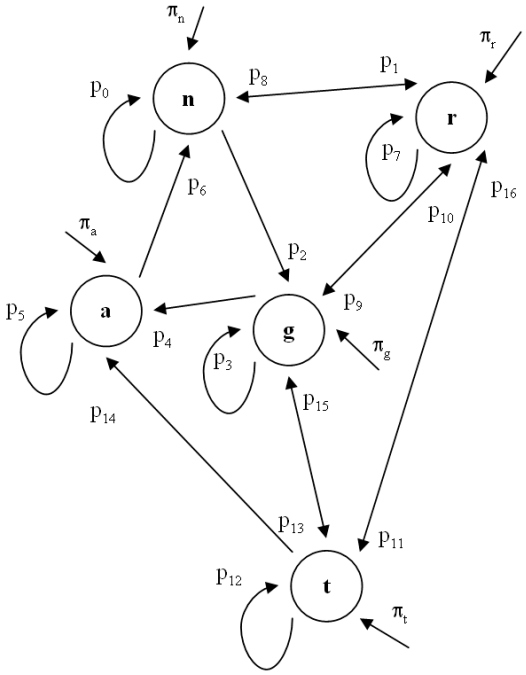


Figura 2.83.- Esquema probabilístico de A4MO completo.

En este caso la definición de α se corresponde con la probabilidad de que no exista ningún compartimento C_j, en el que C_i pertenezca a su vecindad, y éste se encuentre en el estado de generación o transmisión, y la definición de β con la situación contraria.

$$\vec{\pi}_{A4MO} = [\ \pi_n \quad \pi_g \quad \pi_a \quad \pi_r \quad \pi_t\ ]$$

$$\bar{A}_{A4MO} = \left(\begin{array}{c|ccccc} & n & g & a & r & t \\ \hline n & p_0 & p_2 & 0 & p_1 & 0 \\ g & 0 & p_3 & p_4 & p_{10} & p_{13} \\ a & p_6 & 0 & p_5 & 0 & 0 \\ r & p_8 & p_9 & 0 & p_7 & p_{11} \\ t & 0 & p_{15} & p_{14} & p_{16} & p_{12} \end{array}\right) \qquad 2.46$$

$$
\begin{aligned}
p_0 = p_8 = p_4 = p_{14} &= P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\alpha \\
p_1 = p_7 = p_{10} = p_{16} &= P(g_{C_i} < \mu_{C_i})\beta \\
p_2 &= P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i}) \\
p_3 = p_9 = p_{15} &= P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i})\alpha \\
p_5 &= P(a_{C_i} \geq \nu_{C_i}) \\
p_6 &= P(a_{C_i} < \nu_{C_i}) \\
p_{11} = p_{12} = p_{13} &= P(g_{C_i} \geq \mu_{C_i})\beta
\end{aligned}
\qquad 2.47
$$

Una vez definidos los dos modelos realizamos un análisis de ambos para variables aleatorias g_{Ci} y a_{Ci} tipo distribución Normal con media $\mu = 0$ y varianza $\gamma = 1$ (ver figura 2.84). En ambos casos el análisis se lleva a cabo en una PAN mono-dimensional de 100 PAs en disposición en línea, donde cada PA tiene interacción con 2 autómatas vecinos, por tanto podemos decir que cada PA pertenece simultáneamente a dos vecindades, las formadas por los PAs a los que está conectado. Se han considerando tomado un mínimo de 1000 generaciones por simulación. Todos los PA comienzan en estado de no actividad.

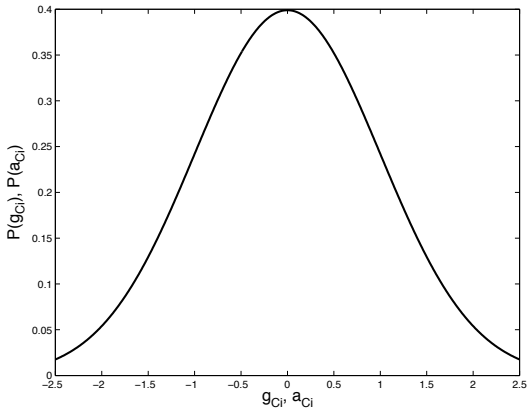


Figura 2.84.- Distribución de probabilidad que define el comportamiento de las variables g_{Ci} y a_{Ci}.

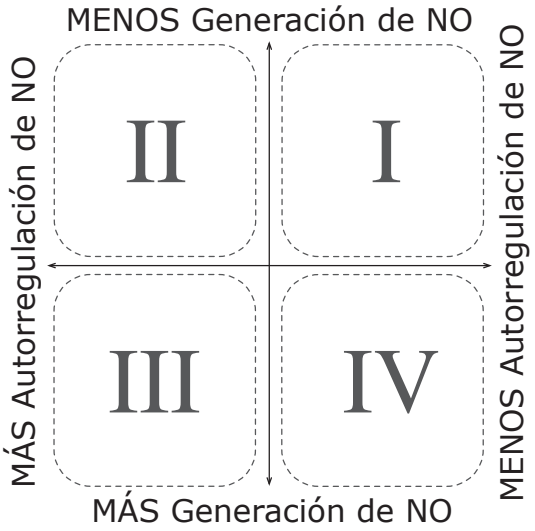


Figura 2.85.- Plano sobre el que se realiza el estudio de los modelos en función de los valores que tiene, los umbrales μ_{Ci} y ν_{Ci}.

Los umbrales μ_{Ci} y ν_{Ci}, que definen los valores de corte en la función de transición probabilística para las transiciones hacía el estado de generación y de permanencia en el estado de autorregulación, los hacemos variar en el intervalo [-2, 2]. Lo anterior nos permite dotar a nuestros PAs con un comportamiento tal como se muestra en la figura 2.85. Haciendo corresponder los valores de μ_{Ci} con el eje de ordenadas y los valores de ν_{Ci} con

el eje de abcisas sobre nuestro plano de estudio tenemos por un lado valores de μ_{Ci} (CUADRANTES III y IV, figura 2.85) que hacen que el PA tenga un comportamiento donde la generación se produce con mucha probabilidad, y por tanto una PAN donde la generación de NO es muy proclive a ocurrir, y al contrario, valores que hacen que en la PAN la generación de NO sea escasa (CUADRANTES I y II, figura 2.85). De la misma forma, presentamos sobre el mismo plano los valores del umbral ν_{Ci} que dotan a los PAs de comportamientos donde existe una alta autorregulación de NO (CUADRANTES II y III, figura 2.85), o una baja autorregulación de NO (CUADRANTES I y IV, figura 2.85).

Es en el plano definido anteriormente donde analizamos las probabilidades de que un PA genérico de nuestra PAN se encuentre en uno de los estados definidos (ver figura 2.86 y 2.87).

Observamos como para el caso del modelo A1MO (figura 2.86) el PA varía su comportamiento en cada cuadrante y esto provoca un comportamiento global de la PAN diferente. En el CUADRANTE I, donde existe una baja generación de NO y una baja autorregulación de NO, los PAs presentan mínimas posibilidades de estar en los estados de autorregulación y transmisión, entendiéndose este último estado como situación donde existe generaciones coincidentes entre compartimentos de mutua pertenencia a sus vecindades. Por otro lado, los PAs de este cuadrante presentan probabilidades altas de estar en los estados de no actividad, recepción y generación (debemos tener en cuenta que es generación aislada de NO). Lo anterior nos permite identificar que el comportamiento general de la PAN, cuando está formada por PA del CUADRANTE I, presenta una generación aislada de NO y una alta recepción por parte de los compartimentos, lo cual puede ser visto como un mejor aprovechamiento del NO en destino. Esto último es extrapolable al entorno biológico donde el NO tiene un efecto adecuado cuando las cantidades de sustancias están limitadas de alguna forma.

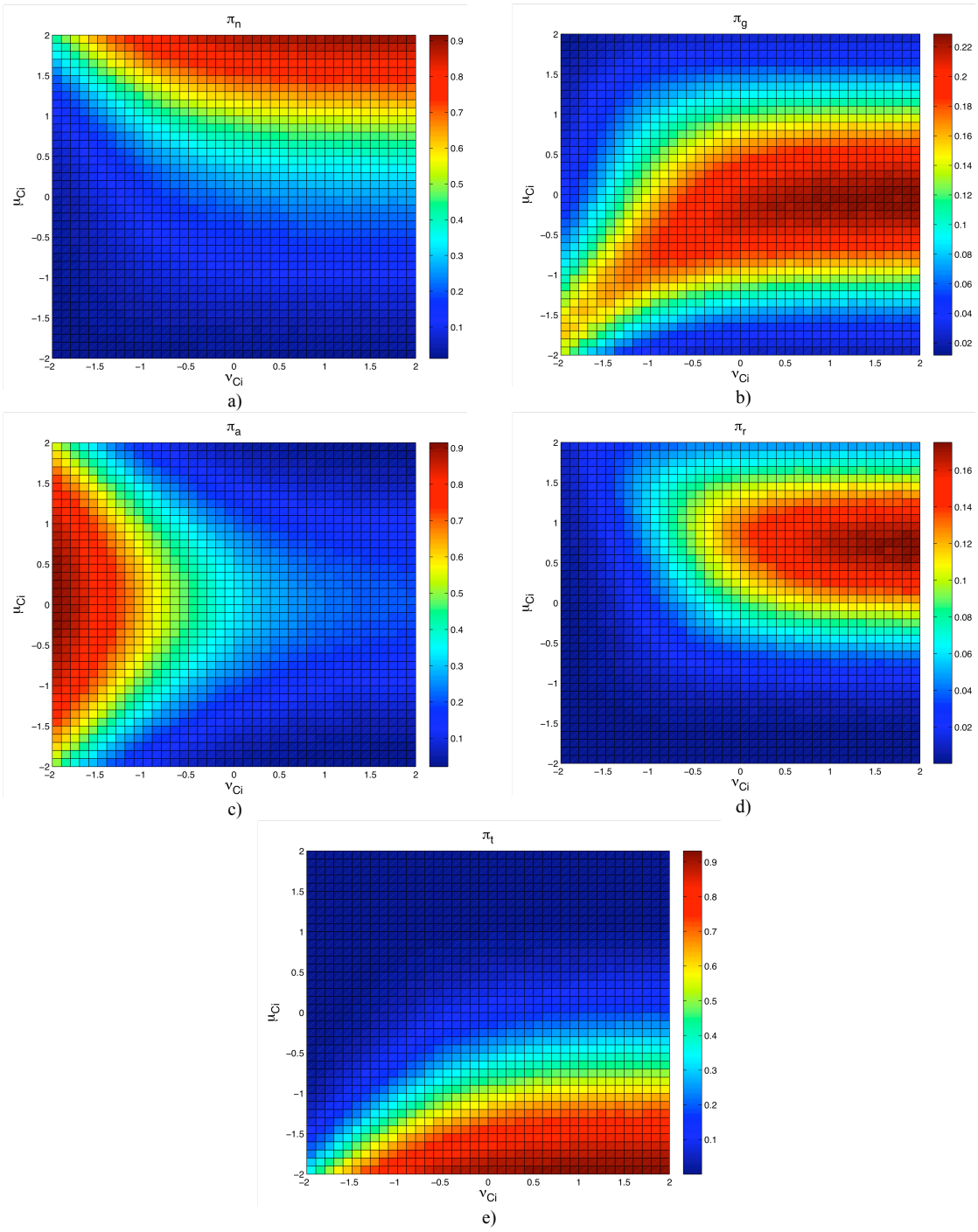


Figura 2.86.- Probabilidades [π_n, π_g, π_a, π_r, π_t,] de que el PAN, correspondiente A1MO, se encuentre en los diferentes estados en función de μ_{Ci} y ν_{Ci}.

En el CUADRANTE II, donde seguimos teniendo una baja generación de NO pero una alta autorregulación, se produce una disminución de la posibilidad de estar en generación, la generación se ve inhibida por la autorregulación y la no actividad también disminuye ya

que los compartimentos pasan más tiempo autorregulándose. La recepción en este cuadrante también disminuye. Lo anterior argumenta el hecho de que en la PAN el aumento de la autorregulación provoca una disminución de la recepción. Cuanto más NO desaparece por autorregulación menos capacidad tiene éste de afectar en destino. Por tanto disminuye su capacidad de comunicar, o transmitir información.

Comenzamos ahora los cuadrantes donde existe una alta generación de NO. En el CUADRANTE III, donde a lo anterior unimos una alta autorregulación, desaparece al máximo en los PAs la posibilidad de estar en el estado de no actividad o de recepción. Comienza a existir transmisión, entendida como generación múltiple, y en contra de esto disminuye, aunque no al máximo, la posibilidad de estar en estado de generación aislada de NO. La PAN en este cuadrante presentará un comportamiento global donde la efectividad del NO es mínima y por tanto lo entendemos como que existirá una mínima transmisión de información. El NO que se genera se autorregula sin casi posibilidad de causar efecto en destino. Cuando existe una alta autorregulación, el hecho de aumentar la cantidad de NO en el medio, mediante la incorporación de más procesos de generación de NO, no influye positivamente en la efectividad del NO generado, ya que la autorregulación es un proceso que presenta relación directa con el proceso de generación y no con el nivel de NO.

El CUADRANTE IV se corresponde con la situación en la que existe una alta generación de NO y una baja autorregulación de NO. Los PAs ubicados en dicho cuadrante presentan un comportamiento que intercambia los estados de transmisión y generación de NO, y en mucha menor medida recepción. Los estados de no actividad y autorregulación son básicamente improbables y la PAN presenta la peor de la coherencia de comportamiento: existe mucho NO generado, ya sea de forma aislada o de forma simultánea, pero existe muy poca recepción. El NO generado no desaparecerá pero tampoco será de utilidad en los destinos. Biológicamente es un caso donde el NO pasa a tener un rol nocivo para el medio y su función de mensajero desaparece.

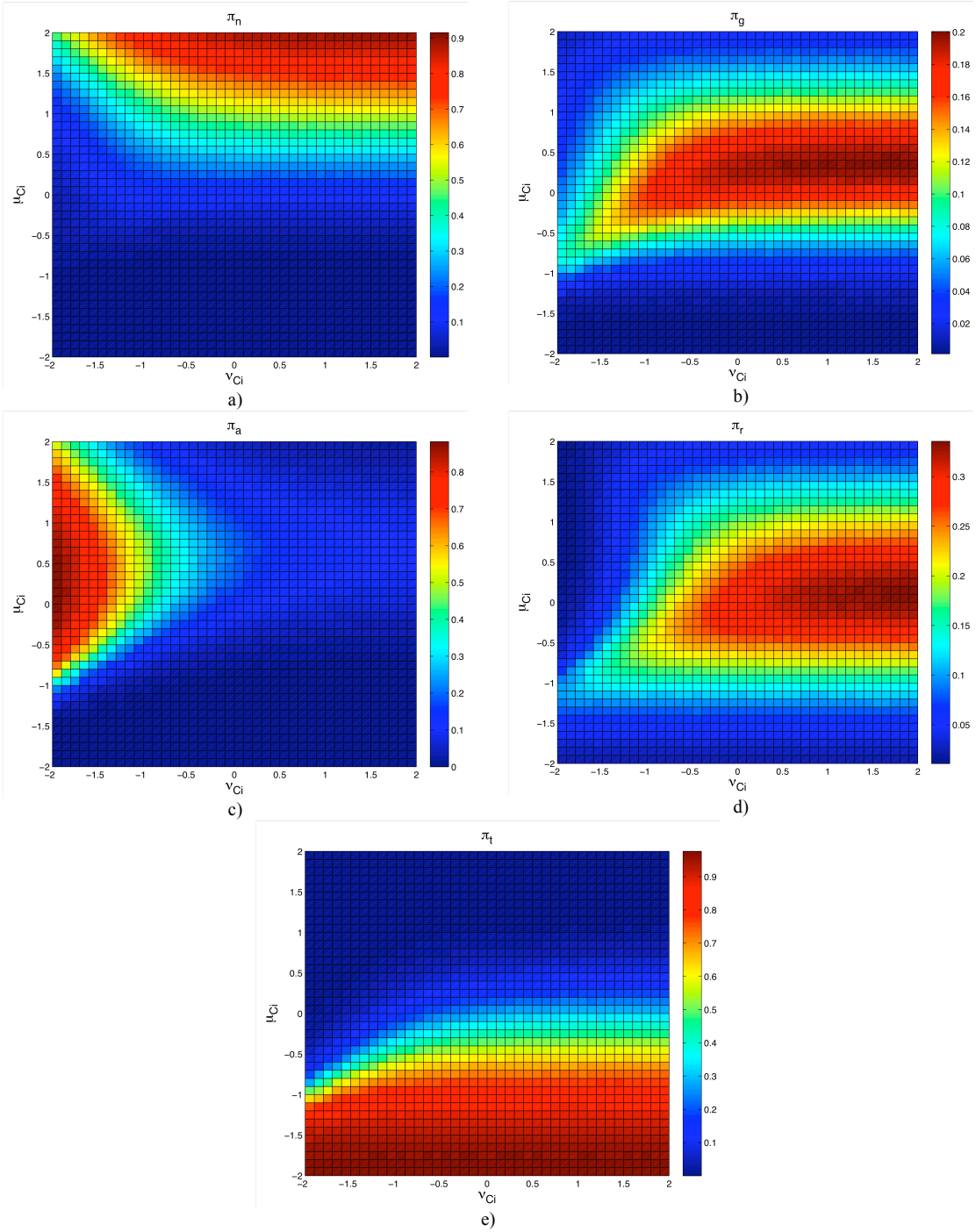


Figura 2.87.- Probabilidades [π_n, π_g, π_a, π_r, π_t,] de que el PAN, correspondiente A4MO, se encuentre en los diferentes estados en función de μ_{Ci} y ν_{Ci}.

Analizamos el modelo A4MO siguiendo las formas predominantes de cada uno de los estados en conjunción con su ubicación en los cuadrantes, ver figura 2.87. Nos centramos en sus principales diferencias con el modelo A1MO. La principal de estas diferencias es la

predominancia del estado de transmisión (figura 2.87e), tanto en el CUADRANTE III (alta autorregulación de NO) y CUADRANTE IV (baja autorregulación). El estado de recepción (figura 2.87d), no sólo duplica la probabilidad de ocurrencia en general, sino que aumenta su presencia en dichos cuadrantes. El estado de generación de NO (entendido como generación aislada de NO) es desplazada (figura 2.87b) en este modelo hacia los cuadrantes de menos generación de NO (CUADRANTE I y CUADRANTE II). Y el estado de autorregulación (figura 2.87c) mantiene su forma pero toma menos presencia en el CUADRANTE III. El estado de no actividad (n) mantienen su ubicación aunque disminuye su alcance (figura 2.87a).

De forma general, el PAN del modelo A4MO presenta un comportamiento donde la transmisión (entendida como generación múltiple de NO) aumenta notablemente cuando estamos en zonas del plano donde existe mas generación de NO, la generación de NO aislada (estado de generación de NO) permanece en similares ordenes de probabilidad aunque es ubicada en zonas del plano de mínima generación de NO. La recepción parece tomar considerable presencia en los cuadrantes I, III y IV, y al igual que en el modelo A1MO mantiene poca presencia cuando nos encontramos en un entorno donde la generación de NO es mínima y la autorregulación de NO es máxima.

Una de las principales características que le podemos atribuir a este modelo A4MO, frente al modelo A1MO, es que presenta un mejor comportamiento en el CUADRANTE IV. Cuando existen grandes cantidades de procesos de generación simultáneas, el NO presente es aprovechado ya que existe también recepción de NO.

En base al análisis anterior y antes de pasar al estudio de los diferentes modos de oscilación en ambos modelos podemos determinar en que zona del plano de estudio los PAs presentan la mayor equiprobabilidad de estar en algunos de sus estados posibles. Esto lo podemos observar a través de la entropía de la PAN, expresión 2.48, sobre el plano.

$$H = \sum_{\forall s \in \{n,g,a,r,t\}} \pi_s \ln(1/\pi_s) \qquad 2.48$$

la cual presenta un máximo $H_{\max} = -\ln(1/5) = 2{,}3219$.

La figura 2.88 nos muestra el valor de la entropía en ambos modelos. Un análisis comparativo nos permite ver que mientras en el modelo A1MO la zona más equiprobable

de los estados de los PAs se encuentra en el área de paso del CUADRANTE I al CUADRANTE IV ≡ zona de media generación de NO y baja autorregulación de NO, en el modelo A4MO esta zona se desplaza a la zonas de media generación de NO y media autorregulación de NO. Lo anterior nos permite concluir que el modelo A4MO tolera mejor la autorregulación que el A1MO.

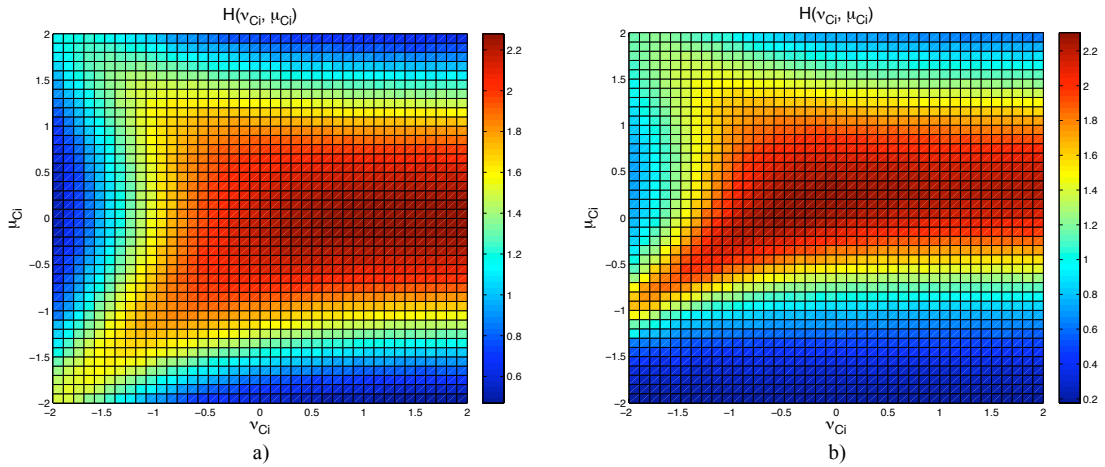


Figura 2.88.- Entropía del comportamiento de los PAs en los modelos A1MO a), y al modelo A4MO b).

Una vez analizado los estados en los que puede encontrarse los PAs de forma individual y de que forma esto puede estar influyendo en el comportamiento global de la PAN, nos centramos ahora en los diferentes modos de oscilación presentes en ambos modelos. Lo primero que nos planteamos en dicho análisis es contestar a la pregunta de qué significado tienen cada uno de estos modos de oscilación (O_0 para A1MO y A4MO, y O_1, O_2 y O_3 para A4MO) y ciclos de oscilación que consideramos relevantes (aquellos que implican al estado de recepción: n → r → n para A1MO y A4MO, y r → t → r para A4MO).

Comenzamos con el modo de oscilación O_0, el cual tal como podemos ver en las figuras 2.78 y 2.79 se corresponde con la concatenación de los estados de no actividad, generación y autorregulación. Dicho modo de oscilación puede ser definido, en el contexto de este análisis, como la probabilidad de que ocurra generación aislada de NO en el entorno. En base a los resultados obtenidos, la anterior definición de O_0 nos permite someter a comprobación el comportamiento de este modo de oscilación en ambos modelos. El área de nuestro plano de estudio que nos lleva a cierta $P(O_0)$ en A1MO debe ser mayor que el área que nos lleva a la misma $P(O_0)$ en A4MO, dado que hemos observado en A4MO es un modelo donde existe mucha mayor simultaneidad de generación de NO frente a la que ocurre en A1MO. Las figuras 2.89c y 2.90d, confirman este comportamiento, como se

puede observar en el área que encierra el trazo continuo en la primera figura, que es mayor que la existente en la segunda, lo cual nos permite concluir que la definición y comportamiento del O_0 son acordes.

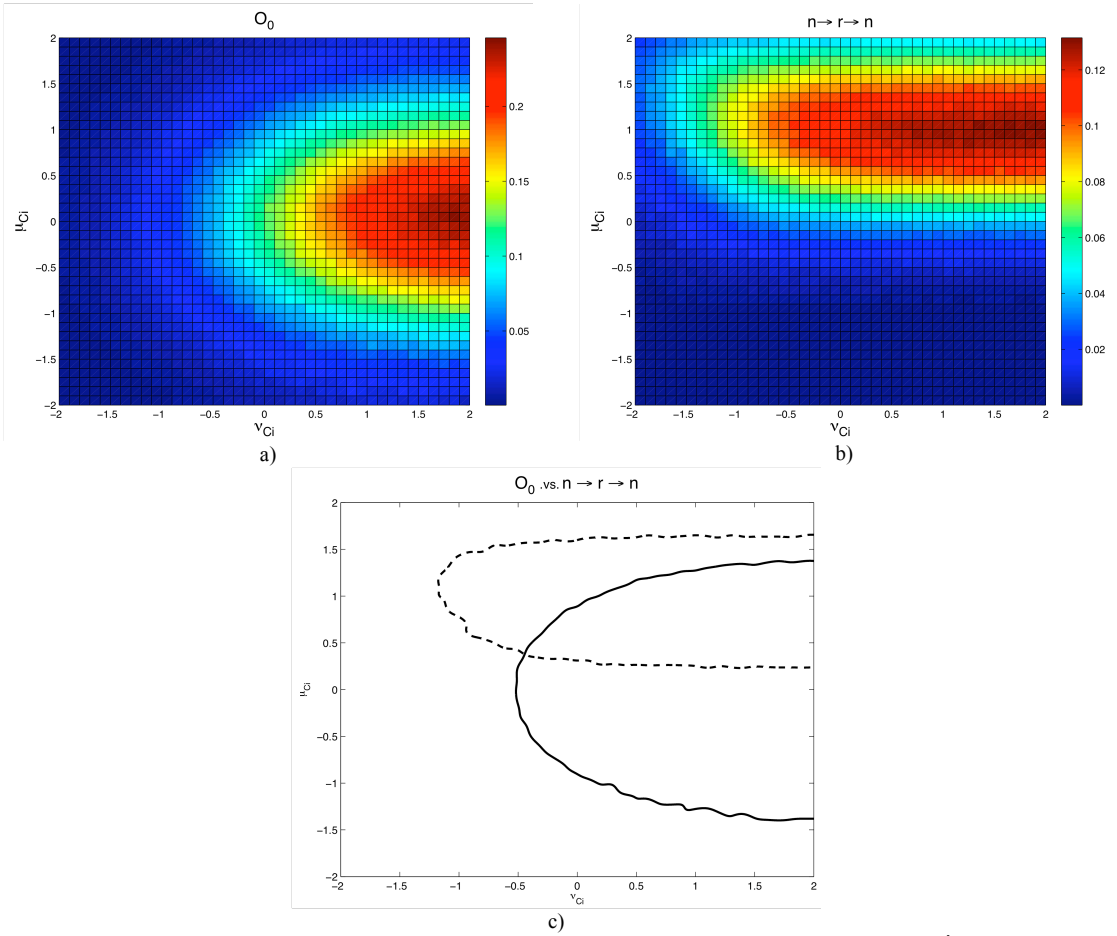


Figura 2.89.- a) Probabilidades asociadas al Modo de Oscilación O_0, b) Ciclo de oscilación n → r → n b) y c) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0{,}075$ (trazo continuo) y $P(n \rightarrow r \rightarrow n) > 0{,}075$ (trazo --).

Por otro lado podemos observar como dicha área, si bien se encuentra en la zona de menor autorregulación de NO de nuestro plano de estudio, no se encuentra en la zona correspondiente a mayor generación de NO. La generación aislada de NO, en el comportamiento global de la PAN, se produce en una zona específica que cubre parte de la zona de máxima generación de NO y parte de mínima generación, para el caso del A1MO y en una zona muy alejada para el caso del A4MO.

El ciclo de oscilación n → r → n, el cual está presente tanto en A1MO como en A4MO (área encerrada por la línea de trazos en las figuras 2.89c y 2.90d), puede ser definido

como un ciclo de recepción de NO. Teniendo en consideración las definiciones de los estados de recepción y autorregulación de NO del PA, ¿podemos relacionar dicho ciclo de oscilación con la capacidad que tiene la PAN de recibir el NO que se genera de forma aislada? Por los resultados que observamos en ambos modelos vemos que el área asociada a una P(n → r → n) específica en ellos es similar, no existe una variación sustancial de este ciclo de recepción de NO en el modelo A1MO frente al A4MO, existiendo mucha más generación aislada de NO en el primero que en el segundo.

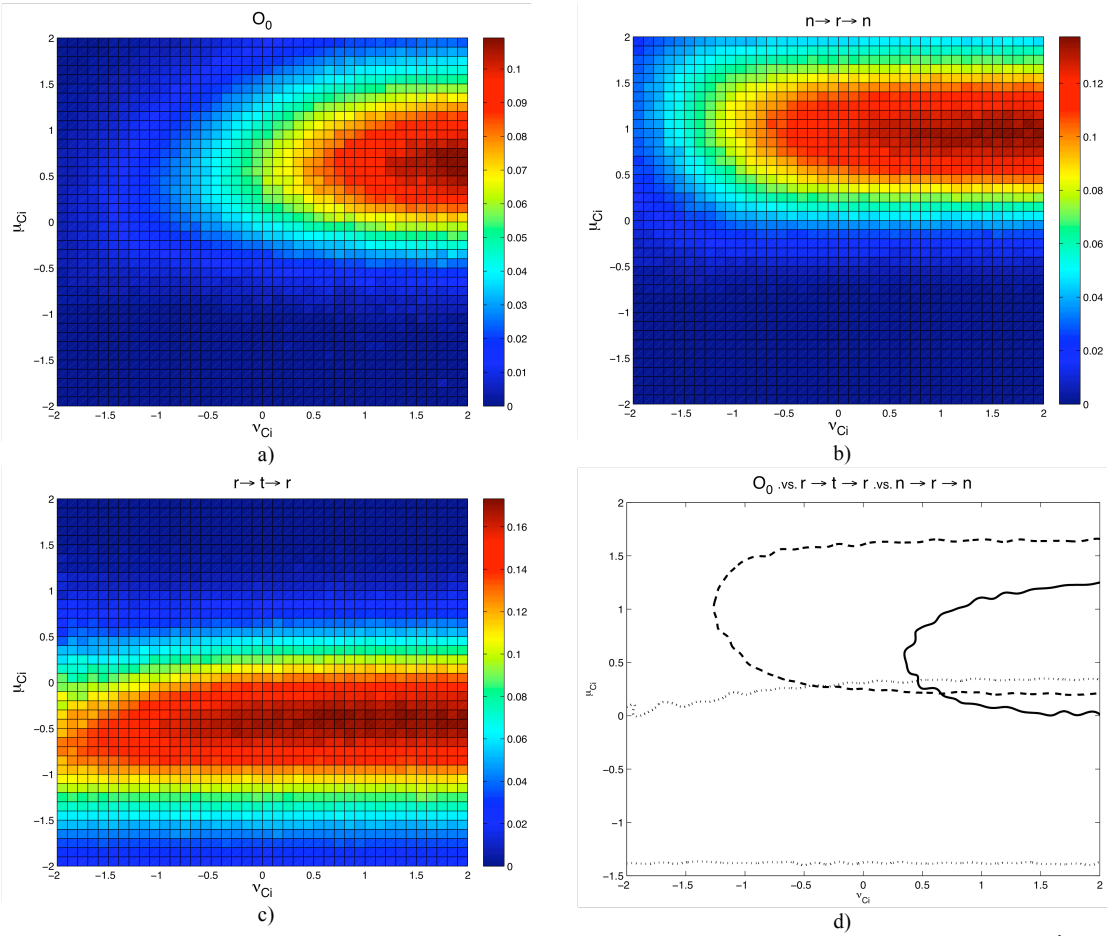


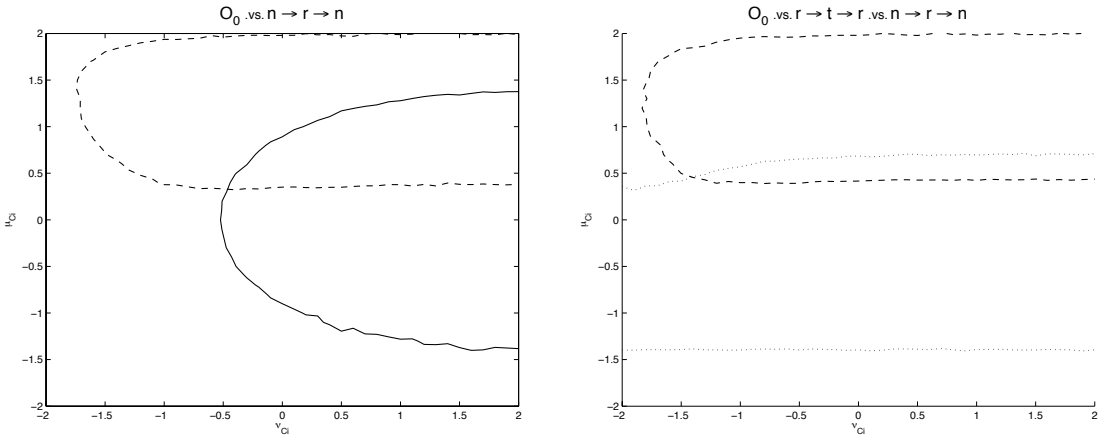
Figura 2.90.- a) Probabilidades asociadas al Modo de Oscilación O_0, b) Ciclos de oscilación n → r → n, c) r → t → r, y d) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0{,}075$ (trazo continuo), $P(n \rightarrow r \rightarrow n) > 0{,}075$ (trazos --) y $P(r \rightarrow t \rightarrow r) > 0{,}075$ (puntos ..).

Por otro lado, los resultados observados en el análisis de las probabilidades aisladas de cada uno de los estados nos han permitido ver que en el modelo A4MO se aumenta la recepción de NO, pero el análisis de este ciclo de oscilación vemos que no ocurre diferenciación aparente en ambos modelos. Lo anterior nos permite introducir el siguiente

ciclo de oscilación de considerable importancia en A4MO y no presente en A1MO, entendiéndose dicha importancia en términos de la magnitud de la probabilidad que tiene dicho ciclo de ocurrir. Este ciclo de oscilación es el ciclo $r \rightarrow t \rightarrow r$, marcado en la figura 2.90d como el área encerrada por la línea de puntos. En tal situación vemos como ambos ciclos de oscilación, en los que está presente el estado de recepción, toman un carácter muy importante en el modelo A4MO. El problema que nos encontramos aquí es el de asociar conceptualmente el área que encierran dichos ciclos con el comportamiento del estado de recepción en el modelo A4MO, frente al A1MO. Por un lado tenemos que en ambos modelos existe generación aislada y generación simultánea de NO. Parece que no podemos identificar el NO que se recibe de una generación aislada del NO que se recibe de una generación simultánea (recibido desde un compartimento en estado de transmisión).

Pasamos ahora a una última observación del comportamiento de ambos modelos que quizás nos permita visualizar y entender mejor la diferencia entre generación aislada y generación simultánea. En todos los modelos estudiamos anteriormente, un aspecto de suma importancia es aquel relativo a las características del medio. Este modelo basado en una PAN y centrado en el sustrato/medio donde el NO desarrolla su dinámica, debe recoger de forma específica dichas características. ¿Dónde se recogen en este modelo las características de isotropía y homogeneidad, y qué implicaciones tienen es su comportamiento?

Es fácil ver que la homogeneidad del medio en relación a los procesos síntesis y autorregulación (aquellos relativos a la forma de F(t) y $\lambda(t)$) son manejables en este modelo mediante el ajuste adecuado de los valores que toman los umbrales μ_{Ci} y ν_{Ci}. En definitiva lo que conseguimos es hacer que cada compartimento pueda tener su propia definición de dichos umbrales y por tanto estar diferenciado en relación a las posibilidades de que ocurra, o no ocurra, el proceso de generación, y estar diferenciado en lo relativo a cuanto puede permanecer dicho compartimento en el estado de autorregulación. Todo lo anterior sería como hacer que nuestra PAN pueda estar conformada por compartimentos, que por su parametrización, se encuentran en diferentes zonas del plano de estudio (ver figura 2.85).



a) b)

Figura 2.91.- a) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0{,}075$ (trazo continuo) y $P(n \rightarrow r \rightarrow n) > 0{,}075$ (trazos --) para A1MO y b) Área del plano de estudio donde la $P(O_0) > 0{,}075$ (trazo continuo) y $P(n \rightarrow r \rightarrow n) > 0{,}075$ (trazos --) y $P(r \rightarrow t \rightarrow r) > 0{,}075$ (puntos ..). En ambos casos la PAN está configurada con vecindades de 4 elementos.

Nos detenemos un poco más en la caracterización de nuestro modelo en lo relativo al concepto de isotropía. La PAN es ajustable en cuanto a la isotropía en función de cómo tiene creadas las vecindades. Una PAN como la analizada presenta unas vecindades donde cada PA tiene dos vecinos, además están dispuestos de forma lineal en un entorno mono-dimensional y por tanto cada PA pertenece a dos vecindades diferentes. Modificar la anterior configuración de la PAN modificará su comportamiento global. Nos proponemos ahora una configuración de la PAN donde cada PA forme una vecindad de 4 PAs y por tanto cada PA pertenecerá a cuatro vecindades diferentes. En este caso la PAN estará formada por 100 PAs y será sometida a 1000 generaciones.

En la figura 2.91a presentamos los resultados para el modo de oscilación O_0 y el ciclo de oscilación $n \rightarrow r \rightarrow n$ para A1MO y en la figura 2.91b los resultados para el modo de oscilación O_0, el ciclo de oscilación $n \rightarrow r \rightarrow n$ y ciclo de oscilación $r \rightarrow t \rightarrow r$ para A4MO.

Observamos como diferencia importante en la figura 2.91b, cuando la comparamos con la figura 2.90d que el modo de oscilación O_0 ha dejado de ser relevante. Tanto en la figura 2.91a, como en la figura 2.91b, en comparación con las figuras 2.89c y 2.90d en lo relacionado con el ciclo de oscilación $n \rightarrow r \rightarrow n$ observamos que el área aumenta lo cual puede ser interpretado con la situación en la que cuando aumentamos la posibilidad del medio para que el NO se desplace más rápido (mejoramos la isotropía) el NO llega a más sitios y es aprovechado de mejor forma por más compartimentos.

ANDINO

En este apartado presentamos una extensión en el uso de las ANs para el estudio de la dinámica del NO (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_a), centrándonos de forma específica en la dinámica de difusión y autorregulación (ver figura 2.92), con el objetivo de poder observar su dinámica de movimiento desde la micro-perspectiva que supone conocer los movimientos de todas y cada una de las moléculas de NO y estudiar cómo el establecimiento de reglas locales de difusión producen fenómenos globales de difusión en los cuales se producen formaciones, o estructuras, de moléculas de NO, que siguen una dinámica de movimiento determinada. Asimismo perseguimos estudiar las capacidades del proceso de Difusión del NO, mediante la formación de estas estructuras de moléculas, para transmitir información en el entorno.

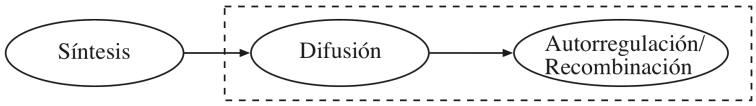


Figura 2.92.- Esquema de la dinámica simplificada del NO que modelamos con ANDINO.

Por otro lado, este modelo nos debe permitir estudiar la dependencia de los procesos de Difusión y Autorregulación y Recombinación con el proceso de Síntesis.

Ya hemos visto que una AN está definida por su topología de conexiones y por su dinámica. La topología de conexiones, recogida de forma implícita en la función de transición de cada autómata, permite ser formulada explícitamente, y de manera gráfica, mediante el grafo de interacción. Existen diferentes alternativas de interconexión entre los autómatas, en la figura 2.93. vemos cuatro formas diferentes de conectar los autómatas para entornos mono y bidimensionales.

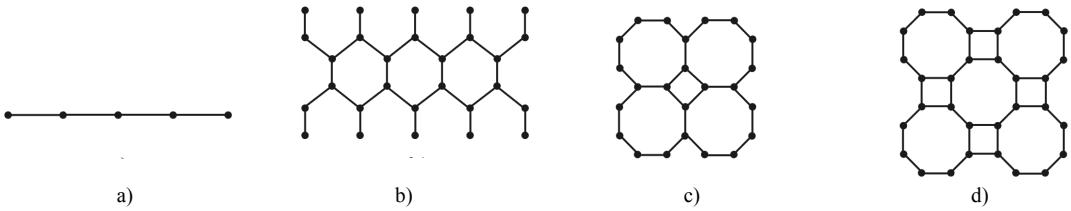


Figura 2.93.- Diferentes Esquemas de Conexión de la Red de Autómatas. a) Red de Autómatas mono-dimensional con vecindad de conexión, vecinos más próximos. b) Esquema de Conexión hexagonal con vecindad de tres autómatas. c) y d) Distintos Esquemas de Conexión octogonal con igual vecindad que la establecida en b).

Para un modelo en entorno monodimensional, donde cada autómata se encuentra conectado con su vecino más próximo, tenemos una topología de conexión como la

mostrada en la figura 2.93a, la cual se corresponde con la utilizada en nuestro modelo definido en el apartado anterior. Para un modelo en entorno bidimensional, como el que presentaremos en este apartado, donde cada autómata puede estar conectado con hasta tres autómatas, tenemos diferentes tipos de estructura de conectividad, tal como mostramos en las figuras 2.93b, 2.93c y 2.93d.

Estructura de la Red de Autómata

ANDINO es un modelo discreto de difusión del NO que permite modelar el comportamiento de la dinámica del NO desde un punto de vista microscópico, a nivel molecular. Consiste en una AN bidimensional no cíclica y de estructura dinámica, donde cada autómata representa una molécula de NO, su estructura de conectividad es hexagonal (ver figura 2.93b) donde las vecindades tienen como máximo tres vecinos. El número de vecinos de cada autómata está asociado a la posición del autómata en la AN, (ver figura 2.94). Las distintas vecindades se forman considerando no solo el número de autómatas que la constituyen, sino también la situación de cada uno de sus elementos dentro de la estructura de la AN. Cada autómata de la AN está caracterizado y definido por su vecindad, (ver figura 2.94).

Para la identificación de los autómatas se ha establecido una regla de nombrado, que utiliza la nomenclatura de la orientación geográfica. Así, tendremos los autómatas NO-NE, cuya situación es la parte inferior de la AN, los autómatas SO-SE, que refieren los situados en la zona superior de la misma, autómatas NE-S, N-SE, NO-S y N-SO, propios de los laterales de la AN, y autómatas NO-NE-S y N-SO-SE aquellos que se encuentran en el interior de la AN. Siendo, N ≡ Norte, S ≡ Sur, NO ≡ Noroeste, NE ≡ Noreste, SO ≡ Suroeste y SE ≡ Sureste (ver figura 2.95).

Otro aspecto a tener en cuenta en la topología de conexión de la AN de nuestro modelo, es la forma en la que los autómatas correspondientes a los bordes forman sus vecindades. Cuando la topología de conexión es cíclica, todos los autómatas parten de unas vecindades formadas por tres autómatas. Para ir perdiendo vecinos a medida que los autómatas vecinos van cambiando de estados, y pudiendo llegar a quedarse desconectado.

Tal como ya hemos comentado, nuestro AN está formado por un conjunto de autómatas cuya denominación está por la vecindad que tengan en un momento dado. Dicha regla de nombrado se basa en la posición que ocupan y en la situación de estos autómatas vecinos.

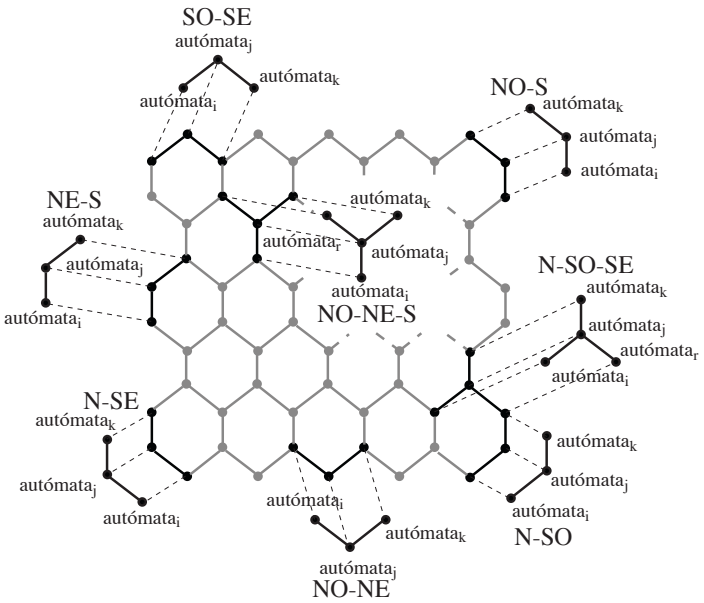


Figura 2.94**.-** Diferentes tipos de autómatas en base a la vecindad que tenga asociada.

La característica de estructura dinámica que soporta la AN que modela la difusión del NO puede estar asociada a la propia dinámica de la difusión y al proceso de autorregulación del NO. Esta capacidad le da al modelo una gran flexibilidad y adaptabilidad estructural, traduciéndose en una alta potencialidad para modelar un fenómeno que encierra una importante variabilidad. El fenómeno de autorregulación genera cambios estructurales en la AN ya que la desaparición de NO provoca la desconexión de autómatas de la red diseñada, lo que produce cambios en las vecindades y en la topología de conexiones y por ende en la estructura final del autómata.

Por otro lado, el proceso de difusión hace que cada autómata en sus desplazamientos por el espacio de configuración provoque un reconexionado, lo que genera también un cambio de vecindades y de estructura del autómata. A medida que los autómatas vecinos de uno dado progresan desde sus estados, estos autómata pueden ir desconectándose, abandonando la vecindad, y produciéndose un cambio de tipo de autómata en aquel que está conformando la vecindad.

Dinámica de la Red de Autómata: Estados y Función de Transición

El modelo de red de autómatas para la difusión del NO requiere, de una función de transición. Para su formalización se establece el marco fenomenológico del proceso de

difusión del NO que se pretende modelar, El objetivo es modelar la dinámica de la difusión del NO, centrándonos en el movimiento de sus moléculas por un medio de carácter homogéneo e isotrópico, sin considerar los posibles procesos bioquímicos los que se puedan ver sometidas. Esta dinámica de movimiento del gas NO se sustenta en las leyes fenomenológicas del transporte de materia (Fick A., 1855).

El modelo que desarrollamos estudia la dinámica del NO una vez que este ya ha sido sintetizado, es decir, se centra en los procesos de difusión y autorregulación / recombinación de la dinámica completa del NO, Figura 2.82, En el primero de estos procesos las moléculas de NO se desplazan en libertad por el entorno hasta alcanzar los destinos se recombinan, o autorregulan. Se establece que la autorregulación del NO se produce bien por tiempo de vida media o por evitar situaciones de toxicidad debido a altas concentraciones de NO en una zona determinada.

En base a este marco fenomenológico establecemos los siguientes estados por los que pueden pasar las moléculas de NO en su proceso de difusión entornos biológicos y artificiales:

- *Difusión.* Las moléculas de NO que se encuentren en este estado se desplazarán por el entorno, influenciadas solamente por los movimientos de las moléculas cercanas (moléculas vecinas). Para recoger la dinámica de la difusión de forma completa, definimos sub-estados asociados a la dirección del desplazamiento de las moléculas. Siguiendo la nomenclatura de la orientación geográfica tenemos un alto grado de movilidad en nuestro entorno bidimensional, dividimos este estado en 6 subestados de difusión, en los que puede, entonces, encontrarse cada autómata de nuestra AN:,en base a las posibles trayectorias que puede estar siguiendo las moléculas. Estos subestados los asociamos con las siguientes direcciones, N ≡ Difundiendo al Norte, NE ≡ Difundiendo al Noreste, SE ≡ Difundiendo al Sureste, S ≡ Difundiendo al Sur, SO ≡ Difundiendo al Suroeste, NO ≡ Difundiendo al Noroeste (ver figura 2.95).

- *Autorregulación y Recombinación.* Ambos son procesos químicos que realiza el NO y mediante los cuales controlan aspectos tales como, alcance del NO, tiempo de efecto del mismo en el entorno por el que difunde, hasta su desaparición. Centramos el estudio en el proceso de *Autorregulación* y modelamos las dos posibles causas que llevan a las moléculas del NO al estado de autorregulación: A1 ≡ agotamiento de su

tiempo de vida medio y A2 ≡ saturación de los niveles de NO. Constituyendo ambas situaciones otros dos estados en los que también podrán encontrarse los autómatas de la AN diseñada.

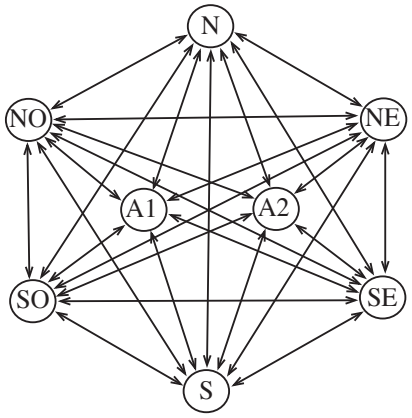


Figura 2.95.- Estados posibles del autómata.

En base a lo anterior, podemos esquematizar (figura 2.95) el conjunto de estados de la AN que modela la dinámica del NO.

Definimos, considerando los estados descritos, la función de transición de los autómatas. Proponemos dos versiones de esta función en base a dos posibles dinámicas del movimiento de la molécula de NO, que hemos identificado, y entendemos posibles. Analizaremos, a través de este modelo propuesto, las implicaciones que cada una de ellas tiene en el comportamiento del NO y en su efecto en los entornos biológico y artificial en los que difunde.

La primera versión de función de transición, la cual denominaremos *Función de Transición A*, recoge unas reglas de comportamiento para la dinámica del movimiento de las moléculas de NO (de cada autómata de la red) que indica que el movimiento de cada molécula de NO sigue una pauta opuesta a la de sus vecinas. Por otro lado, en la segunda versión de función de transición definida (*Función de Transición B*), el movimiento de la molécula de NO sigue las mismas pautas de movimiento que sus moléculas vecinas.

Definimos estas funciones de transición utilizando aritmética modular y haciendo la siguiente correspondencia entre el conjunto de estados S = {N , NE, SE, S, SO, NO, A1, A2}, de los diferentes estados posibles del autómata, y el siguiente subconjunto finito de los número enteros V = {0, 1, 2, 3, 4, 5, -1, -2}.

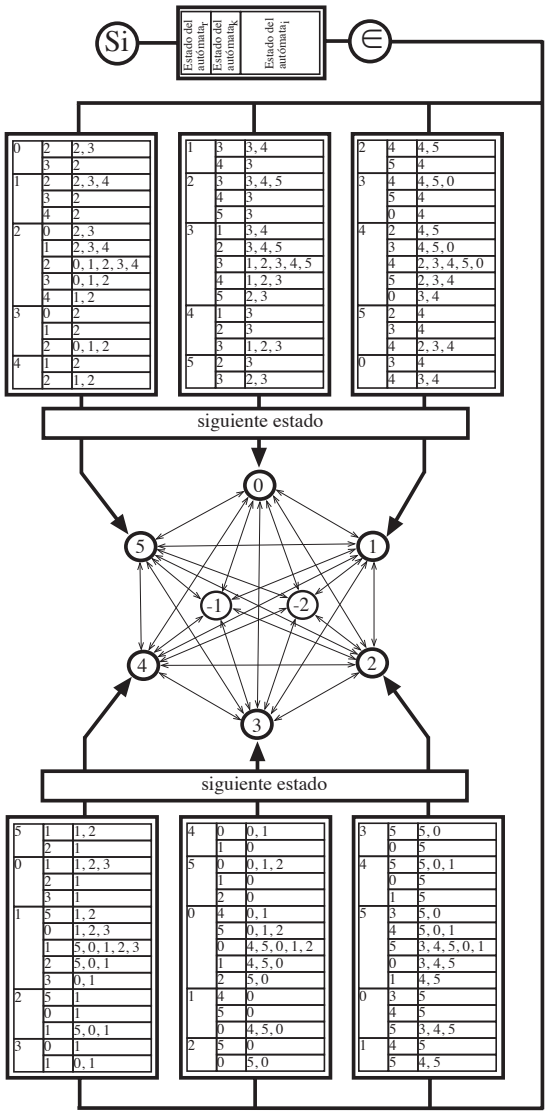


Figura 2.96.- Detalle de C2 para la Función de Transición A.

Función de Transición A (FTA)

Tal como hemos adelantado, esta función de transición está asociada a una dinámica de movimiento donde la molécula de NO sigue pautas de movimiento contrarias a las de sus moléculas vecinas.

Encontrándose el autómata$_j$ en cualquiera de los subestados asociados al proceso de *Difusión*, {0, 1, 2, 3, 4, 5}, en un tiempo n, el estado del autómata$_j$ en un tiempo n+1 se calcula en base a la siguientes reglas que expresan la FTA:

i. Si el autómata$_j$ no tiene vecino ⇒ Continuamos en el mismo subestado de Difusión {N ≡ 0, NE ≡ 1, SE ≡ 2, S ≡ 3, SO ≡ 4, NO ≡ 5} hasta consumir el tiempo de vida media que tenga asignado el autómata, para pasar finalmente al estado A1 ≡ -1.

ii. Si el autómata$_j$ tiene un vecino ⇒ Calculamos su nuevo estado en base al estado que tenga el autómata$_i$, vecino único del primero, de la siguiente forma: (Estado del autómata$_i$ + 3) mod 6.

iii. Si el autómata tiene dos vecinos, este será alguno de los tipos de autómata siguientes: NO-NE, SO-SE, NE-S, N-SE, NO-S y N-SO, y el nuevo estado se obtendrá en base a la siguiente expresión de la FTA:

Se va al estado A2 ≡ -2 (Autorregulación por saturación de los niveles de NO), si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

a. El tipo de autómata$_i$ es NO-NE ∧ Estado del autómata$_i$ = 2 ∧ Estado del autómata$_k$ = 4.
b. El tipo de autómata$_i$ es SO-SE ∧ Estado del autómata$_i$ = 1 ∧ Estado del autómata$_k$ = 5.
c. El tipo de autómata$_i$ es NE-S ∧ Estado del autómata$_i$ = 4 ∧ Estado del autómata$_k$ = 0.
d. El tipo de autómata$_i$ es N-SE ∧ Estado del autómata$_i$ = 3 ∧ Estado del autómata$_k$ = 5.
e. El tipo de autómata$_i$ es NO-S ∧ Estado del autómata$_i$ = 2 ∧ Estado del autómata$_k$ = 0.
f. El tipo de autómata$_i$ es N-SO ∧ Estado del autómata$_i$ = 3 ∧ Estado del autómata$_k$ = 1.

Se pasa a un estado E ∈ {0, 1, 2, 3, 4, 5} si se cumple la siguiente condición general:

$$[\text{Estado autómata}_i, \text{Estado autómata}_k] \in \{[(E+3) \bmod 6, (E+3) \bmod 6], [(E+2) \bmod 6, (E+4) \bmod 6], [(E+4) \bmod 6, (E+2) \bmod 6], [(E+3) \bmod 6, (E+4) \bmod 6], [(E+4) \bmod 6, (E+3) \bmod 6]\}. \quad 2.49$$

iv. Si el autómata tiene tres vecinos (autómata del tipo NO-NE-S y N-SO-SE), calculamos el nuevo estado en base a lo siguiente:

El autómata pasa al estado A2 ≡ -2, si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

a. El tipo de autómata$_i$ es NO-NE-S ∧ Estado del autómata$_r$ = 2 ∧ Estado del autómata$_k$ = 4 ∧ Estado del autómata$_i$ = 0.
b. El tipo de autómata$_i$ es N-SO-SE ∧ Estado del autómata$_r$ = 3 ∧ Estado del autómata$_k$ = 1 ∧ Estado del autómata$_i$ = 5.

El autómata va a un estado E ∈{0, 1, 2, 3, 4, 5} si se cumple la siguiente condición general:

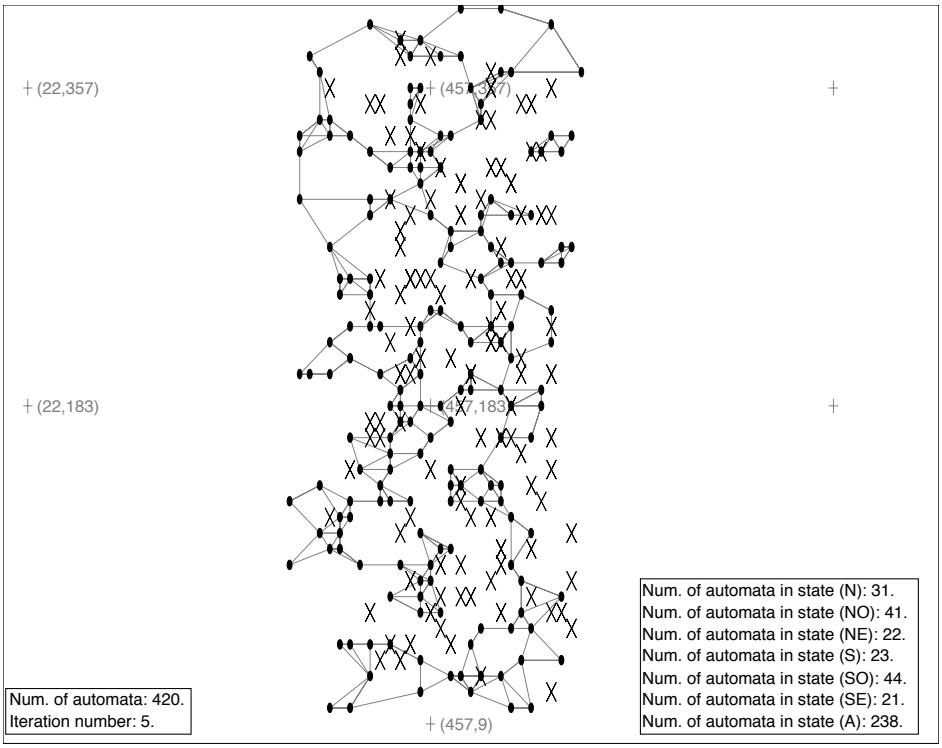
[Estado autómata$_r$, Estado autómata$_k$, Estado autómata$_k$] ∈{[(E + 1) mod 6, (E + 3) mod 6, (E+ 3) mod 6], [(E + 1) mod 6, (E + 3) mod 6, (E+ 4) mod 6], [(E + 1) mod 6, (E + 4) mod 6, (E+ 3) mod 6], …….. [(E + 5) mod 6, (E + 3) mod 6, (E+ 3) mod 6]}, 2.50

donde en la figura 2.96 nos muestra todas las posibilidades que se pueden dar en este caso. Tanto en la regla iii como en la iv, se considera que el tiempo de vida de los autómatas se consume, para proceder al estado de Autorregulación A1 cuando éste se agote.

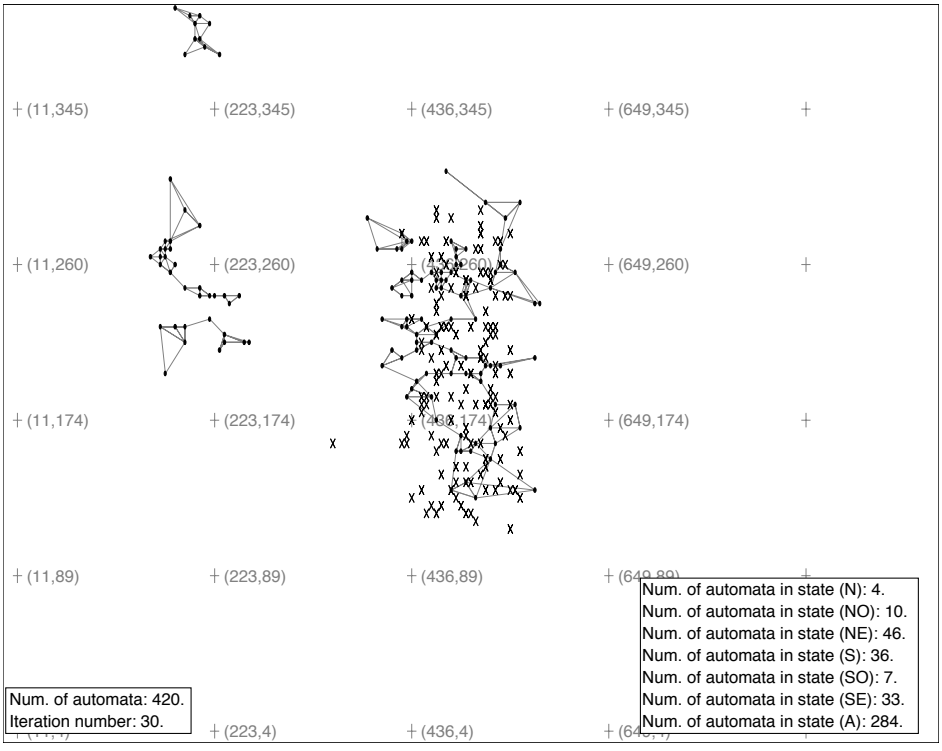
Función de Transición B.(FTB)

Esta Función de Transición está asociada a una dinámica de movimiento donde cada molécula de NO sigue las mismas pautas de movimiento que sus moléculas vecinas. Su definición tiene la misma estructura que la definición de FTA, sólo difiere la forma en la que cambia de estado el autómata en la regla ii, y en las reglas iii y iv, las condiciones 2.48 y 2.49 presentarán valores diferentes, de tal forma que los cambios de estados que se producen en el autómata$_j$, siguen a los estados que presentan los autómatas vecinos.

El análisis será realizado en relación a la estructura y dinámica de la Red de Autómata, el cual está constituido por 420 autómatas, dispuestos en forma rectangular en el centro del entorno, con una configuración inicial de 66 autómatas en estado N, 81 en NO, 61 en NE, 71 en S, 68 en SO, 73 en SE y 0 en estado de Autorregulación. La AN evoluciona en el tiempo hasta 101 iteraciones, en las que las moléculas van trazando su desplazamiento por el medio en base a las reglas definidas de sus funciones de transición.



a)



b)

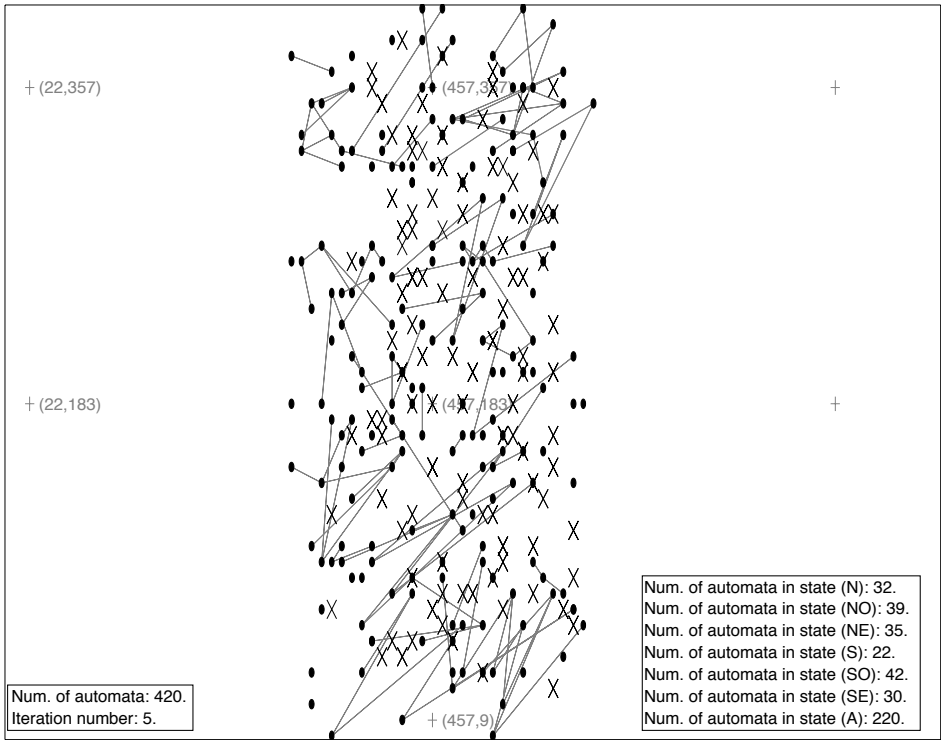
Figura 2.97.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición A, y con esquema de conexión dinámico (reajuste de la información local que gobierna el desplazamiento de las moléculas).

El modelo propuesto presenta la característica de que puede tener una conexión dinámica, o fija, lo que está prefijado en el tipo de vecindad de los autómatas de la red. En el primer tipo, la AN evoluciona en el tiempo modificándose la vecindad de los autómatas en cada iteración, reajustándose a los autómatas más cercanos. Ese cambio estructural implica un reajuste continuo de la información local, en espacio y tiempo, lo que influirá en que el movimiento de las moléculas de NO sea sin información del proceso de síntesis. En el modelo de conexión fijo, los vecinos de los autómatas son los mismos durante todo el proceso. Cada autómata tiene establecido a sus vecinos desde el inicio, y los mantiene a lo largo de su evolución, siempre que los estados de estos últimos no transiten a alguno de los estados de autorregulación. En este caso la vecindad cambiaría, ya que el autómata en autorregulación desaparecería de la vecindad. En este modo de comportamiento encontramos que el movimiento de las moléculas de NO está impregnado/condicionado por el movimiento de las moléculas vecinas desde el proceso de síntesis.

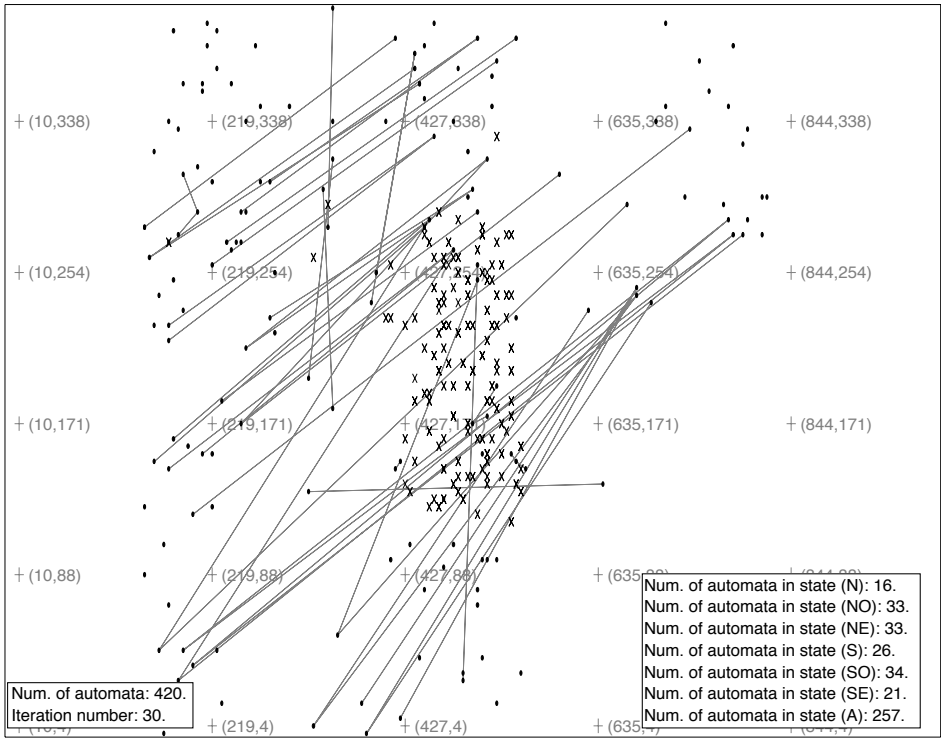
La dinámica de las moléculas de NO, muy posiblemente, se encuentran influenciadas por la dinámica de aquellas moléculas que tiene cercanas, y no por las que estuvieron cercanas en el proceso de síntesis, aunque este proceso puede estar, de alguna manera, influyendo en la difusión.

Vemos pues, como este modelo basado en AN permite estudiar el comportamiento del NO en si, desde el nivel microscópico al macroscópico, Es un marco apropiado para recoger cualquier impronta en la dinámica de la Difusión del NO o cualquier regla local de la misma, y poder observar el comportamiento global del NO que esto genera. Asimismo, nos permite analizar aspectos estructurales y/o funcionales del mecanismo del NO confirmando hipótesis y/o hechos así como generar nuevas hipótesis sobre el mismo.

En la primera parte de este estudio, analizamos el comportamiento y la dinámica de la difusión del NO analizando el comportamiento del modelo, con la configuración definida y bao las dos Funciones de Transición definidas, FTA y FTB.



a)



b)

Figura 2.98.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición A, y con esquema de conexión fijo.

El comportamiento del modelo con función de transición FTA, mostrado en la figura 2.97 permite ver la evolución del movimiento que siguen las moléculas del NO en dos instantes, que se corresponden a las iteraciones 5 y 30 (figuras 2.97a, 2.97b respectivamente) y donde los vecinos de cada autómata cambian en cada generación temporal (iteración), reconectándose con aquellos autómatas más cercanos. La figura 2.98 se corresponde con la dinámica en la que los autómatas mantienen a sus vecinos del estado inicial .

En ambos casos se observa un alto número de moléculas de NO que experimentan autorregulación por nivel de NO (indicados con $\times$) cercano al proceso de síntesis. Esto concuerda con la hipótesis de trabajo que se ha establecido, siguiendo los datos biológicos al respecto (Suárez Araujo C.P. et al., 2006). La autorregulación del NO es mayor cuando la AN está constituida por autómatas con vecindades dinámicas. Este comportamiento responde al hecho de que en un esquema donde no existe reconexión la expansión de las moléculas es mayor que en uno donde si existe. Además, en este último esquema, las reglas definidas a nivel local en base a FTA parecen limitar la expansión de dichas moléculas a nivel global. Lo anterior permite concluir el carácter localizado que presenta la autorregulación por nivel de NO en nuestro modelo, siendo máxima en la etapa inicial del proceso difusión, justo en el ámbito de la síntesis.

En relación a la posible existencia de patrones en la dinámica de la difusión del NO, las figuras 2.97b y 2.98b muestran que el uso de vecindades dinámicas no induce la formación de cluster con desplazamiento autónomo, mientras que las vecindades estáticas permite observar, en ese mismo instante, la formación de agrupaciones de moléculas, que aunque sin dinámica autónoma, su desplazamiento si es conjunto.

Para la FTB, el comportamiento del NO, figuras 2.99 y 2.100, se percibe contrario al generado con la FTA. En dichas figuras, se muestran las mismas instantáneas de la dinámica del NO que en las figuras 2.97 y 2.98, iteraciones 5 y 30 del proceso general. De igual forma las figuras 2.99a y 2.99b corresponden con una dinámica de la AN con vecindades dinámicas, y las figuras 2.100a y 2.100b con vecindades estáticas.

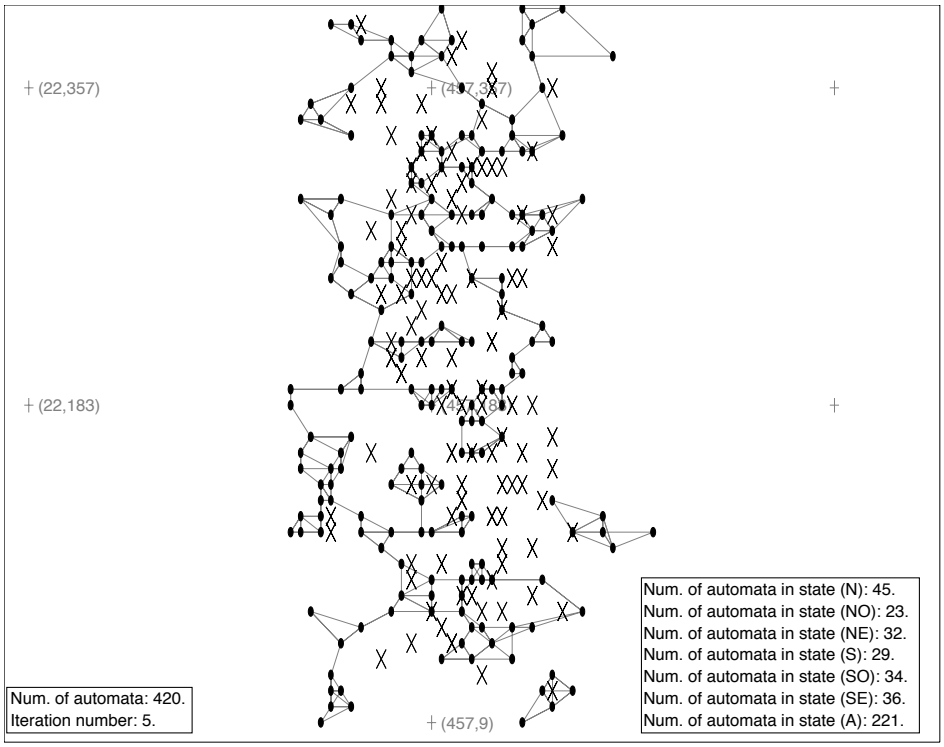
Aunque ligeramente inferior a lo ya observado para FTA, se mantiene una elevada autorregulación por nivel de NO en situaciones próximas al proceso de síntesis. Aunque los límites de difusión son similares, la expansión de las moléculas de NO en el esquema de vecindades dinámicas (figuras 2.99a y 2.99b) es mayor que en el de vecindades

estáticas (2.100a y 2.100b). En base al carácter local del proceso de autorregulación por nivel de NO en nuestro modelo, tenemos que un esquema con mayor capacidad de expansión tendrá un menor número de moléculas (autómatas) que experimenten la autorregulación por nivel de NO y por tanto mayor número de autómatas en estado de difusión.

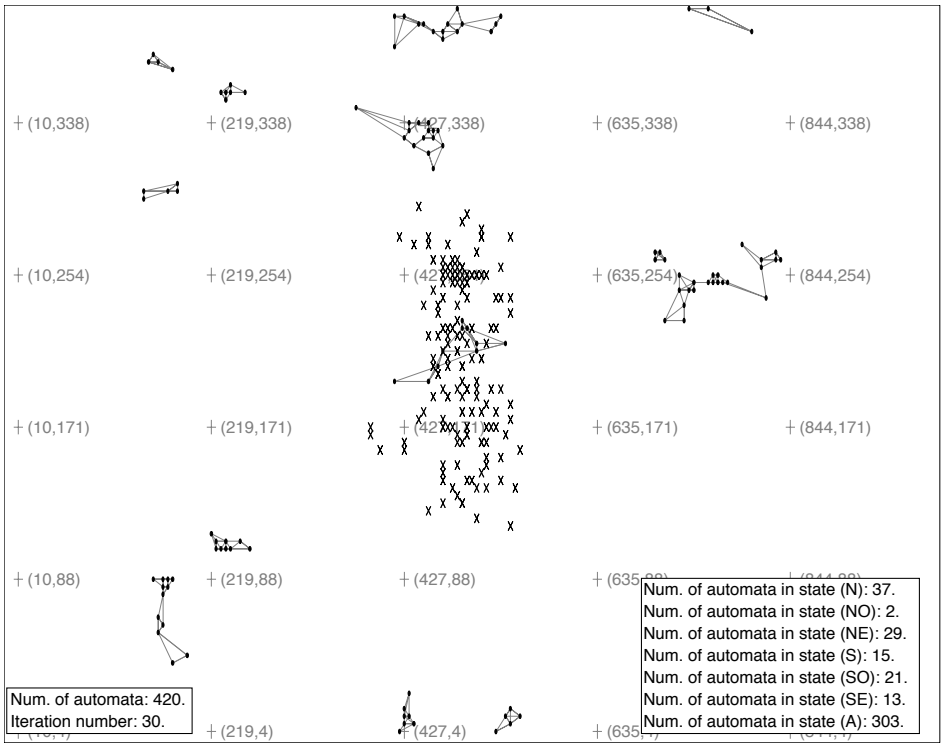
Ambas dinámicas analizadas presentan agrupación de moléculas ya en la generación número 30. En el esquema con vecindades dinámicas, las agrupaciones tienen un comportamiento y movimiento autónomo. Por otro lado, en el esquema que utiliza vecindades estáticas, las agrupaciones moleculares presentan un desplazamiento conjunto, con dinámica no autónoma.

Se puede inferir, pues, que la formación de agrupación de moléculas depende, en cierta forma, de la capacidad de expansión de las moléculas de NO. Así, la expansión puede ser considerada como un aspecto subyacente a la difusión del NO, y que en base a un comportamiento global, que se percibe aleatorio, es el producto del establecimiento de reglas locales de tipo deterministas.

Por otro lado, el carácter autónomo, tanto en comportamiento como en desplazamiento, de las agrupaciones de moléculas depende de la existencia de reconexión. Por tanto, es en los esquemas de vecindad dinámica, en los que el comportamiento de la molécula de NO está sujeto a la información local, donde se generan más agrupaciones y estructuras complejas que llegan a diferentes partes del medio en su tarea de transmitir porciones de información.



a)



b)

Figura 2.99.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición B, y con esquema de conexión dinámico (reajuste de la información local que gobierna el desplazamiento de las moléculas).

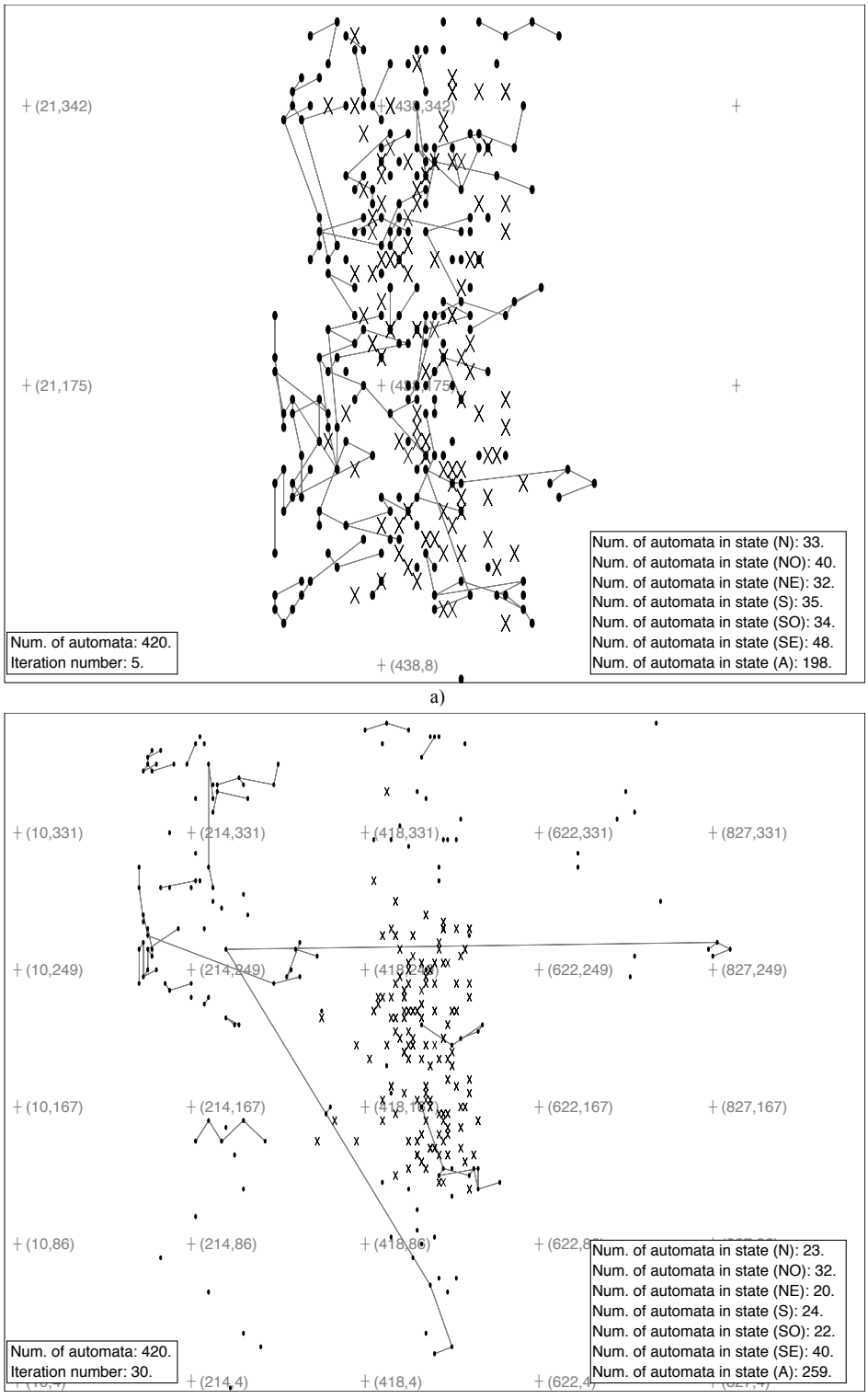


Figura 2.100.- Evolución temporal de ANDINO con la Función de Transición B, y con esquema de conexión fijo.

De lo expuesto se puede concluir que la formación de agrupaciones de moléculas, con desplazamiento y comportamiento autónomo, es mejor cuando se trabaja con la FTB y estructura de vecindad dinámica. Desde el punto de vista de transmisión de información, es esta combinación estructura-dinámica la que presentaría el carácter más selectivo en dicha transmisión, en contraposición a una transmisión más generalizada y por difusión.

Finalizamos el análisis del modelo presentando una secuencia de resultados del análisis del grafo de iteraciones del modelo de AN propuesto. Esto permite ver como la Difusión del NO es un proceso compuesto de diferentes fases, donde la aparición de ciclos, en los estados de los autómatas que constituyen los clusters generados, son la esencia del desplazamiento de los mismos a través del medio en el que se encuentran.

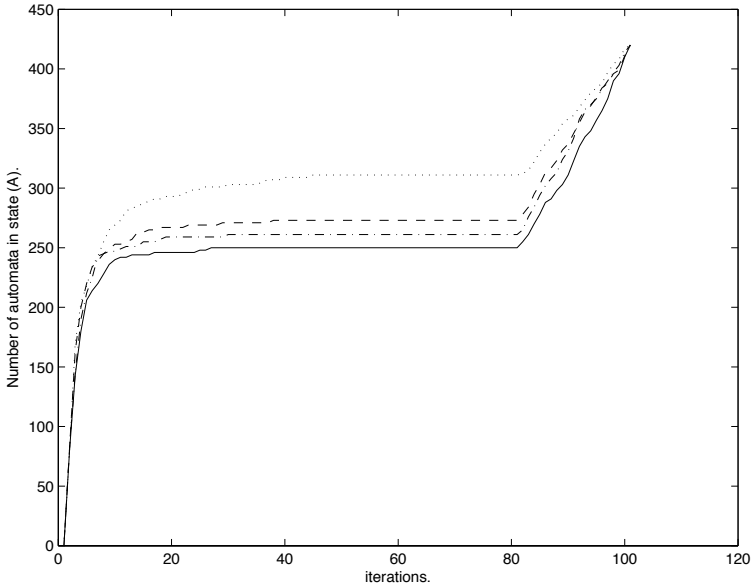


Figura 2.101.- Evolución temporal del número de autómatas en estado de autorregulación para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--).

La figura 2.101 muestra la evolución temporal de los autómatas en estado de autorregulación en todos los escenarios en los que hemos estudiado el modelo propuesto: *FTA* con, y sin, reconexión de los autómatas y *FTB* con vecindad dinámica y estática. En ella se observa que la dinámica de esta evolución en particular, y de la Red de Autómatas en general, se compone de tres fases: una primera fase, cerca del proceso de síntesis, donde tiene lugar la autorregulación por nivel de NO de más del 50% de las moléculas, una fase estable en relación a la autorregulación por nivel de NO y una tercera fase, más corta, donde comienza la autorregulación por agotamiento del tiempo de vida medio del NO. Se

observa que de los cuatro escenarios analizados el de FTB con vecindad dinámica, presenta la fase 1ª más alta, lo que nos permite concluir que cuando las moléculas de NO presentan una dinámica de movimiento que sigue el de sus vecinas y éstos a su vez cambian con el tiempo, la capacidad de expansión es mínima y por tanto el nivel de NO alcanza los valores más altos, produciéndose una fuerte autorregulación por nivel de NO. Esto según nuestro modelo, sucede próximo al proceso de síntesis. Podemos interpretar este resultado como la capacidad del modelo para reproducir la capacidad del NO para auto-regular su producción. La fase 1ª más pequeña la soporta una dinámica donde las pautas de movimiento de las partículas de NO se enfrentan al desplazamiento de sus vecinas y estas no cambian durante todo el proceso. Este es un escenario de máxima expansión del NO.

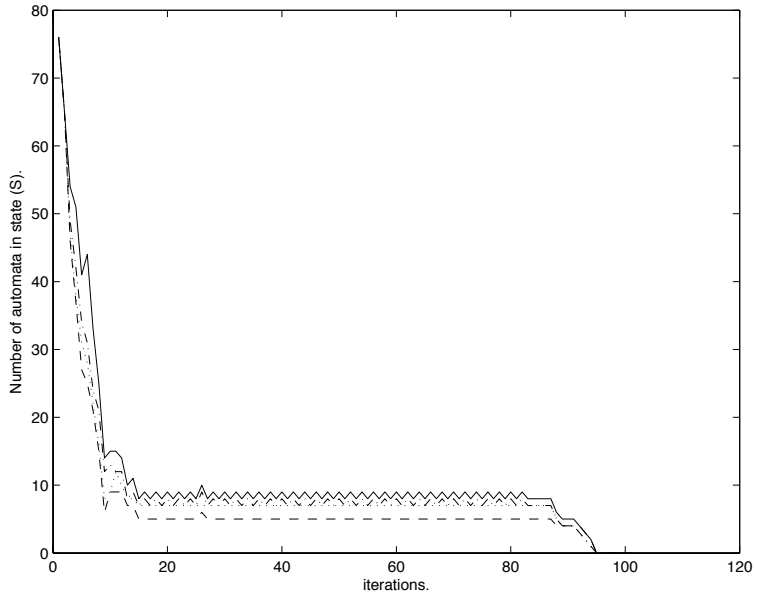


Figura 2.102.- Evolución temporal del número de autómatas en estado S, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--).

Durante más del 60% del tiempo, los autómatas que no entran en autorregulación por nivel de NO en la fase 1ª del proceso, difunden por el medio, pasando al estado de autorregulación por agotamiento del tiempo de vida medio después de la iteración nº 80. Se observa, también, que este proceso de autorregulación mantiene una forma lineal, lo que está en relación con que los autómatas presentan tiempos de vida medios similares, lo que define un tiempo de vida media de la sustancia de acuerdo con las características del medio que hemos definido para nuestros estudios..

En las figuras 2.102 a 2.105 se muestra la dinámica del proceso de difusión de la moléculas de NO reflejada por nuestro modelo. Estudiamos este proceso a través de la evolución

temporal de los autómatas en distintos estados de difusión. En las figuras 2.102 y 2.103, autómatas en estado N y S para los cuatro escenarios propuestos. En este caso el tipo de función de transición utilizada divide la dinámica en dos grupos: la *Función de Transición A* el mayor número de autómatas en los estado N y S, frente a la *Función de Transición B*.

En la figura 2.103 se observa que en una primera etapa transitoria (número de iteración< 20), el número de autómatas que se encuentran en estado N disminuye en más de un 50%, de 70 autómatas a menos de 30, produciéndose acto seguido, un aumento que se estabiliza en unos 40 autómatas en dicho estado. Este nivel estable se mantiene durante el 60% del tiempo y sólo en la fase final del proceso comienzan a disminuir como consecuencia del paso al estado de autorregulación por agotamiento del tiempo de vida medio. En la figura 2.103, se presenta la dinámica de autómatas que se encuentran en el estado de difusión S. Esta tiene un carácter oscilatorio fuerte, no presentando la etapa final del proceso una disminución lineal hacia cero.

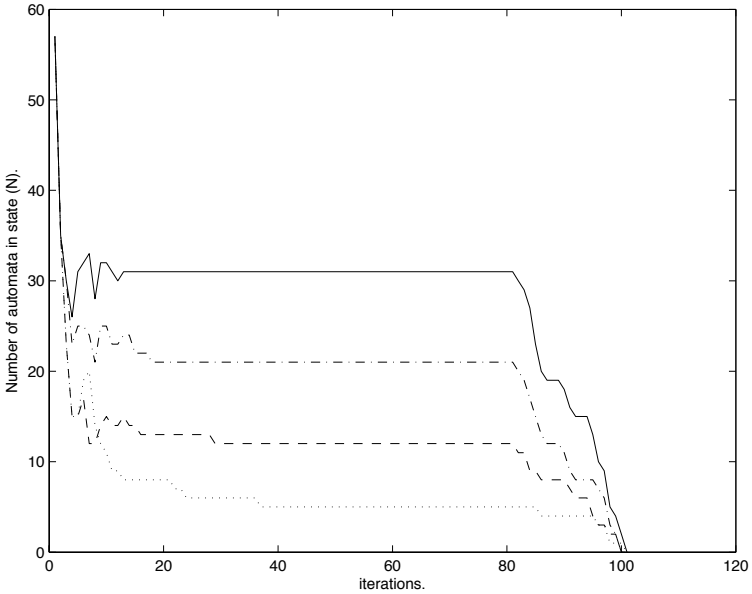


Figura 2.103.- Evolución temporal del número de autómatas en estado N, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--).

De las figuras, 2.102 y 2.103 se puede concluir que, considerando la configuración inicial de estados de la AN, la difusión en sentido Norte-Sur se realiza en base a cómo evolucionan los autómatas en torno a ciclos que le permiten hacer un desplazamiento que de forma global tenderá hacía donde se encontraba mejor orientada la configuración inicial del NO en el proceso de síntesis. Lo anterior parece ser independiente del tipo de vecindad, dinámica o estática, que se utilice.

Una dinámica similar a la analizada se puede encontrar en otro de los ejes del movimiento. Las figuras 2.104 y 2.105 nos muestra la evolución temporal de los autómatas que estén en los estados SO y NE. Al igual que en el caso anterior, las dinámicas correspondientes a la FTA están separadas de las asociadas al uso de la FTB. En la vertiente norte esta separación es más significativa, al igual que ocurría en el eje Norte-Sur estudiado anteriormente. De la misma forma, también se observa un comportamiento estable en el número de autómatas en estado NE frente a un comportamiento oscilante en torno a un valor estable en el número de autómatas en estado SO.

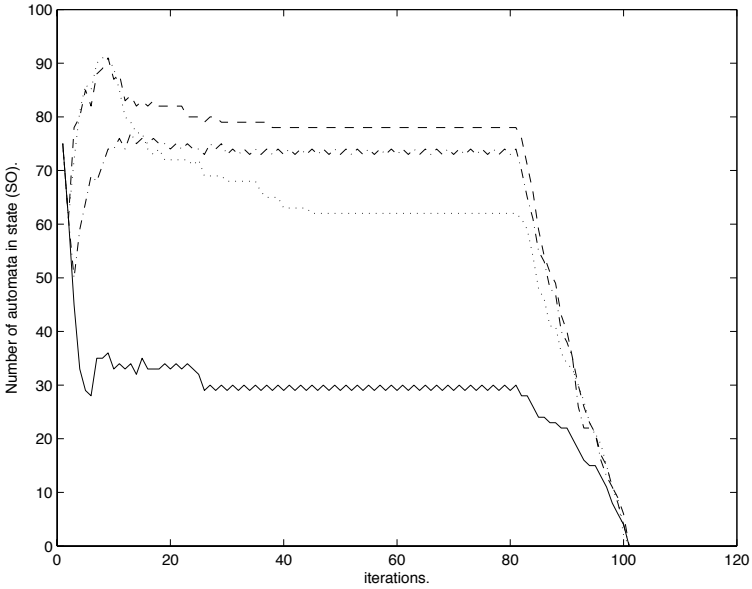


Figura 2.104.- Evolución temporal del número de autómatas en estado SO, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--).

Teniendo en cuenta todas las características biológicas que posee la dinámica del NO, y los resultados obtenidos con el modelo ANDINO propuesto, se puede afirmar que este esquema de computación discreta centrado en la propia sustancia, encierra una gran capacidad para representar/emular la difusión del NO, la generación de estructuras complejas, para la transmisión y representación de la información.

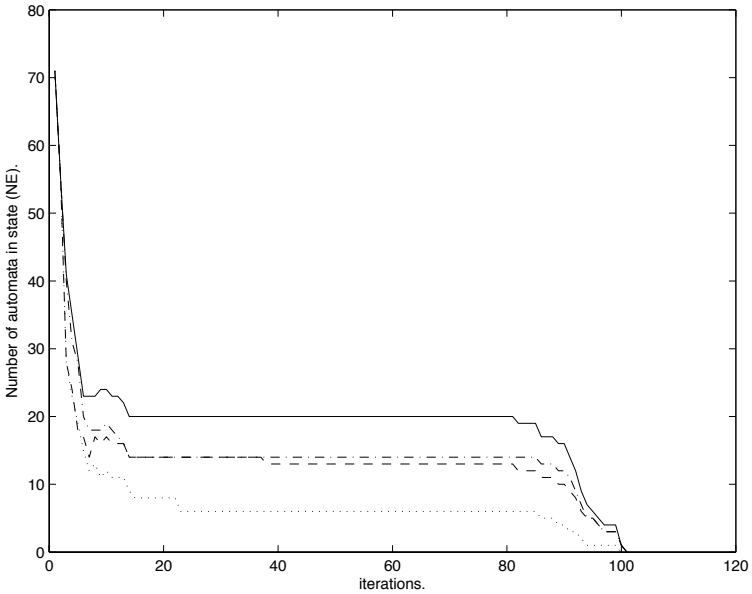


Figura 2.105.- Evolución temporal del número de autómatas en estado NE, para todos los escenarios estudiados: FTA y vecindad dinámica (-), FTA y vecindad fija (-.),FTB y vecindad dinámica (..), FTB y vecindad fija (--).

CAPÍTULO 3

Implicación del Óxido Nítrico en Aprendizaje y Memoria: Aplicaciones

...Garfio busca en vano el secreto de su mano...

Escribía Leopoldo María Panero en su poema titulado *Peter Punk* (Panero Blanc L.M., 1990). De la misma forma que Garfio rompe su inocencia, si la tuvo en algún momento, y observando el extraño artilugio que debe usar de mano, y con la total certeza de que siempre la real fue mejor que la actual, nos toca abandonar el campo del modelado, la adaptación, la parametrización y la contemplación de lo creado, para saltar al plano de la aplicación, la utilización de lo construido, el examen de la utilidad creada. En definitiva, someter nuestra creación al uso y la aplicación para generar nuevas posibilidades de creación.

Introducción

En este capítulo, y organizadas en dos secciones, recogemos tres aplicaciones de los modelos obtenidos anteriormente:

Comenzamos utilizando nuestro Modelo Continuo basado en Funciones de Bessel para realizar un estudio de las implicaciones de dicha dinámica en una arquitectura artificial de red neuronal, modificamos la Red de Autoasociativa Clásica (Kohonen T., 1972), donde la Difusión de NO presenta un carácter modulador en el aprendizaje.

La nueva arquitectura obtenida, denominada *Red Asociativa por Difusión* (DAN) permite observar mejoras en la representación de informaciónn interna que la red hace de algunos patrones de naturaleza diversa (Fernández López P. et al., 2003).

La segunda aplicación de los modelos trata de la utilización de la difusión del NO como soporte biológico de la ley de aprendizaje de Hebb. Para ello desarrollamos un tipo especial de sistema de ecuaciones diferenciales no-lineales, el cual hemos denominados

Sistema Hebbiano (HS), y que recoge la neurodinámica y el proceso de aprendizaje según la ley de Hebb.

Se le plantea una extensión de dicho sistema para considerar la situación en la que está presente la VT. Utilizamos nuestro Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales y se obtiene así el sistema final de estudio denominado Sistema Hebbiano por Difusión (DHS). En él desarrollamos el análisis de los efectos de modulación que realiza el NO, dirigiéndose nuestros estudios hacia el establecimiento de un nuevo Marco General del Aprendizaje Neuronal, que esté basado en términos de la Transmisión Sináptica Clásica y de la VT (Suárez Araujo C.P., 2005).

En base a la definición de una nueva expresión matemática de la ley de Hebb se obtienen resultados determinantes que nos permiten concluir que el proceso de *Difusión* del NO puede ser un mecanismo subyacente, y de soporte, a la ley del aprendizaje de Hebb (Hebb D., 1949), debido a su capacidad de transmisión de información neuronal que hace que se produzca una convergencia de los pesos a puntos estables del espacio de pesos.

Finalizamos este capítulo planteando un ejercicio de aplicación de nuestros modelos para estudiar las capacidades que tiene la dinámica de difusión del NO en la indexación de la información en la arquitectura artificial de Memoria Distribuida.

Modificamos el Modelo de Memoria Distribuida de Pentti Kanerva (Kanerva P., 1988) para guiar su dinámica de direccionamiento interno mediante la difusión. Utilizamos también en este caso el Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales.

La Ley de Hebb y la Dinámica de la Difusión del Óxido Nítrico

En esta sección, compuesta de dos apartados, estudiamos la influencia de la VT en el aprendizaje. Existen diferentes formas de estudio, y por tanto de entendimiento, del concepto de aprendizaje. Desde el punto de vista conductista, el aprendizaje es un cambio de conducta observable, causado principalmente por eventos del ambiente. Por el contrario los psicólogos cognitivos, definen que el aprendizaje está soportado por un cambio en los procesos mentales y en el conocimiento, una adquisición de nuevo conocimiento.

Desde ambos puntos de vista, tenemos que la manifestación del aprendizaje se basa en que el organismo cambia su forma de proceder, o comportamiento, como resultado de la experiencia. Estos cambios de comportamiento pueden ser rápidos (de pocos segundos) porque utilizan estructuras neuronales existentes construidas con anterioridad, programas genéticos fijos como ya hemos mencionado, o cambios de comportamiento lentos (tiempos superiores al minuto e incluso años) donde existe la activación de la maquinaria genética responsable de establecer memorias o modificar desde la forma en la que se comunican las neuronas hasta la conectividad entre éstas.

A este nivel, entender el proceso de aprendizaje no resulta tarea fácil, Donal Hebb (Hebb D., 1949) establece en su ley de aprendizaje el concepto de modificación sináptica: *Cuando una célula A participa repetida o persistentemente en la activación de una célula B, ocurre algún proceso de crecimiento o cambio metabólico, en una o en ambas células, de modo tal que aumentan tanto la eficiencia de A como la capacidad de excitación de la célula B.*

Esta ley, tal como se encuentra formulada, se fundamenta, por un lado en la neurotransmisión clásica y por otro en la existencia de algún tipo de mecanismo de retroalimentación no determinado, quizás la transmisión nitrinérgica sea soporte biológico probable a dicha retroalimentación (Snyder S.H., 1992).

El trabajo de esta sección se alinea en este sentido, desarrollándolo según las siguientes pautas:

- Por un lado, modificamos la Red de Asociativa Clásica (Kohonen T., 1972), haciendo que la Difusión de NO presente un carácter modulador en el aprendizaje. La nueva red, denominada *Red Asociativa por Difusión* (DAN) se presenta en el primer apartado.

- Y finalmente, en el segundo apartado, se obtiene el Sistema Hebbiano por Difusión (DHS) mediante el cual desarrollamos el análisis de los efectos de modulación que realiza el NO.

Red Asociativa por Difusión, (DAN)

Desarrollamos la versión de difusión de la arquitectura clásica Red Asociativa (AN) (Kohonen T., 1972). Utilizamos nuestro modelo basado en las funciones de Bessel para modificar la forma en la que dicha red aprende. La red resultado, la cual hemos denominado Red Asociativa por Difusión (ADN) (Suárez Araujo C.P. et al., 2001), modificada en la faceta de aprendizaje y de funcionamiento de la AN.

La AN esta basada en el modelo de matriz correlación de Teuvo Kohonen (Kohonen T., 1972). Dicha red se compone de una capa de elementos de entrada, por los que recibe los patrones del entorno, y una capa elementos llamados asociadores.

La capa de entrada consta de dos partes por las que la red recibe los conjuntos de patrones que debe almacenar y asociar: $\{a_1, a_2, a_3, \ldots, a_n\}$, comúnmente denominados claves, y $\{u_1, u_2, u_3, \ldots, u_m\}$, correspondiéndose con los datos reales del entorno. Otra forma de denominar a todos los elementos de entrada es mediante la palabra receptores.

Los asociadores, que son los elementos centrales de la red, reciben la información de los receptores, y se encuentran etiquetados por el par ordenad (i, j) en relación a la *i*-ésima componente de los patrones claves, y la *j*-ésima componente de los patrones de datos. Lo anterior nos detalla también el esquema de conexionado que presenta la AN (ver figura 3.1).

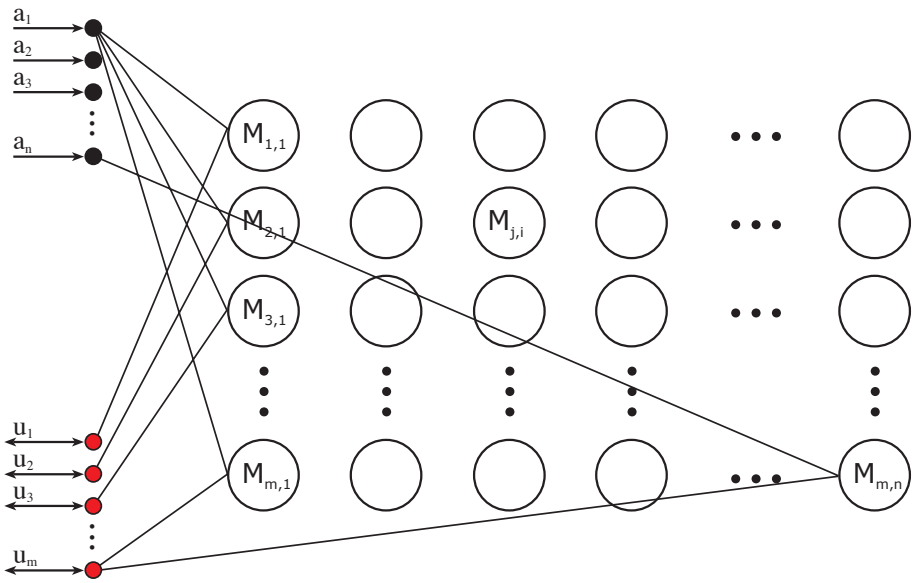


Figura 3.1.- Estructura de una Red Asociativa (AN) clásica.

El proceso de aprendizaje de la red AN para asociar y almacenar las claves y los patrones de datos consiste en incrementar el valor de cada elemento asociador en forma proporcional a $a_i u_j \equiv$ la información que le llega desde las unidades receptoras.

Para el conjunto de patrones $(\mathbf{a}^1, \mathbf{u}^1)$, $(\mathbf{a}^2, \mathbf{u}^2)$, $(\mathbf{a}^3, \mathbf{u}^3)$, …, $(\mathbf{a}^q, \mathbf{u}^q)$,

$$M_{ji} = \rho \sum_s a_i^s u_j^s \qquad 3.1$$

donde $s = 1..q$ y ρ es una constante de normalización.

La obtención de la j-ésima componente específica un patrón de datos $\mathbf{u}^r$, asociado con el patrón clave $\mathbf{a}^r$, se realiza mediante la siguiente transformación:

$$\hat{u}_j^r = \sum_i M_{ji} a_i^r \qquad 3.2$$

La estructura de la Red Asociativa por Difusión (DAN) se muestra en la figura 3.2. Los elementos asociadores se organizan en grupos neuronales. El número de grupos neuronales en un DAN es igual a $n \equiv$ dimensión de los patrones claves. Cada conjunto está compuesto por un número de elementos asociadores igual al tamaño de los patrones de datos. Al igual que en la red AN, cada asociador, que pertenezca al conjunto neuronal *i*-ésimo, recibe dos

conexiones desde el campo receptor. Una procedente del el receptor de orden *i* de los receptores de patrones claves, y la otra procedente del receptor perteneciente al campo de datos. Todo elemento asociador de la DAN se define por M_{ji}, donde el subíndice *i* indica el conjunto neuronal al que pertenece, y el subíndice *j* identifica al propio elemento asociador *j* dentro del conjunto neuronal al que pertenece. Por lo tanto, el elemento asociador *j*-ésimo, del conjunto neuronal *i*-ésimo, recibe la entrada de las componentes u_j y a_j.

En esta nueva red neuronal, la influencia a la que se encuentran sometidos los elementos asociadores pertenecientes a un conjunto neuronal *i*, no sólo es debida a la transmisión sináptica por medio de las conexiones sinápticas especificadas, sino también a la provocada por la VT procedente de los conjuntos de neuronas adyacentes. En esta estructura unidimensional de conjuntos neuronales , el conjunto neuronal *i*, puede ser influenciado por los conjuntos neuronales (*i-1*), (*i+1*), durante los procesos de difusión. De esta manera, la difusión del NO, entre conjuntos neuronales, puede alterar los circuitos neuronales y modular el comportamiento de éstos, implicando la existencia de una neuromodulación extrínseca producida por el efecto del NO.

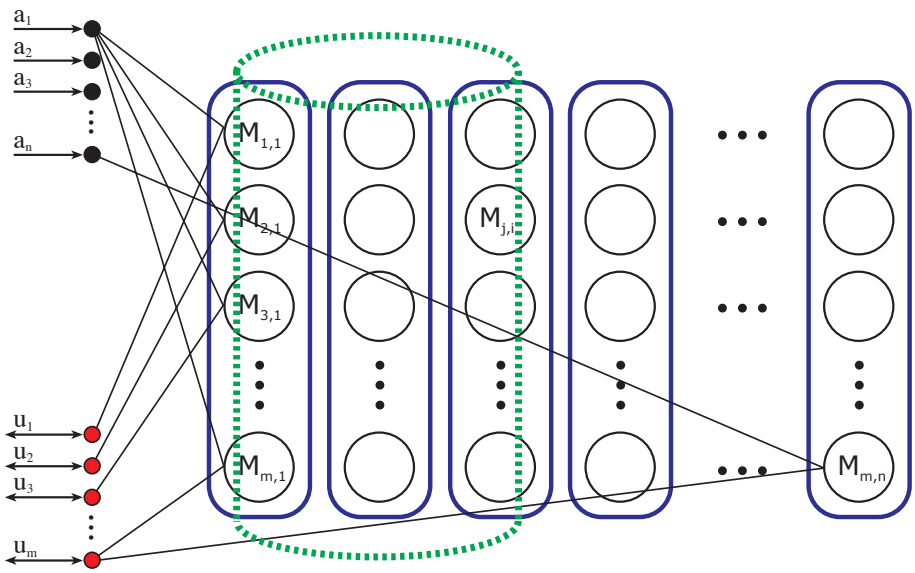


Figura 3.2.- Estructura de la Red Asociativa por Difusión (DAN). En ella se puede ver cómo como la difusión en forma cilíndrica que se genera en uno de los grupos de asociadores puede influir en aquellos grupo vecinos.

Una generalización de este modelo sería aquella que tiene en cuenta la posible neuromodulación intrínseca producida por el efecto del NO en el interior de cada uno de los conjuntos neuronales.

Aunque sólo estudiaremos la estructura monodimensional, en ambos casos podemos definir un aprendizaje volumétrico compuesto por una parte por el aprendizaje dependiente de la neurotransmisión clásica, y por otra parte el aprendizaje dependiente de la neuromodulación intrínseca que produce el efecto del NO. Esto se expresa en la ecuaciones 3.3,

$$M_{ji} = \rho \sum_{s} c_i a_i^s u_j^s \qquad 3.3$$

donde el término neuromodulador por efecto del NO c_i, sigue una dinámica marcada por el modelo continuo de difusión basado en funciones de Bessel.

Suponemos un radio máximo de alcance de NO que no supera los dos conjuntos de neuronas más cercanas (ver figura 3.2), y el valor de $f \equiv$ generación del NO, correspondiente a cada uno de los conjuntos de neuronas, toma su valor máximo, de comienzo de generación, cuando a entrada clave es máxima. La forma de la concentración c_i sigue lo establecido por nuestro modelo continuo basado en funciones de Bessel.

Análisis de la Red Asociativa por Difusión versus Red Asociativa Clásica

El análisis del comportamiento de la DAN y de su contrapartida clásica lo realizaremos frente a un conjunto de patrones altamente no ortogonales como son el conjunto de caracteres chinos. Presentamos a ambas redes el conjunto de patrones mostrados en la figura 3.3.

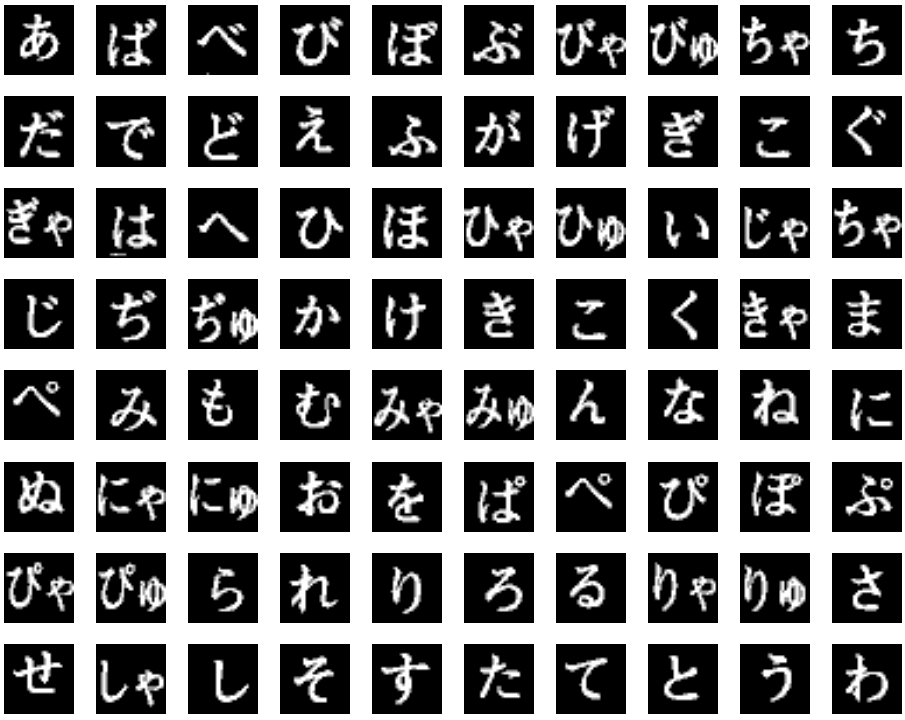
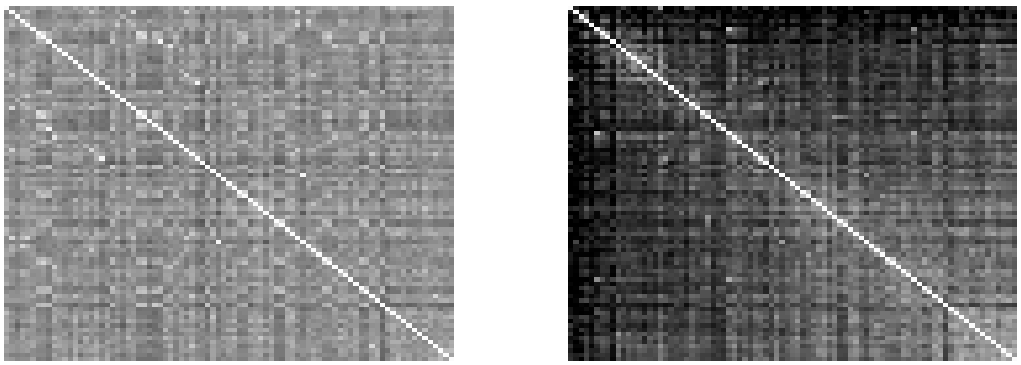


Figura 3.3.- Conjunto de patrones no ortogonales usados para analizar el efecto de la neuromodulación por efecto del NO en la DAN.

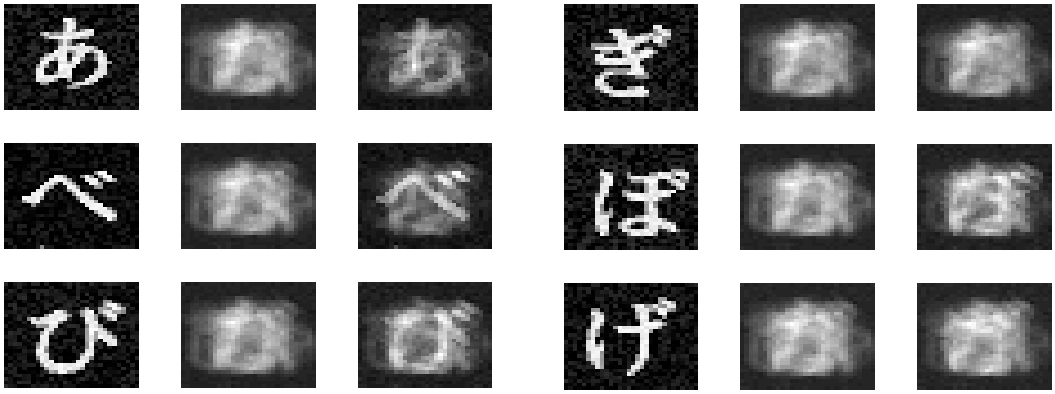
En la figura 3.4, podemos ver cómo el efecto de neuromodulación, basado en la dinámica del NO , mejora los fenómenos crosstalk que se producen, debido a la alta no-ortogonalidad de los patrones almacenados.



a) b)

Figura 3.4.- Fenómeno de crosstalk para: a) red AN y b) red DAN.

En la figura 3.5, presentamos un conjunto de patrones recuperados de ambas redes, cuando en éstas se ha almacenado el mismo conjunto de patrones. En la figura 3.5a presentamos algunos patrones donde se percibe una mejora notable en la capacidad de la red DAN para recuperar dichos patrones, en contraposición a la red AN clásica, y en la figura 3.5b presentamos el caso donde no se aprecia una alta mejoría.



a) b)

Figura 3.5.- Comparativa de patrones recuperados de ambas redes (en ambas figuras, la columna central representa los patrones recuperados por la red AN clásica y la columna de la derecha representa los patrones recuperados por la red DAN). a) Conjunto de patrones donde la red DAN mejora los resultados de la red AN, y b) conjunto de patrones donde la red DAN no mejora a la AN.

Estas mejoras en el fenómeno de crosstalk, así como en la capacidad de la DAN para la recuperación de patrones, confirman la hipótesis de que la existencia de la neuromodulación, basada en la difusión del NO y su transmisión retrógrada, abren la posibilidad al aprendizaje volumétrico en las redes neuronales artificiales. Sin embargo, estos resultados no permiten decir que este efecto de mejora por el NO en la DAN sea total, ya que también se observa en la figura 3.5b que la mejora en la recuperación no cubre todos los patrones o que el grado de mejora no es el mismo para todos los patrones.

Lo anterior nos permite afirmar que en el aprendizaje neuronal no sólo están presente los aspectos asociados a la correlación funcional de las neuronas, vemos que otros tipos de efectos, tales como por ejemplo el que puede estar realizando el NO, cuando es generado en la célula postsináptica e inunda la zona alcanzando la célula presináptica, son necesarios para proporcionan alguna evidencia fisiológica de las discrepancias entre la fisiología de la LTP y la exigencia de correlación Hebb.

Sistemas Hebbianos, (HS)

Este segundo esfuerzo de aplicación de los modelos desarrollados en el capítulo anterior persigue la obtención y formulación de un *Esquema Artificial* que nos permita analizar las implicaciones de la VT en el aprendizaje y el posible efecto de soporte biológico que puede significar la difusión del NO en la ley de Hebb.

El desarrollo de este Esquema Artificial se encuentra ubicado dentro del *Marco de Estudio Global del Mensajero Retrógrado NO* (GSFNO[64]), y conforma un avance significativo en el subapartado teórico de dicho Marco (Suárez Araujo C.P., 2000).

Abordamos lo anterior definiendo y proponiendo un tipo especial de Sistema de Ecuaciones Diferenciales no lineales, el cual denominaremos *Sistema Hebbiano* (HS[65]), como aproximación al *Esquema Artificial* mencionado anteriormente, y sobre el cual realizamos el estudio de su dinámica cuando está sometido a entradas constantes y cuando se encuentra en estado de reposo. Extendemos el estudio anterior para observar/deducir aspectos importantes relacionados con el aprendizaje en entornos cambiantes y el papel que puede estar jugando la VT en diversos esquemas de aprendizaje.

Esquema Artificial para el estudio de la Dinámica del NO y el Aprendizaje

Ya hemos mencionado que la dinámica neuronal clásica está basada en una señalización eléctrica y química. Dicha señalización de carácter local, altamente paralela y asíncrona, se realiza mediante las sinápsis, neurona a neurona.

Por otro lado, también hemos comentado ya que la VT, realizada mediante el NO, modifica la concepción clásica de la señalización sináptica. Sus características de membrana permeable y alta difusibilidad, permiten romper el carácter local y limitado de neurona a neurona.

En este apartado nos centraremos en la identificación de las variables de estudio y en el establecimiento de las ecuaciones matemático-formales que describen las dinámicas a estudiar. Utilizamos una simplificación de sustrato neuronal en estudio como la esquematizada en la figura 3.6.

[64] GFSNO de la expresión utilizada en inglés *Global Study Framework of NO*.
[65] HS de la expresión utilizada en inglés *Hebbian Systems*.

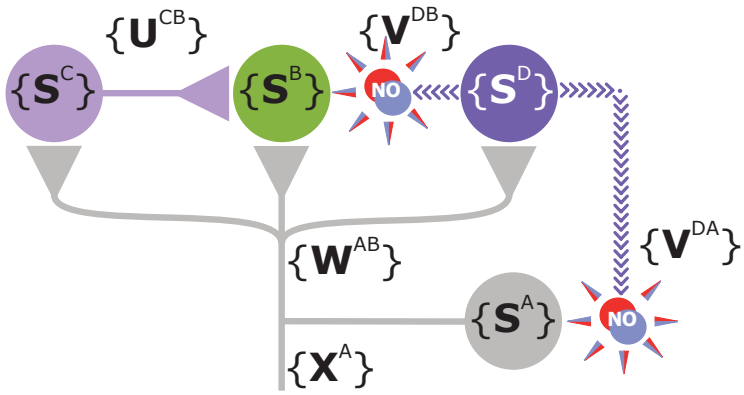


Figura 3.6.- Modelo del sustrato neuronal utilizado en el estudio de los HS.

Nuestro modelo se plantea bajo la hipótesis de utilización de dos conjuntos de neuronas. El conjunto de neuronas sensoriales, cuyos estados de activación son denotados por $\{\mathbf{S}^A\}$ y que reciben las entradas $\{\mathbf{X}^A\}$, y el conjunto de interneuronas, cuyos estados de activación son denotados por $\{\mathbf{S}^B, \mathbf{S}^C, \mathbf{S}^D\}$ y que reciben las entradas de las neuronas sensoriales. Estas últimas las identificamos de forma independiente en función a la dinámica específica en la que se encuentren participando, de forma que $\{\mathbf{S}^B\}$ son las interneuronas que proyectan sus salidas hacia neuronas motoras (no consideradas estas últimas en nuestro Esquema Artificial de estudio), $\{\mathbf{S}^C\}$ interneuronas que proyectan sus salidas hacía el mismo conjunto de interneuronas $\{\mathbf{S}^B\}$, propiciando por tanto una interacción lateral en dicho conjunto, y $\{\mathbf{S}^D\}$ correspondientes a interneuronas que proyectan sus salidas hacia las neuronas motoras pero en las cuales se generan procesos de difusión de NO a través de los cuales pueden influir, mediante VT, en el propio conjunto de interneuronas así como en el conjunto de neuronas sensoriales.

Los diferentes grupos de neuronas identificados están relacionas entre si por medio de los siguientes conjuntos de pesos: $\{\mathbf{W}^{AB}\}$ para relacionar el conjunto de neuronas sensoriales con el conjunto de interneuronas de tal forma que las entradas de estas últimas son resultado del producto de estos pesos por los estados de activación de las neuronas sensoriales, $\{\mathbf{U}^{CB}\}$ para relacionar la interacción lateral que se puede producir en el propio conjunto de interneuronas de tal forma que estas propias interneuronas, además de las entradas que reciben de las neuronas sensoriales, reciben entradas resultado de la multiplicación de sus propios estados de activación por estos pesos, $\{\mathbf{V}^{DB}\}$ y $\{\mathbf{V}^{DA}\}$ que recogen la dinámica de la difusión del NO y en base a cuyos valores pueden influir en el estado de activación de las propias interneuronas y de las neuronas sensoriales.

Por otro lado, y cuando estemos centrados en el objetivo principal de este estudio (dinámica del aprendizaje en presencia de NO), al conjunto de neuronas sensoriales las denominaremos como neuronas presinápticas, y al conjunto de interneuronas como neuronas postsinápticas. También por razones de simplificación trabajamos con los estados de activación de las neuronas y suponemos que no existe diferencia, o si existe es fácilmente deducible, entre la dinámica de los estados de activación de las neuronas y la dinámica de sus salidas.

Neurodinámica del HS

Asumiendo que las salidas de las neuronas coinciden íntegramente con los estados de activación, establecemos las siguientes expresiones generales para la neurodinámica de nuestro Sistema:

$$\frac{d\{\mathbf{S}^B,\mathbf{S}^C,\mathbf{S}^D\}}{dt} = -\boldsymbol{\gamma}\{\mathbf{S}^B,\mathbf{S}^C,\mathbf{S}^D\} + F(\mathbf{S}^A,\mathbf{W}^{AB}) + L(\mathbf{S}^C,\mathbf{U}^{CB}) + H(\mathbf{S}^D,\mathbf{V}^{DB})$$
$$\frac{d\mathbf{S}^A}{dt} = -\boldsymbol{\gamma}\mathbf{S}^A + \mathbf{X}^A + H(\mathbf{S}^D,\mathbf{V}^{DA}) \qquad 3.4$$

Donde $\{\mathbf{S}^B, \mathbf{S}^C, \mathbf{S}^D\}$ es el estado de activación de las interneuronas, el término $-\gamma\{\mathbf{S}^B, \mathbf{S}^C, \mathbf{S}^D\}$ impide el cambio en una forma proporcional a su propio valor de estado de activación, $\mathbf{S}^A$ es el estado de activación de las neuronas sensoriales, $\mathbf{W}^{AB}$ es la matriz de pesos entre las neuronas sensoriales y las interneuronas, y donde su relación con $\mathbf{S}^A$ y contribución al cambio del estado de activación $\{\mathbf{S}^B, \mathbf{S}^C, \mathbf{S}^D\}$ se encuentra modulada por la función *F*. De igual forma podemos identificar en la anterior expresión las variables $\mathbf{S}^C$ (estado de activación de las interneuronas) y $\mathbf{U}^{CB}$ (matriz de pesos entre interneuronas) y función *L* como término de contribución al estado de activación $\{\mathbf{S}^B, \mathbf{S}^C, \mathbf{S}^D\}$ en lo relativo a la interacción lateral que pueda existir en la capa de interneuronas, y las variables $\mathbf{S}^D$ (estado de activación de las interneuronas donde se puede generar NO), $\mathbf{V}^{DB}$ (variables para recoger la dinámica de la difusión del NO en el sustrato) y función *H* para la dinámica del NO.

Por otro lado y en relación a la expresión que recoge la dinámica de cambio de los estados de activación de las neuronas sensoriales $\mathbf{S}^A$ tenemos: $\mathbf{X}^A$ como el valor que toman las entradas en un momento determinado, el término $-\gamma\mathbf{S}^A$ que impide el cambio en una forma proporcional a su propio valor del estado de activación de dichas neuronas sensoriales, y la

función *H* para recoger la influencia que la dinámica del NO generado en la capa de interneuronas puede estar haciendo en la capa de neuronas sensoriales.

Aprendizaje del HS

Incorporamos al anterior Esquema una dinámica de aprendizaje basada en la ley de Hebb (Hebb D., 1949). De forma simplificada, esta ley establece que cuando una neurona A, estimula repetidamente a otra neurona B, la comunicación entre las neuronas se ve mejorada por el efecto de coincidir la estimulación de la neurona B con el aporte de A. Este efecto puede ser visto de forma más general como un incremento en la relación neurodinámica que pueda existir entre dichas neuronas. Aunque Hebb no intentó, desde un punto de vista formal, cuantificar ni cualificar la el incremente en la relación neurodinámica entre las neuronas, muchas expresiones han sido propuestas y estudiadas (Levy W., Desmond N.L., 1985) y (Levy W., Burger B., 1987).

En lo relativo a la dinámica del NO en el aprendizaje, dejamos de lado el efecto, nos interesa en este apartado estudiar la forma en la que la dinámica del NO es capaz de soportar el envío de información relativa a los estados de actividad de las interneuronas, a las neuronas sensoriales, así como entre las interneuronas.

En base a lo anterior establecemos las siguientes expresiones generales para la dinámica del aprendizaje de nuestro Esquema:

$$\begin{aligned}\frac{d\{\mathbf{W}^{AB},\mathbf{U}^{CB},\mathbf{V}^{DB},\mathbf{V}^{DA}\}}{dt} &= G(\mathbf{S}^{A},\mathbf{S}^{B},\mathbf{W}^{AB}) \\ &+ K(\mathbf{S}^{C},\mathbf{S}^{B},\mathbf{U}^{CB}) \\ &+ Q(\mathbf{S}^{D},\mathbf{S}^{B},\mathbf{V}^{DB}) \\ &+ R(\mathbf{S}^{D},\mathbf{S}^{A},\mathbf{V}^{DA}) \\ &- \boldsymbol{\psi}\{\mathbf{W}^{AB},\mathbf{U}^{CB},\mathbf{V}^{DB},\mathbf{V}^{DA}\}\end{aligned} \qquad 3.5$$

Donde $\{\mathbf{W}^{AB}, \mathbf{U}^{CB}, \mathbf{V}^{DB}, \mathbf{V}^{DA}\}$ son los pesos implicados en las diversas dinámicas, la forma en que el propio valor de estos pesos, en su relación con los diversos estados de activación implicados, se encuentran definiditas en las funciones *G*, para el caso de $\mathbf{W}^{AB}$ y los estados de activación de las neuronas sensoriales y las interneuronas; *K*, para el caso de $\mathbf{U}^{CB}$ y los estados de activación implicados en la interacción lateral entre interneuronas; *Q*,

para el caso de $\mathbf{V}^{DB}$ y los estados de activación de las interneuronas y la dinámica del NO; y R, (para el caso de $\mathbf{V}^{DB}$ y los estados de activación de las sensoriales y la dinámica del NO en su role de mensajero retrógrado desde el ámbito postsináptico al ámbito presináptico. Finalmente el término $-\psi\{ \mathbf{W}^{AB}, \mathbf{U}^{CB}, \mathbf{V}^{DB}, \mathbf{V}^{DA} \}$ impide el cambio en una forma proporcional a su propio valor de los propios pesos.

Análisis del HS

Una vez establecidas las expresiones generales del HS, realizamos el análisis de un conjunto de particularizaciones que estarán en función de las expresiones finales que escojamos para la dinámica del aprendizaje.

La siguiente expresión nos muestra las expresiones particulares para la neurodinámica.

$$\begin{aligned} \dot{S}_i^A &= \gamma_A \left[X_i - S_i^A \right] \\ \dot{S}_j^B &= \gamma_B \left[Y_j - S_j^B \right] \end{aligned} \qquad 3.6$$

Donde S_i^A y S_i^B son los estados de activación de las neuronas sensoriales e interneuronas respectivamente, X_i es la entrada i al HS, Y_j es la salida j del HS, W_{ij}^{AB} es el peso entre la neurona sensorial i y la interneurona j, y γ_A, γ_B son las constantes de modulación del ratio de cambio de ambos estados de activación, el correspondiente a las neuronas sensoriales y a las interneuronas respectivamente.

Observamos en la expresión 3.6 que no consideramos en este primer análisis la dinámica asociada a la interacción lateral que pueda existir en el ámbito de las interneuronas, así como tampoco se está considerando la dinámica de la difusión del NO.

La particularización final de los diferentes HS la tenemos en función de la dinámica de aprendizaje que escojamos.

HS Básico

En el caso del HS Básico, la dinámica de aprendizaje queda definida en base a la correlación entre la entrada y la salida. Los pesos modifican su valor con la multiplicación

del estado de activación de la neurona sensorial y del estado de activación de la interneurona.

A la expresión 3.6 se le uniría la siguiente expresión en relación a la dinámica de aprendizaje:

$$\dot{W}_{ij}^{AB} = \psi \left[S_j^B S_i^A \right] \qquad 3.7$$

Donde ψ es el ratio de aprendizaje.

Testeamos el comportamiento del HS Básico cuando autoasociamos un conjunto de entradas ortogonales. Obtenemos un comportamiento de los pesos donde no existe un punto de conegencia sino que por el contrario existe un crecimiento indefinido. El comportamiento de la salida del HS converge rápidamente a lo esperado mientras se trabaje con patrones que cumplan la condición de ortogonalidad. En la figura 3.7 podemos ver dicho comportamiento. Desde las primeras presentaciones de los patrones al HS, el error cometido en la autoasociación se percibe como mínimo.

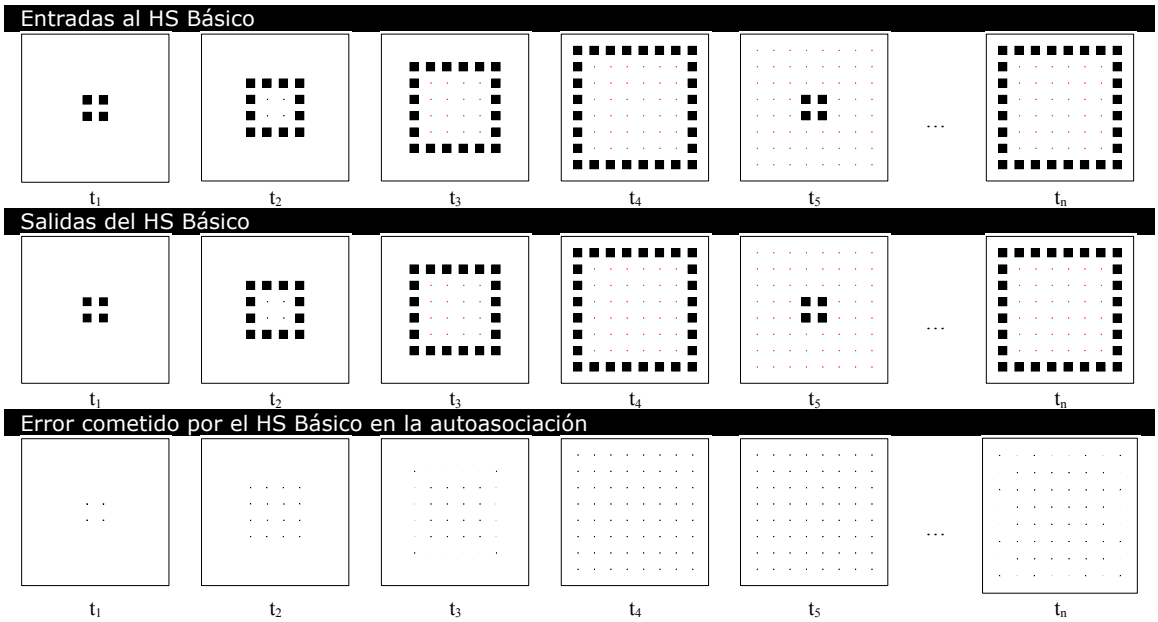


Figura 3.7.- Comportamiento del HS Básico cuando autoasocia patrones ortogonales.

Un escenario completamente diferente nos encontramos cuando los patrones presentados a dicho sistema ya no cumplen la condición de ortogonalidad. La figura 3.8 muestra el comportamiento del HS Básico cuando autoasocia patrones no ortogonales.

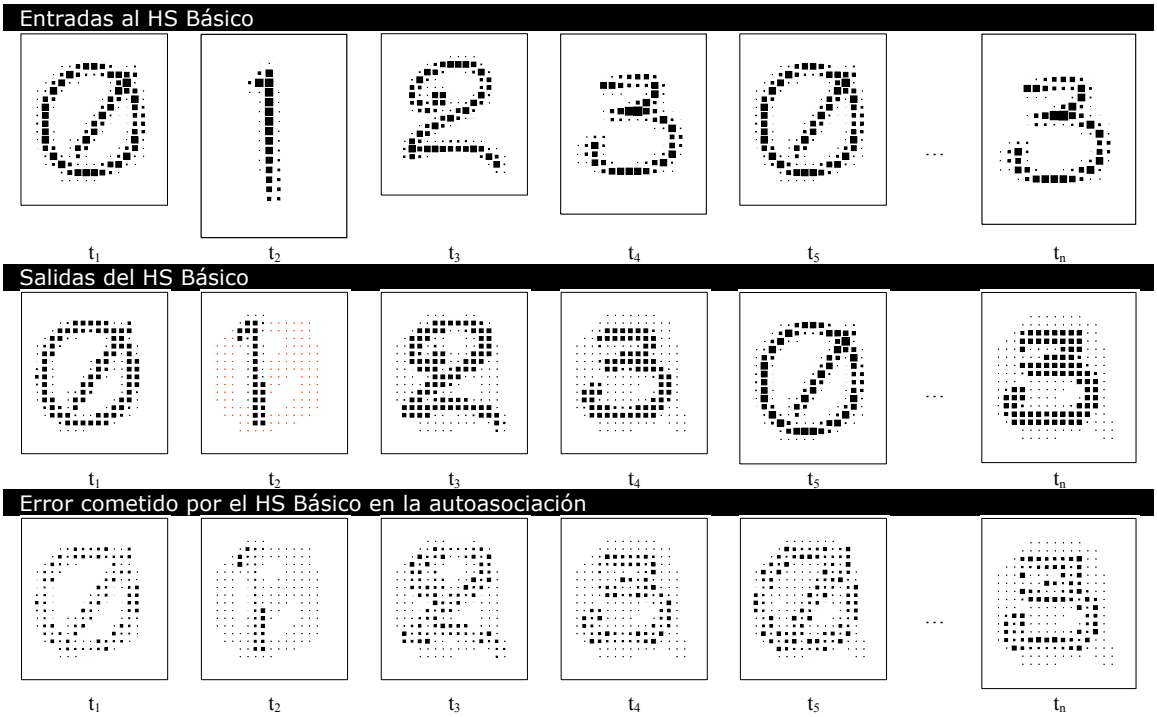


Figura 3.8.- Comportamiento del HS Básico cuando autoasocia patrones no ortogonales.

El error cometido en dicha autoasociación no presenta un comportamiento convergente hacia cero a medida que se presentan más repeticiones de los patrones.

HS con decaimiento de los pesos proporcional a la salida (HS-INSTAR) y proporcional a la entrada (HS-OUTSTAR)

En ambos casos se evita el crecimiento indefinido de los pesos mediante la incorporación de un termino para el decaimiento de los pesos en base a lo siguiente para el HS-INSTAR:

$$\dot{W}_{ij}^{AB} = \psi \left[S_j^B \left(S_i^A - W_{ij}^{AB} \right) \right] \qquad 3.8$$

y lo siguiente para el OUTSTAR:

$$\dot{W}_{ij}^{AB} = \psi \left[S_j^A \left(S_i^B - W_{ij}^{AB} \right) \right] \qquad 3.9$$

Estos HS presentan una convergencia de los pesos acotada y el comportamiento del error cuando trabajan con patrones ortogonales es de convergencia a cero. Esto lo podemos ver en las figuras 3.9 y 3.11.

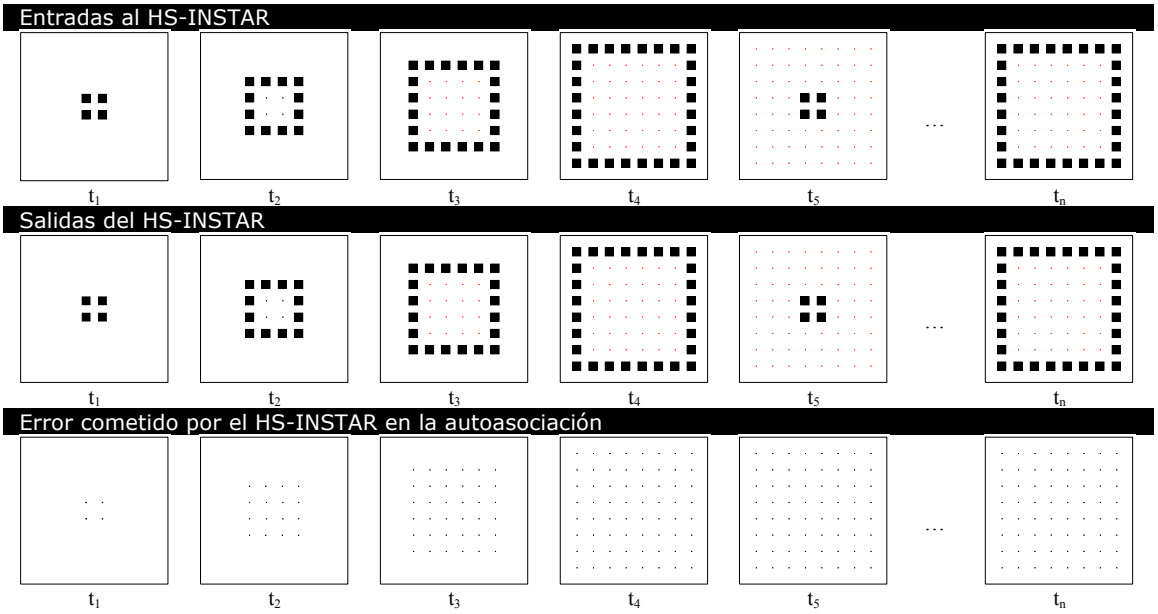


Figura 3.9.- Comportamiento del HS-INSTAR cuando autoasocia patrones ortogonales

Las figuras 3.10 y 3.12 nos muestra el comportamiento de los HS-INSTAR y HS-OUTSTAR cuando las señales de entradas se construyen en base a un conjunto no ortogonal de patrones. En este caso el error no presenta una convergencia a cero, aunque la autoasociación que realizan ambos HS no es mala.

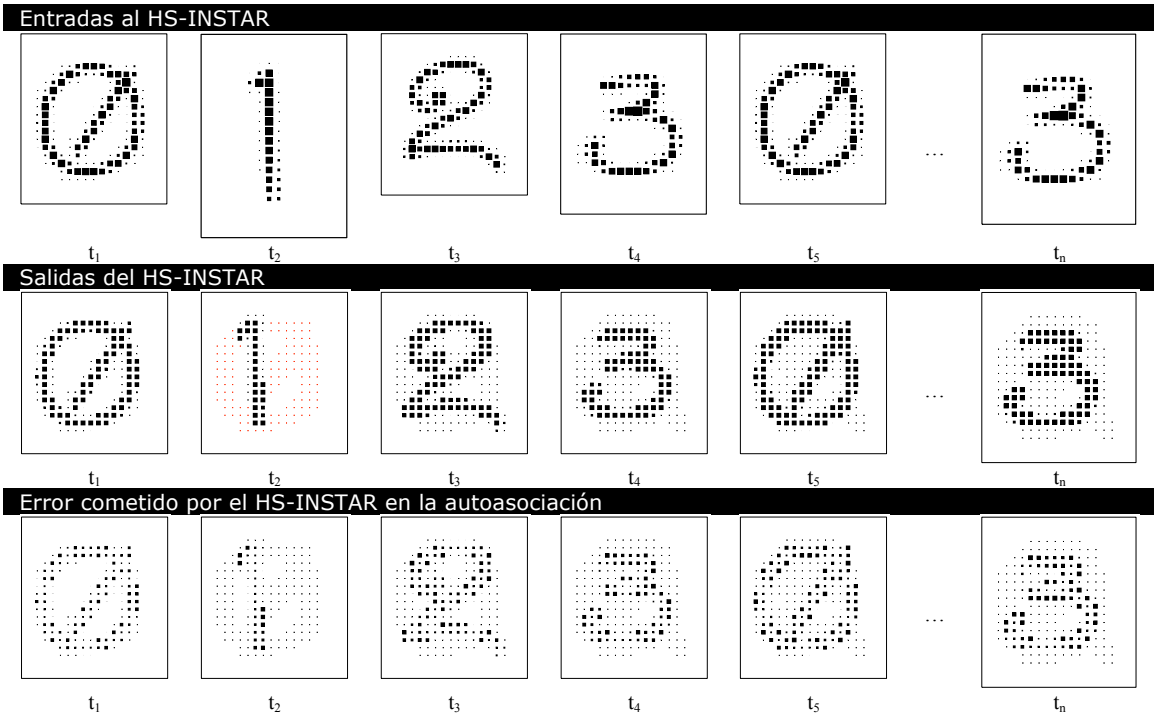


Figura 3.10.- Comportamiento del HS-INSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales

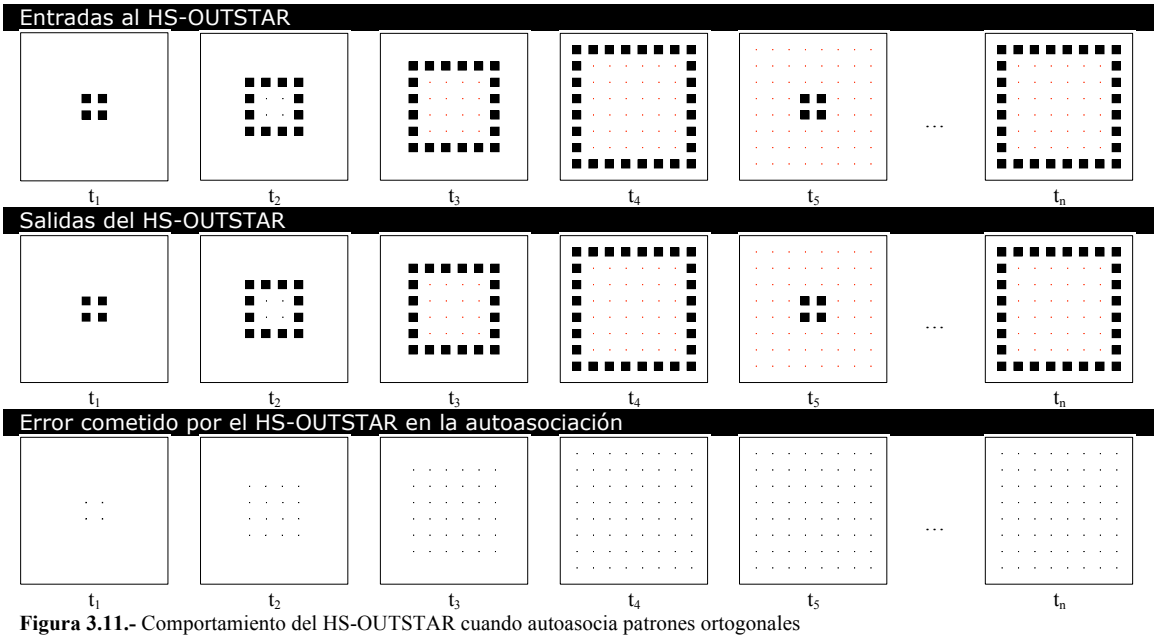


Figura 3.11.- Comportamiento del HS-OUTSTAR cuando autoasocia patrones ortogonales

El comportamiento interno del HS-INSTAR se centra en que cuando existe activación en el entorno de las interneuronas, los pesos asociados a dichas unidades se modifican en base a un acercamiento progresivo al valor de los estados de activación de las unidades

sensoriales. Por otro lado, en el comportamiento del HS-OUTSTAR el acercamiento progresivo de los pesos al estado de activación de las interneuronas se encuentra condicionado por la existencia de estado de activación en las unidades sensoriales.

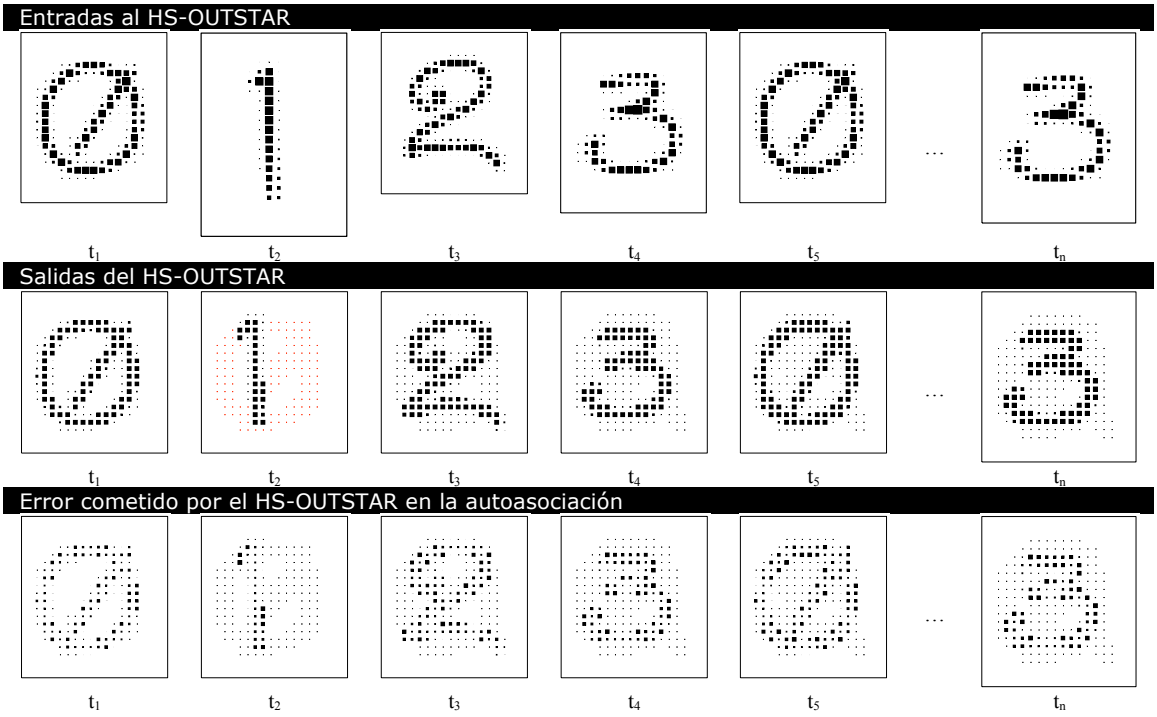


Figura 3.12.- Comportamiento del HS-OUTSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales

Análisis del HS con dinámica del NO

La modificación que planteamos a dichos sistemas, se centra en estudiar si la difusión del NO tiene capacidad suficiente para condicionar los acercamiento de los pesos anteriormente mencionados. Lo anterior supone trabajar con un entorno donde existe dinámica de NO además de la propia dinámica del HS correspondiente.

Para realizar este análisis nos centramos en los HS-INSTAR y los HS-OUTSTAR. Condicionamos la dinámica del NO a los estados de activación de las interneuronas y la dinámica del aprendizaje a la dinámica del NO. Esta modificación supone un cambio en las expresiones 3.8 y 3.9, quedando de la siguiente forma para el HS-INSTAR:

$$\dot{W}_{ij}^{AB} = \psi \left[f(C_{x,y,z}) \left(S_i^A - W_{ij}^{AB} \right) \right] \qquad 3.10$$

y en base a lo siguiente para el OUTSTAR:

$$\dot{W}_{ij}^{AB} = \psi\left[f(C_{x,y,z})\left(S_i^B - W_{ij}^{AB}\right)\right] \qquad 3.11$$

Y la incorporación al sistema del siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales asociadas al comportamiento del NO:

$$\begin{aligned}\dot{C}_{x,y,z} = D[&C_{x,y,z-1} + C_{x,y,z+1} + \\ &C_{x,y-1,z} + C_{x,y+1,z} + \\ &C_{x-1,y,z} + C_{x+1,y,z} - 6C_{x,y,z}] - \lambda C_{x,y,z} + F_{x,y,z}(S_j^B)\end{aligned} \qquad 3.12$$

Donde $C_{x,y,z}$ se corresponde con la concentración en el compartimento ubicado en la posición (x, y, z) del entorno; D con la constante de difusión del entorno; λ con la constante de autorregulación y $F_{x,y,z}$ nos define la generación/síntesis de NO la cual presenta dependencia del estado de activación de la interneurona j.

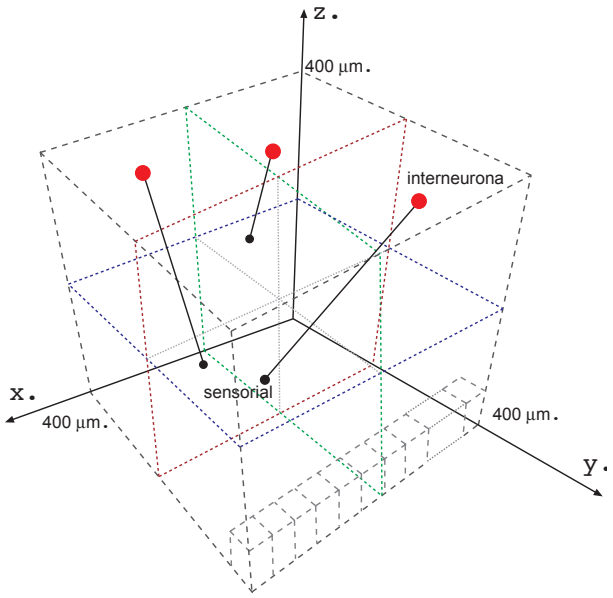


Figura 3.13.- Entorno de compartimentos al que se circunscribe los HS-INSTAR y HS-OUTSTAR.

Se percibe claramente que estamos utilizando el Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales. Se hace corresponder un compartimento del entorno con todas y cada una de las unidades que componen nuestro HS. Dicha asignación, o colocación, de las unidades en estos compartimentos se hace de forma aleatoria, con la única restricción de

que entre la unidad sensorial y la interneurona exista una distancia mínima (ver figura 3.13).

Para este estudio se utiliza un valor del coeficiente de difusión $D = 3.3\times10^3\ \mu m^2\ s^{-1}$ (Wood J., Garthwaite J., 1994) y ausencia de autorregulación. Los resultados obtenidos los podemos ver en las figuras 3.14 y 3.15.

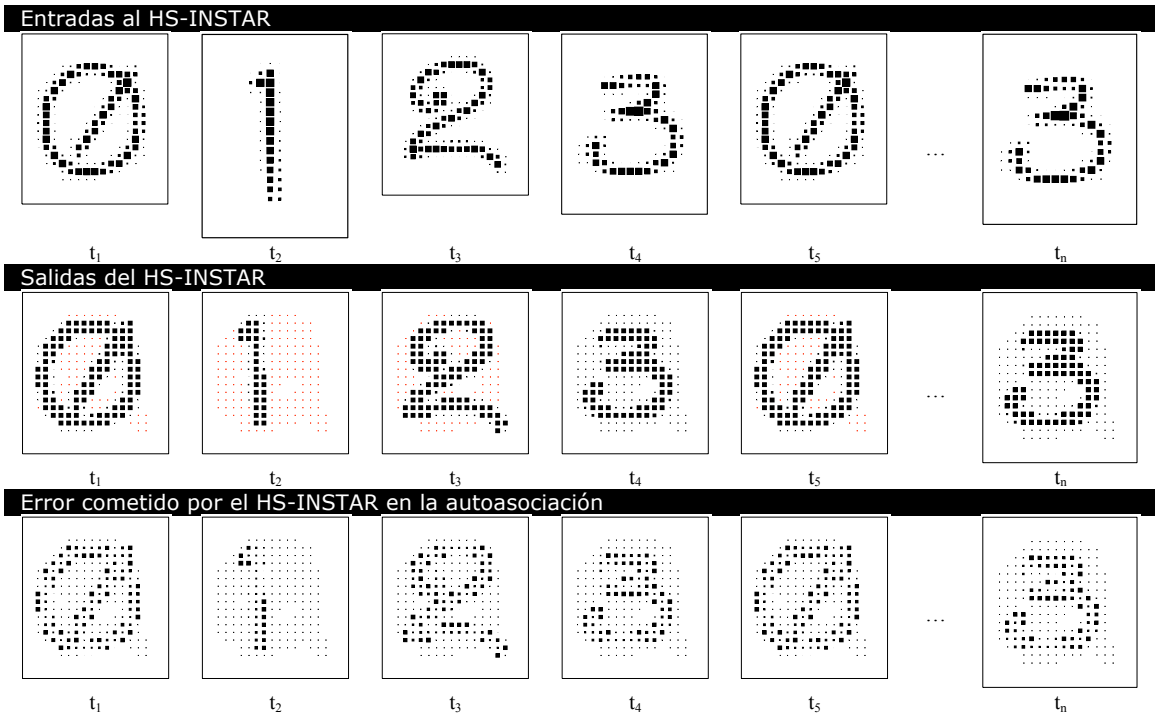


Figura 3.14.- Comportamiento del HS-INSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales y se encuentra presente la dinámica de difusión de NO.

Comparando los resultados mostrados en las figuras 3.14 y 3.15, los cuales se corresponden con los modeloas HS-INSTAR y HS-OUTSTAR cuando está presente la dinámica del NO, con los resultados mostrados en las figuras 3.10 y 3.12, correspondientes a los modelos HS-INSTAR y HS-OUTSTAR sin dinámica de NO, observamos que el nivel de error aumenta en la recuperación de la información, aunque los patrones recuperados con perfectamente identificables con los patrones que almacenamos.

Lo anterior nos hace concluir que la dinámica del NO tiene capacidad de llevar información desde el entorno de las interneuronas, hasta el entorno de las neuronas sensoriales, y la modificación de los pesos que las conecta es perfectamente ajustable mediante la difusión del NO.

Por tanto, la incorporación del efecto de la difusión del NO converge a un nuevo Sistema Hebbiano por Difusión (SHD) donde el NO actúa como señal retrógrada y proponiéndolo como posible sustrato a la ley de Hebb.

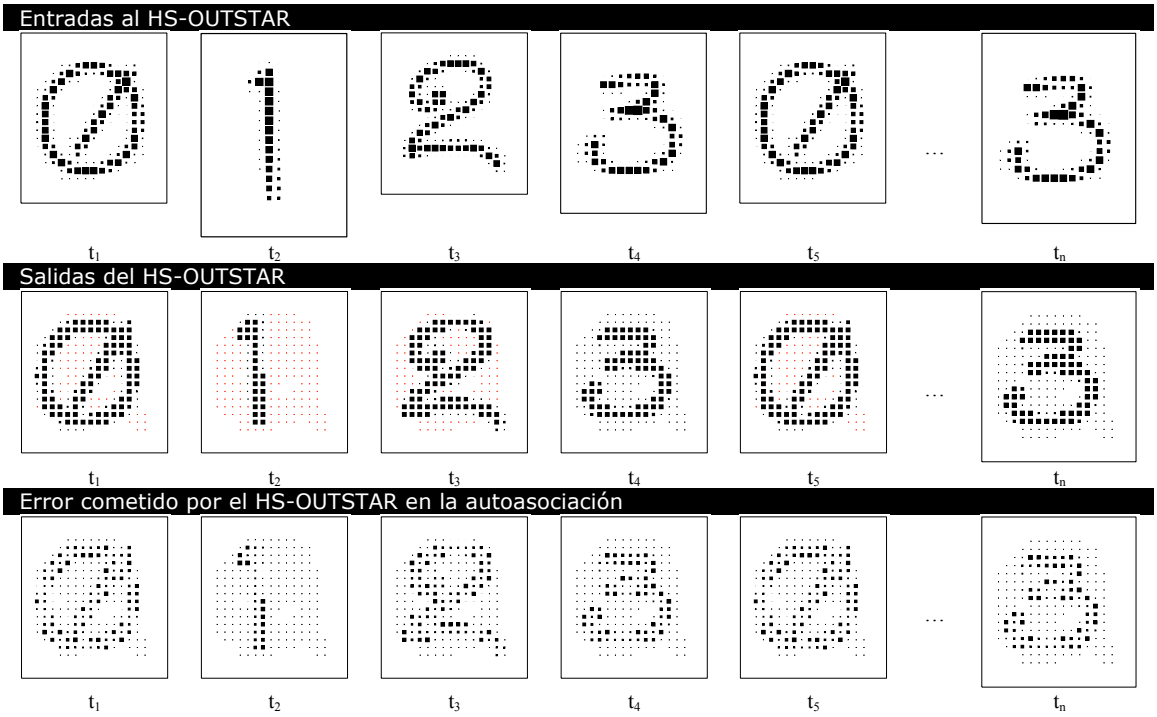


Figura 3.15.- Comportamiento del HS-OUTSTAR cuando autoasocia patrones no ortogonales y se encuentra presente la dinámica de difusión de NO.

Difusión del NO y Neuro-indexación de la información

Entender la memoria humana pasa por entender cómo son almacenados y recuperados los diferentes conceptos en los que construimos, o basamos, nuestros pensamientos. Otro aspecto de suma importancia para dicho entendimiento está asociado a cómo se redundan, o solapan, estos conceptos cuando están almacenados en la Red Neuronal Biológica y en estrecha relación con lo anterior tenemos el hecho de cómo están enlazados los unos con los otros, o cómo se activan unos cuando se evocan otros. En resumen, aparece la necesidad de entender lo que podríamos denominar la *indexación de la información*.

El almacenamiento y recuperación de conceptos, la redundancia de éstos y su activación, pueden identificarse como mecanismos básicos sobre los que se sustentan habilidades tales como aquellas que permiten al humano, mediante la observación de miembros de una categoría perceptual y conocida, identificar automáticamente la categoría. Lo anterior lo hacemos sin esfuerzo alguno, la categoría se coloca en el centro de nuestro pensamiento de forma instantánea, realizándose de forma instantánea el ejercicio que libera nuestra percepción de toda característica ornamental que pudiera tener el concepto percibido.

Otra habilidad, relacionada con la anterior, es aquella relativa a la adjetivación, o etiquetado, de nuevas percepciones. Cuando observamos un objeto nuevo, de forma automática y no consciente, estamos en disposición de relacionar la percepción que estamos teniendo del objeto con conceptos, y categorías, ya conocidas. Sean éstas tangibles o intangibles[66].

Las anteriores características descritas, junto a la habilidad que tenemos de relacionar observaciones en base a la analogía perceptual, son puntos de partida en el estudio de la memoria humana, y están presente de alguna forma en el Modelo de Memoria Distribuida Escasa (SDM[67]) de Pentti Kanerva (Kanerva P., 1988).

[66] Esta capacidad no está limitada a conceptos y categorías atómicas. Por ejemplo una persona aficionada al futbol puede percibir en la forma de jugar de un equipo, el estilo y saber hacer del entrenador del equipo. Por otro lado, esta habilidad no está presente en cualquier persona, por tanto algo ocurre en la mente del aficionado que le hace tener esta habilidad. Algo de carácter intangible está almacenado en la mente del aficionado.

[67] SDM de la expresión utilizada en inglés *Sparse Distributed Memory*.

Presentamos un estudio en el que el objetivo perseguido es ver de qué forma la difusión del NO puede mejorar el almacenamiento y distribución de la información en una arquitectura clásica de memoria asociativa como es la SDM, en la que introducimos dicha difusión del NO a través de nuestro Modelo de Sistemas Multicompartimental. En su capacidad para modelar la difusión del NO, en una arquitectura clásica de memoria asociativa como es la SDM, es ver de qué forma la difusión del NO puede mejorar el almacenamiento, y distribución, de la información en dicho modelo. En definitiva perseguimos observar de qué forma puede influir la dinámica del NO en procesos de indexación de la información en una arquitectura clásica como es la SDM.

El Modelo Memoria Distribuida Escasa

La SDM es un modelo de memoria asociativa y puede considerarse una variante de la Memoria de Acceso Aleatorio (RAM[68]) . La figura 3.16 nos muestra el esquema de una RAM convencional (con una capacidad de 2^n registros), en comparación al esquema de una SDM mostrado en la figura 3.17.

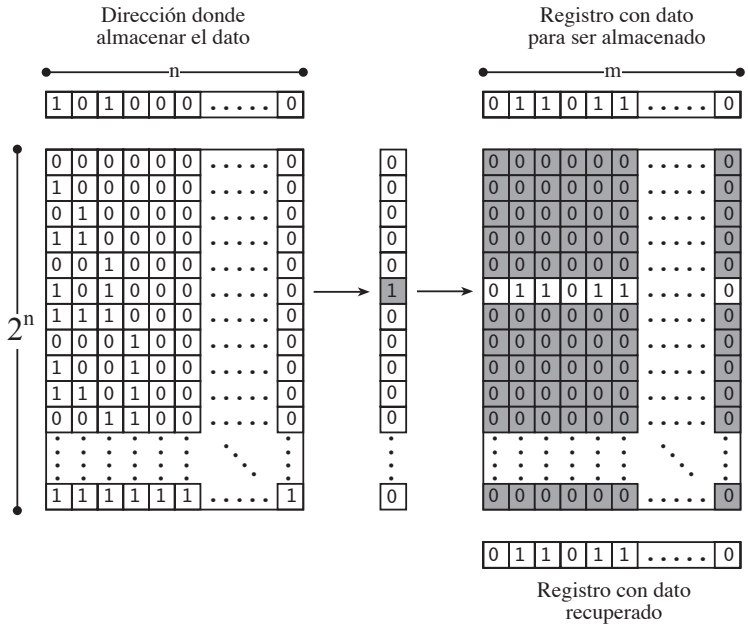


Figura 3.16.- Estructura de una RAM de 2^n posiciones de capacidad. Cada registro almacenado puede tener un longitud de *m* bits.

Las principales diferencias del Modelo SDM radican en que:

[68] RAM de la expresión utilizada en inglés *Random Access Memory*.

- En lugar de realizar un direccionamiento donde se obtenga una sola dirección de memoria, la SDM calcula la distancia[69] correspondiente entre la dirección establecida y todas las direcciones configuradas en su matriz de direccionamiento **Q**. Una vez tiene calculadas todas estas distancias, se activan los registros de la memoria **M** para los cuales la distancia correspondiente sea menor que el valor de *Radio* establecido.

- El almacenamiento se realiza sumando +1 en aquellas posiciones de todos los registros de **M** que se han activados, si y sólo si, el valor en dicha posición de lo que se quiere almacenar es igual a 1. En caso contrario se suma –1.

- Obtener un dato almacenado se realiza en base a una serie de operaciones con los registros de **M** que se encuentran en estado de activo. Primero se suma por cada posición todos los registros cuyo estado es activo, y para cada posición, si la suma es cero, o mayor que cero, el registro recuperado tiene un 1 en dicha posición, en caso contrario tienen un 0.

Una vez adelantado de forma descriptiva el funcionamiento básico de la SDM, pasamos a describir con mayor detalle cual es el procedimiento de aprendizaje y recuperación de patrones de la SDM (Kanerva P., 1988).

Supongamos un conjunto A = {0, 1} y supongamos un conjunto formado por *p* parejas de elementos $(\mathbf{x}^{\mu}, \mathbf{y}^{\mu}) \in (A^n, A^m)$ donde $\mu = 1..p$.

[69] Ver **ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos** apartado *Elementos matemáticos de la SDM*.

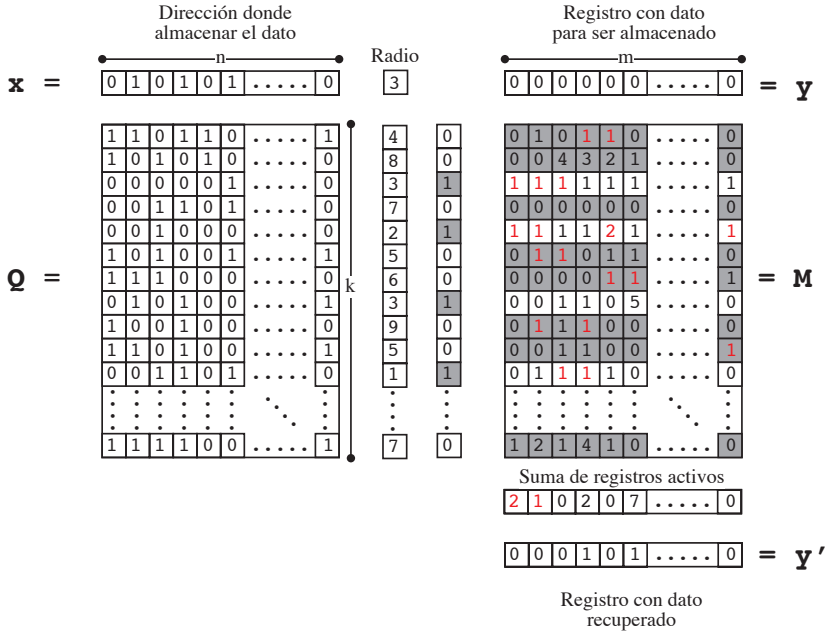


Figura 3.17.- Esquema de una SDM que almacena registros de tamaño *m* bits.

Se requieren dos pasos previos a las *Fases de Aprendizaje* y *Recuperación*. Dichos pasos son:

1. Seleccionar un valor para *k* que cumpla $n << k < 2^n$. El cual se corresponderá con el número de registros físicos de almacenamiento que tiene nuestra memoria.
2. Se calcula una matriz $\mathbf{Q}_{k\times n}$, de forma aleatoria, cuyas entradas $q_{ij} \in A$.

Algoritmo de Aprendizaje, compuesta de dos etapas:

En la primera etapa, para cada una de las *p* asociaciones ($\mathbf{x}^\mu$, $\mathbf{y}^\mu$) se realizan los siguientes pasos:

a. Obtener el vector distancia de Hamming $\mathbf{h}^\mu = \mathbf{Q}_{k\times n} \otimes \mathbf{x}^\mu$, donde la operación $\otimes$ está definida de la siguiente manera:

$$h_i^\mu = \sum_{j=1}^{n} q_{ij} \oplus x_j^\mu \qquad 3.13$$

Donde i = 1..*k* y μ = 1..*p*, y por tanto los valores almacenados en las entradas del vector $\mathbf{h}^\mu$ son números enteros entre 1 y *n*.

b. Se selecciona el radio de Kanerva ρ, el cual debe ser un número entre $n/2 \geq \rho \geq 1$.

c. Calculamos el vector columna de transición interna $\mathbf{b}^{\mu}$, de dimensión *k*, y cuya i-ésima componente se calcula en base a la siguiente expresión:

$$b_i^{\mu} = \begin{cases} 1 & si\ h_i^{\mu} \leq \rho \\ 0 & en\ otro\ caso \end{cases} \qquad 3.14$$

Donde i = 1..*k* y μ = 1..*p*.

d. Se calcula la matriz $\mathbf{M}^{\mu}$ de dimensiones k×m, de modo que ocurra lo siguiente:

$$m_{ij}^{\mu} = \begin{cases} 1 & si\ \left(b_i^{\mu} = 1\right) \wedge \left(y_j^{\mu} = 1\right) \\ -1 & si\ \left(b_i^{\mu} = 1\right) \wedge \left(y_j^{\mu} = 0\right) \\ 0 & en\ otro\ caso \end{cases} \qquad 3.15$$

Donde i = 1..*k*, j = 1..*m* y μ = 1..*p*. Lo cual equivale a realizar la siguiente operación con los vectores $\mathbf{y}^{\mu}$ y $\mathbf{b}^{\mu}$:

$$m_{ij}^{\mu} = \left(2 y_j^{\mu} b_i^{\mu} - 1\right) b_i^{\mu} \qquad 3.16$$

La segunda etapa del aprendizaje consiste en realizar la suma de las *p* matrices $\mathbf{M}^{\mu}$ calculadas en la primera etapa. Por tanto calculamos **M** en base a la siguiente expresión:

$$\mathbf{M} = \sum_{\mu=1}^{p} \mathbf{M}^{\mu} \qquad 3.17$$

La *Fase de Recuperación*, compuesta también de dos etapas, parte de un patrón de entrada $\mathbf{e}^{\omega}$, donde ω = 1..*p* y donde si el nivel de ruido es cero se cumple que $\mathbf{e}^{\omega} = \mathbf{x}^{\omega}$.

En la primera etapa:

a. Se calcula el vector distancia de Hamming $\mathbf{h}^{\omega} = \mathbf{Q}_{k\times n} \otimes \mathbf{e}^{\omega}$, donde en este caso la operación $\otimes$ está definida de la siguiente manera:

$$h_i^{\omega} = \sum_{j=1}^{n} q_{ij} \oplus e_j^{\omega} \qquad 3.18$$

Donde i = 1..*k* y ω = 1..*p*.

b. Calculamos el vector columna de transición interna $\mathbf{b}^{\omega}$, de dimensión *k*, y cuya i-ésima componente se calcula en base a la siguiente expresión:

$$b_i^{\omega} = \begin{cases} 1 & si\ h_i^{\omega} \geq \rho \\ 0 & en\ otro\ caso \end{cases} \qquad 3.19$$

Donde i = 1..*k* y ω = 1..*p*.

La segunda etapa consta de tres pasos:

a. Se calculan los *m* umbrales representados en el vector $\boldsymbol{\theta}^{\omega}$, cuya i-ésima componente se calcula en base a la siguiente expresión:

$$\theta_j^{\omega} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{k} m_{ij} \qquad 3.20$$

Donde i = 1..*k*, j = 1..*m* y ω = 1..*p*.

b. Se obtiene un segundo vector de transición interna $\mathbf{t}^{\omega}$ de dimensión m, cuya i-ésima componente se calcula en base a la siguiente expresión:

$$t_j^{\omega} = \sum_{i=1}^{k} m_{ij} b_i^{\omega} \qquad 3.21$$

Donde i = 1..*k*, j = 1..*m* y ω = 1..*p*.

c. Y finalmente se obtiene la salida de la SDM $\mathbf{s}^{\omega}$, de dimensión *m*, la cual se corresponderá como la mejor recuperación que hace la memoria del patrón almacenado $\mathbf{y}^{\omega}$. El calculo de $\mathbf{s}^{\omega}$ se realiza en base a la siguiente expresión:

$$s_j^{\omega} = \begin{cases} 1 & si\ t_j^{\omega} \geq \theta_j^{\omega} \\ 0 & en\ otro\ caso \end{cases} \qquad 3.22$$

Donde j = 1..*m* y ω = 1..*p*.

Una modificación en el cálculo del vector de umbrales $\boldsymbol{\theta}^{\omega}$, cuando igualamos el anterior al vector **0** para todos los ω, nos permite establecer una variante al modelo SDM en su *Fase de Recuperación*.

El Modelo SDM y la dinámica del NO

La diferencia entre nuestro modelo de SDM con difusión y el modelo de la SDM clásica se basa en considerar la dinámica de difusión del NO en la construcción de la matriz **Q**. Con esto pretendemos comparar la forma en que la difusión de NO coloca/indexa la información en la matriz M, en comparación a cómo la coloca la aleatoriedad utilizada por el modelo SDM. La figura 3.18 presenta, en forma esquemática, nuestra modificación a la SDM.

El generador de **Q** mediante la la difusión de NO se construye en base a lo siguiente:

Definimos un espacio de difusión en correspondencia directa con el concepto de distancia entre los elementos $\mathbf{x}^{\mu} \in A^n$. Dicho espacio de difusión Δ_n estará formado por un conjunto de compartimentos $\{C_j\}$, donde cada compartimento tiene asociada una máscara $\mathbf{m}_j$ que se construye sobre el conjunto $\{\bullet, 1\}^n$, donde • representa la posibilidad de que exista un 1 ó un 0 en la posición donde se encuentra. Asociado con el compartimento tenemos también un entero $1 < i < n$ que cuantifica el número de 1's que tiene $\mathbf{m}_j$.

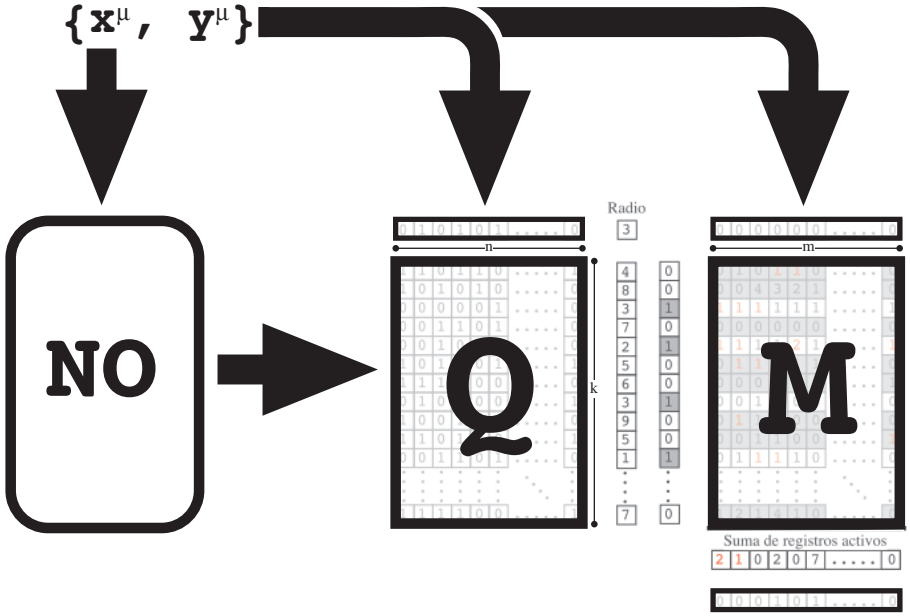


Figura 3.18.- Esquema de una SDM que almacena registros de tamaño *m* bits, donde el cálculo de la matriz Q se realiza en base a la dinámica de la difusión.

Lo anterior nos permite definir por extensión el espacio de difusión cuando $n = 3$ de la siguiente forma: $\Delta_3 = \{C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6\}$ y con el siguiente conjunto de máscaras asociadas $\{\mathbf{m}_1 = 1\bullet\bullet\ , \mathbf{m}_2 = \bullet1\bullet, \mathbf{m}_3 = \bullet\bullet1, \mathbf{m}_4 = 11\bullet, \mathbf{m}_5 = 1\bullet1, \mathbf{m}_6 = \bullet11\}$. De la misma forma tenemos que $\Delta_4 = \{C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}\}$ y su conjunto de máscaras asociadas $\{\mathbf{m}_1 = 1\bullet\bullet\bullet\ , \mathbf{m}_2 = \bullet1\bullet\bullet, \mathbf{m}_3 = \bullet\bullet1\bullet, \mathbf{m}_4 = \bullet\bullet\bullet1, \mathbf{m}_5 = 11\bullet\bullet, \mathbf{m}_6 = 1\bullet1\bullet, \mathbf{m}_7 = 1\bullet\bullet1\ , \mathbf{m}_8 = \bullet11\bullet, \mathbf{m}_9 = \bullet1\bullet1, \mathbf{m}_{10} = \bullet\bullet11, \mathbf{m}_{11} = 111\bullet, \mathbf{m}_{12} = 11\bullet1, \mathbf{m}_{13} = 1\bullet11\ , \mathbf{m}_{14} = \bullet111\}$ y sucesivamente para cualquier $n > 4$.

Extendemos la definición de distancia[70] para recoger la distancia entre dos máscaras, ya que definiremos la conectividad entre dos compartimentos en función de dicho concepto.

	$\mathbf{m}_1$ 100	$\mathbf{m}_2$ 010	$\mathbf{m}_3$ 001	$\mathbf{m}_4$ 110	$\mathbf{m}_5$ 101	$\mathbf{m}_6$ 011
$\mathbf{m}_1$ 100	0	2	2	1	1	3
$\mathbf{m}_2$ 010		0	2	1	3	1
$\mathbf{m}_3$ 001			0	3	1	1
$\mathbf{m}_4$ 110				0	2	2
$\mathbf{m}_5$ 101					0	2
$\mathbf{m}_6$ 011						0

Tabla 3.1.- Distancias entre cada pareja de máscaras implicadas en el espacio de difusión Δ_3.

[70] Ver **ANEXO I.- Demostraciones y detalle de Desarrollos** apartado *Elementos matemáticos de la SDM*.

Dada dos máscaras cualesquiera $\mathbf{m}_j$ y $\mathbf{m}_k$, asociadas a dos compartimentos C_j y $C_k \in \Delta_n$, definimos la distancia $d(\mathbf{m}_j, \mathbf{m}_k)$ entre ellas como la distancia que existe entre los dos patrones definidos por $\mathbf{m}_j$ y $\mathbf{m}_k$ cuando hacemos $\bullet = 0$. Las tablas 3.1 y 3.2 muestran el cálculo de las distancias para Δ_3 y Δ_4 respectivamente.

Con la anterior definición de distancia entre máscaras, establecemos que dos compartimentos C_j y C_k se encuentran conectados si sus máscaras asociadas cumplen que $d(\mathbf{m}_j, \mathbf{m}_k) = 1$.

	$\mathbf{m}_1$ 1000	$\mathbf{m}_2$ 0100	$\mathbf{m}_3$ 0010	$\mathbf{m}_4$ 0001	$\mathbf{m}_5$ 1100	$\mathbf{m}_6$ 1010	$\mathbf{m}_7$ 1001	$\mathbf{m}_8$ 0110	$\mathbf{m}_9$ 0101	$\mathbf{m}_{10}$ 0011	$\mathbf{m}_{11}$ 1110	$\mathbf{m}_{12}$ 1101	$\mathbf{m}_{13}$ 1011	$\mathbf{m}_{14}$ 0111
$\mathbf{m}_1$ 1000	0	2	2	2	1	1	1	3	3	3	3	2	2	4
$\mathbf{m}_2$ 0100		0	2	2	1	3	3	1	1	3	2	2	4	2
$\mathbf{m}_3$ 0010			0	2	3	1	3	1	3	1	2	4	2	2
$\mathbf{m}_4$ 0001				0	3	3	1	3	1	1	4	2	2	2
$\mathbf{m}_5$ 1100					0	2	2	2	2	4	1	1	3	3
$\mathbf{m}_6$ 1010						0	2	2	4	2	1	3	1	3
$\mathbf{m}_7$ 1001							0	4	3	2	3	1	1	3
$\mathbf{m}_8$ 0110								0	2	2	1	3	3	1
$\mathbf{m}_9$ 0101									0	2	3	1	3	1
$\mathbf{m}_{10}$ 0011										0	3	3	1	1
$\mathbf{m}_{11}$ 1110											0	2	2	2
$\mathbf{m}_{12}$ 1101												0	2	2
$\mathbf{m}_{13}$ 1011													0	2
$\mathbf{m}_{14}$ 0111														0

Tabla 3.2.- Distancias entre cada pareja de máscaras implicadas en el espacio de difusión Δ_4.

Lo anterior nos permite establecer el espacio de difusión para cualquier valor de n. Las figuras 3.19 y 3.20 muestran los espacios de difusión para n = 3 y n = 4 respectivamente.

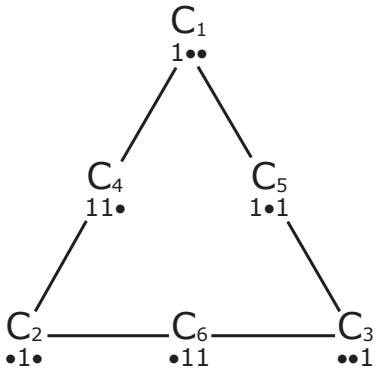


Figura 3.19.- Espacio de difusión Δ_3.

Sobre dicho espacio tiene lugar la dinámica de difusión que nos permitirá construir la matriz **Q** en base a la modificación de las probabilidades que tienen los q_{ij}, en función de las influencias que están haciendo, y les están haciendo, los compartimentos que tiene asociados en dicho espacio de difusión.

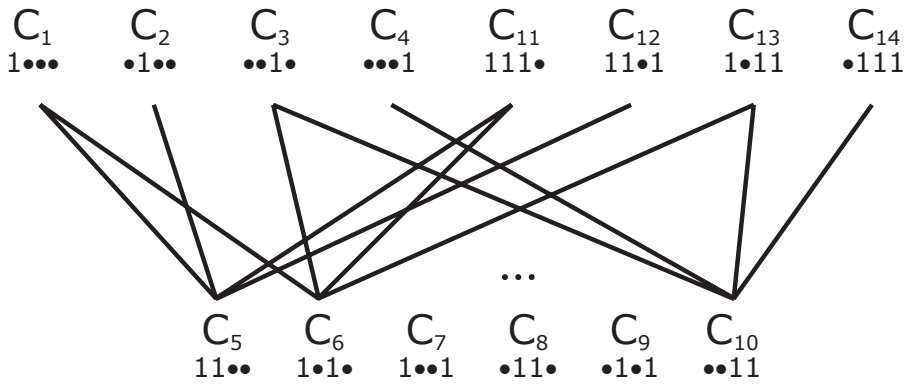


Figura 3.20.- Espacio de difusión Δ_4.

Análisis del Modelo SDM&NO

La hipótesis de partida que queremos someter a prueba es que *la dinámica de difusión del NO puede mejorar la forma en la que la red indexa la información* en su fase de aprendizaje. No perseguimos una modificación estructural del modelo.

Entendemos por indexar información a la forma en la que la red SDM ubica los patrones en su interior. En dicha arquitectura clásica, esta ubicación presenta una alta implicación en su funcionamiento final, ya que debe minimizar el solapamiento de los patrones almacenados ($\mathbf{x}^{\mu}$, $\mathbf{y}^{\mu}$), en correspondencia con el valor que presenta el radio de Kanerva ρ.

Realizamos el análisis con memorias de 8 bits. Una SDM clásica de 8 bits y una SDM&NO, también de 8 bits.

Identificamos las siguientes dimensiones de trabajo:

- Llamamos *tamaño de la red*, al valor utilizado para *k*, el cual se corresponde con el tamaño que presenta la subestructura de la red encargada del direccionamiento de los patrones.

- Llamamos *carga de red*, al conjunto de patrones que almacenamos en ella.

- Identificamos al radio de Kanerva ρ, como uno de los parámetros funcionales de la red, con implicación en la dinámica de direccionamiento de la red.

- Nos referiremos a *desempeño de la red* (ζ) a la capacidad de recuperación de la red, en correspondencia con lo almacenado.

Teniendo en cuenta lo anterior, analizamos el desempeño de las memorias cuando almacenan y recuperan patrones. Nos centramos en la capacidad para recuperar los patrones almacenados en un régimen de funcionamiento donde la carga de red excede el tamaño de la red.

Las figuras 3.21 y 3.22 nos muestran la comparativa de ambas memorias para diferentes tamaños de red.

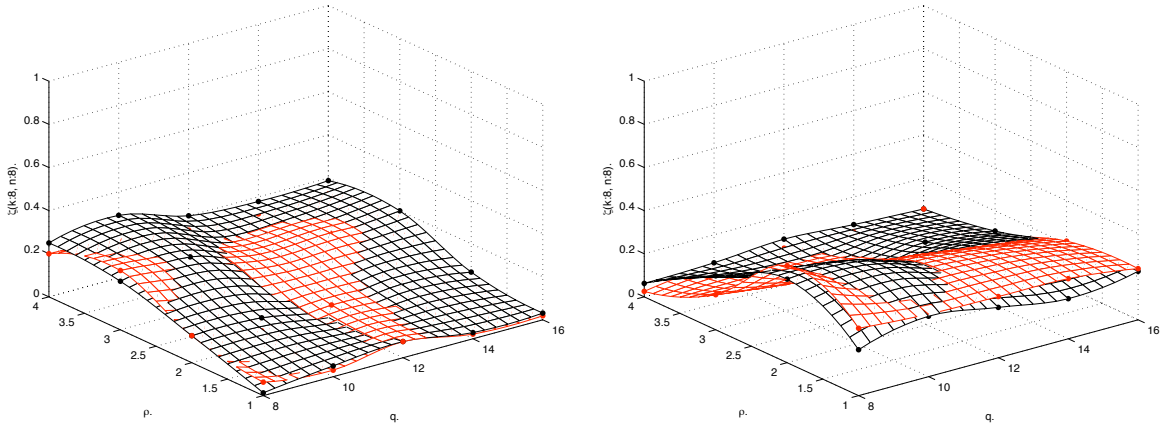
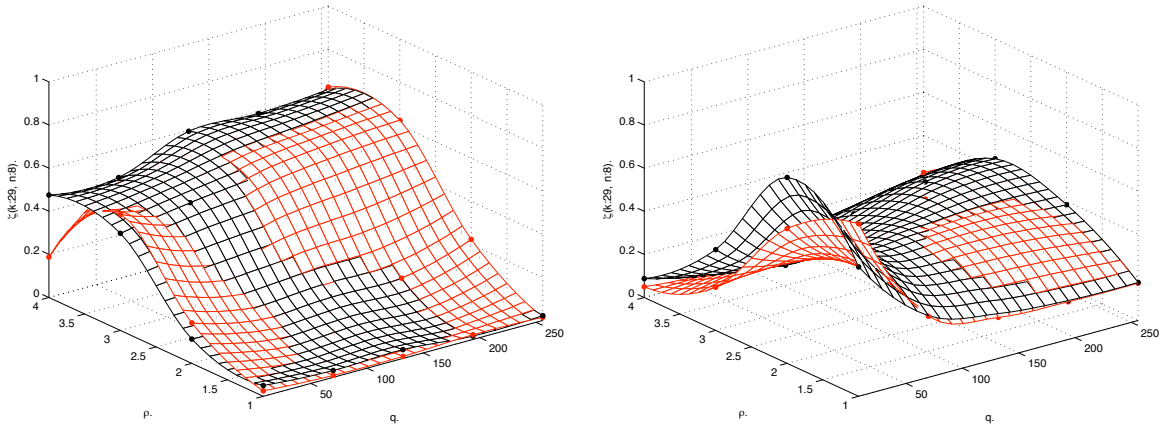


Figura 3.21.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 8, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$.

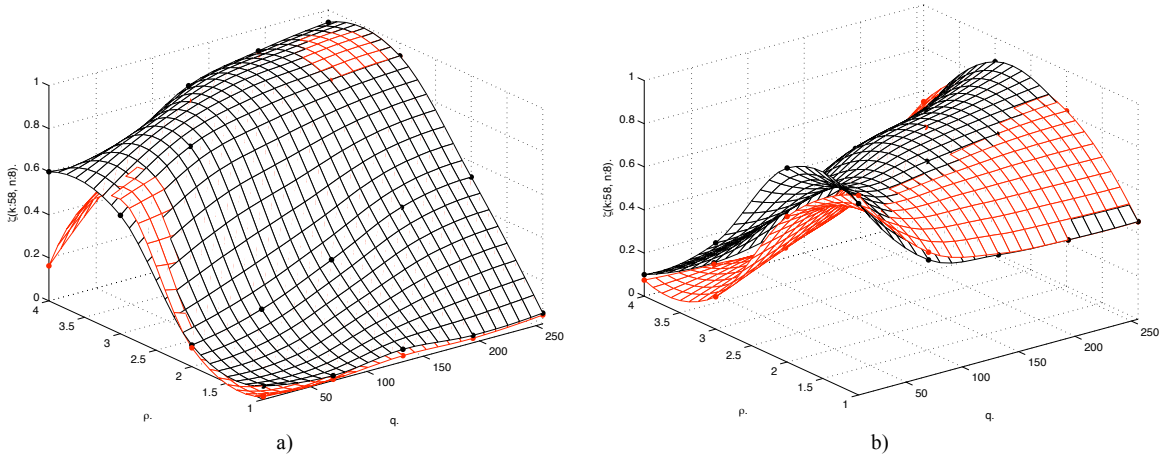
En todo el estudio comparativo se presenta el comportamiento de ambas redes mediante la función del desempeño de la red, indicando un valor de ζ = 0 un mínimo desempeño: la red es incapaz de recuperar los patrones que intentó almacenar, y un máximo desempeño cuando ζ = 1 si la red ha sido capaz de recuperar dichos patrones.



a) b)

Figura 3.22.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 29, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$.

La figura 3.21 nos muestra el desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) en función del radio de Kanerva (ρ) y de la carga de la red. Centrándonos en el modelo de recuperación básico (figura 3.21a), que establece valores promedios para los umbrales $\boldsymbol{\theta}^{\omega}$, se percibe un mínimo desempeño generalizado de ambas redes para todos los valores de sus parámetros, significado esto que tanto la SDM, como la SDM&NO, cuando el radio de Kanerva ρ = 1, sea cual sea la carga a la que se somete la red, ésta es incapaz de recuperar los patrones almacenados en ella. Cuando el radio ρ comienza a aumentar, vemos que el desempeño comienza a mejorar, llegando a una recuperación entorno al 20% cuando nos movemos en valores del radio de Kanerva ρ = 3 ó ρ = 4.



a) b)

Figura 3.23.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 58, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$.

A su vez, la misma figura nos permite ver como el comportamiento de la red SDM&NO mejora ligeramente al de la red SDM para valores de ρ = 1 y carga media, y valores de ρ =

3 ó ρ = 4 y mínima carga de la red (zonas de la función donde la superficie correspondiente a SDM&NO es superior a la superficie de la SDM).

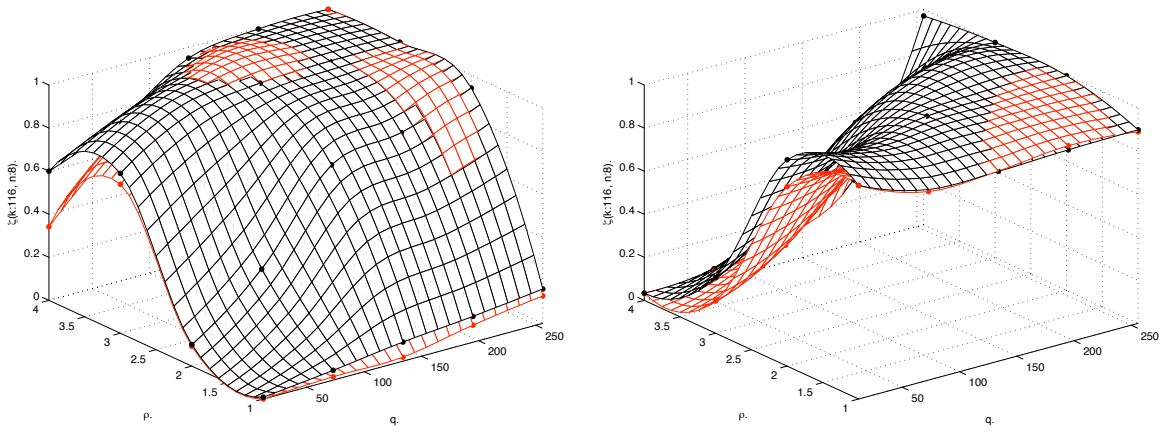


Figura 3.24.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 116, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. a) Modelo básico de de recuperación de patrones y b) Modelo donde $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = \mathbf{0}$.

El comportamiento de los modelos cuando trabajamos con umbrales nulos $\boldsymbol{\theta}^{\omega} = 0$, es similar a lo comentado, presentando una inversión aparente en lo relativo a valores de ρ donde la red parece tender a mejorar su funcionamiento o desempeño (ver figura 3.18b).

Las figuras 3.22, 3.23 y 3.24, presentan el desempeño de los modelos para tamaños de redes que van creciendo desde una k = 29 hasta una k = 116. Se observa como las redes van mejorando en su capacidad de recuperar lo que han almacenado a medida que aumentamos el tamaño. Se presentan también en dichas figuras los dos modos de recuperación: valores promedios para los umbrales $\boldsymbol{\theta}^{\omega}$ (3.22a, 3.23a y 3.24a) y valores nulos para dicho umbrale (3.22b, 3.23b y 3.24b). Se confirma que ambos comportamientos presentan desempeños inversos. El primero presenta un mejor funcionamiento para valores del radio de Kanerva altos y los segundos al contrario.

Se percibe con facilidad es las anteriores figuras, y es común en todas los comportamientos, el que la indexación que se realiza en el modelo SDM&NO es similar a la que hace en el modelo SDM. Mejorando la primera a la segunda en ciertos valores del radio de Kanerva (ρ) y para cargas de la red altas.

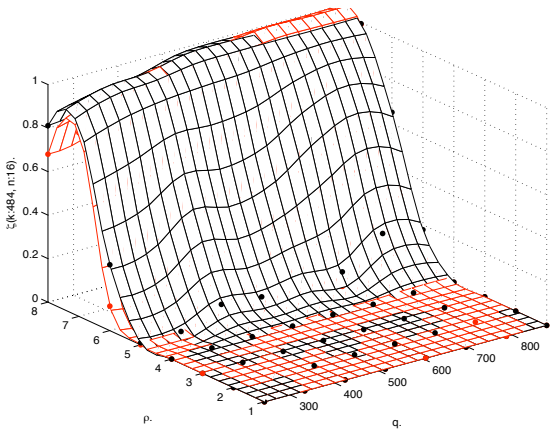


Figura 3.25.- Gráfica del desempeño de los modelos (negro para SDM y rojo para SDM&NO) de tamaño k = 484, en función del radio de Kanerva ρ y de la carga de la red. Modelo básico de de recuperación de patrones.

La indexación que hace la difusión presenta comportamientos similares a la indexación que realiza la aleatoriedad. Este comportamiento, a medida que crece el tamaño de los patrones con los que trabajamos, debe presentar una ligera mejora para el caso del modelo SDM&NO (ver figura 3.25).

Por tanto, podemos concluir que el NO, mediante su dinámica de difusión, presenta capacidades para indexar información en la red mejorando dicha indexación cuando trabajamos con redes sometidas a altas cargas o tamaños de redes grandes.

Conclusiones y Trabajos Futuros

...Entiendo que no, que yo a este momento, no pretendía llegar, simplemente porque ahora siento que pierdo el control y todo amenaza con volverse real[71] *...*

Conclusiones y Principales Aportaciones

De forma general se puede concluir que las principales contribuciones de esta tesis están íntimamente ligadas a sus propios objetivos, los cuales entendemos alcanzados.

Por tanto podemos decir que esta tesis aporta un Marco Matemático – Computacional de trabajo para el conocimiento de la dinámica de la VT así cómo del NO, desde sus procesos más elementales (generación o síntesis, difusión, autorregulación y recombinación con otras sustancias).

Por otro lado se presenta implicaciones, plausibles desde la perspectiva biológica, de que el esquema de señalización de la VT puede mejorar el aprendizaje y la formación de memorias.

En el contexto anterior, las conclusiones y principales aportaciones de esta tesis son las siguientes:

1. Se ha realizado un estudio de la dinámica del NO en entornos biológicos y artificiales creándose cuatro modelos que nos han permitido avanzar en el conocimiento de la dinámica del NO, cuando este actúa como mecanismo subyacente de la *Señalización Volumétrica*.

    - *Modelo Continuo basado en Funciones de Bessel* con el que hemos podido observar cuales son los perfiles de concentración de NO, en diferentes emplazamientos situados a distancias específicas de la fuente, para una morfología de *Generación* de NO puntual y de *Difusión* cilíndrica.

[71] Nacho Vegas, Sitios Distintos, Actos Inexplicables 2001, © Limbo Starr

Este modelo nos ha permitido analizar la estructura subyacente de la dinámica del NO y en la emergencia de estructuras complejas cuando se encuentran diversos procesos de *Difusión* del NO coincidentes en el tiempo y solapadas en el entorno.

- *Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales* que permite considerar diversas morfologías, adicionales a la puntual, en el proceso de *Generación*, o *Síntesis*, de NO, permitiendo trabajar también con medios de características no isotrópicas en relación al proceso de *Difusión* de NO, y características no homogéneas en relación a los procesos de *Generación*, *Autorregulación* y *Recombinación* de NO.

  Asimismo, este modelo nos ha permitido ampliar el estudio de la estructura subyacente de la dinámica del NO, para cualquier posible morfologíaa de generación y esquema de difusión, así como la emergencia de estructuras complejas en entornos cuyas características son de no isotropía y no homogeneidad.

- *Modelos basados en Redes de Autómatas* en sus dos modalidades.

  Una primera aproximación en el uso de las Redes de Autómatas al modelado de la dinámica del NO donde se sustituye la ecuación diferencial que describe el comportamiento de la variación de concentración del NO propia del *Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales*, por una máquina de estados finitos que nos describe la dinámica en el espacio de estados finitos.

  Una segunda aproximación donde modelamos el comportamiento del NO en su proceso de Difusión, asociando a cada molécula de NO una máquina de estados finitos. Esto nos hace converger en el modelo *ANDINO*.

2. Se han definido atributos que permiten estudiar y caracterizar la dinámica del NO tales como la *Direccionabilidad* del NO, la *Influencia Media* del NO, la *Vecindad por Difusión basada en Nivel de NO y la basada en la Direccionabilidad*, el *Centro de Difusión*, *Alcance* y *Capacidad de Representación* de la Vecindad de Difusión por Direccionabilidad.

3. Se dejan establecidas las bases sobre las cuales dar los primeros pasos en la búsqueda de una Teoría de Señalización Volumétrica, donde el NO actúa como mecanismo subyacente, en la Red Neuronal Biológica, estudiándola como sistema de procesado de la información.

4. La *Propagación Neuronal Rápida por Difusión*, caracteriza a este esquema de señalización de tal forma que la influencia que es capaz de hacer en el entorno, es diferente a medida que nos alejamos del proceso de difusión e independiente del radio máximo de propagación del NO, o alcance del NO.

5. La formación de *Vecindades de Difusión por Nivel de* NO conforman las piezas fundamentales para la formación de estructuras complejas y se encuentran condicionadas a la existencia de NO en el entorno y son dependientes del alcance máximo que tenga el NO en la zona del entorno.

6. El estudio de una dinámica como la del NO, se queda incompleto cuando sólo se utiliza el concepto de nivel de sustancia, se hace necesario el considerar también la direccionabilidad de su propagación. Utilizando el *Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales* hemos podido obtener una definición completa[72] del concepto de Direccionabilidad del NO mediante el cual hemos podido analizar la formación de *Vecindades de Difusión* en base a como las diferentes zonas del entorno donde tiene lugar al difusión se influyen, o se han influido.

7. La formación de *Vecindades de Difusión*, en sus dos definiciones: por *Nivel de* NO y por *Direccionabilidad*, no sólo dependen de la coexistencia de dinámicas de NO solapadas en el entorno, también depende de las características del entorno en relación a la isotropía y homogeneidad del mismo.

8. El Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales ha sido validado con un experimento biológico de medición de perfiles de NO realizado por Malinski (Tadeuzs Malinski, 1993). Se ha demostrado la capacidad que presenta frente a otros, para analizar el comportamiento del NO y mostrar cómo son las formas que tienen los procesos básicos (*Generación/Síntesis* de NO, *Difusión* de NO,

[72] Una primera y limitada definición de la Direccionabilidad del NO fue obtenida con el *Modelo Continuo basado en Funciones de Bessel*.

Autorregulación de NO y *Recombinación* con otras sustancias) que conforman la dinámica del NO a lo largo del tiempo.

9. El Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales tiene una categoría de herramienta formal generalizada, con una alta potencialidad para estudiar y determinar la dinámica del NO y la forma de sus procesos básicos subyacentes, tanto en cerebro como en Redes Neuronales Artificiales. Se postula como un laboratorio virtual de neurociencia que permite testear teorías relativas a la difusión del NO en cerebro, emular experimentos biológicos asociados a la dinámica del NO, bajo cualquier condición de entorno, tanto en ámbitos Artificiales como Naturales, desarrollar nuevos experimentos biológicos que nos ayuden a seguir escudriñando el comportamiento del NO en la transmisión de información y sus posibles implicaciones en el aprendizaje y memoria.

10. Los procesos básicos que componen la dinámica del NO (*Generación/Síntesis* de NO, *Difusión* de NO, *Autorregulación* de NO y *Recombinación* con otras sustancias) admiten una separación lineal para su estudio. Utilizando nuestro *Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales* hemos analizado la forma en la que dichos procesos básicos se encuentran relacionados con la variación de la concentración del NO. De aquí hemos podido validar nuestras hipótesis de cuales son los perfiles de estos procesos a lo largo del tiempo de duración de la dinámica del NO.

11. La difusión del NO es un proceso básico de la dinámica del NO, que se encuentra solapado en el tiempo con la Generación/Síntesis. Los análisis de los perfiles de la concentración del NO cuando utilizamos diversas formas de generación de NO nos permiten observar que desde que existe NO en el entorno se produce difusión y su forma es dependiente de cómo se está generando el NO.

12. Las zonas del entorno por el cual se ha difundido el NO pueden quedar influenciadas entre ellas, aun cuando el proceso de Generación/Síntesis se haya producido en otra zona. La Direccionabilidad del NO ha permitido cuantificar las formas de influencia entre zonas del entorno, en dependencia de las características de isotropía y homogeneidad que tenga dicho entorno.

13. La dinámica del NO produce zonas de aislamiento y segmentación del entorno en relación al concepto de Influencia Media que realiza una zona en otra. Esto nos lleva a concluir que las estructuras complejas se encuentran organizadas en componentes más pequeños que las conforman.

14. En relación a cómo influyen las características del entorno (isotropía y homogeneidad) en las Capacidades de Representación que tienen las Vecindades de Difusión por Direccionabilidad se ha podido concluir que:

    - Un movimiento más rápido del NO en el entorno, provoca Vecindades de Difusión con mayor Capacidad de Representación.

    - Hacer que el NO desaparezca antes (se autorregule con mayor proporción) provoca Vecindades de Difusión con menor Capacidad de Representación.

15. El NO presenta su mejor comportamiento como elemento señalizador, cuando las cantidades de sustancias están limitadas de alguna forma. El *Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas* permite observar que en un entorno donde la *Generación/Síntesis* y la *Autorregulación* de NO son moderadas, es el escenario adecuado para que existan una amplio aprovechamiento del NO.

16. Otra característica de la dinámica del NO determinada es que cuando existe una autorregulación alta, una mayor presencia de NO en el entorno no presenta una influencia positiva en la efectividad del NO generado.

17. De nuestros desarrollos también hemos podido concluir que cuando la Generación de NO aumenta y se coloca en niveles altos, aun cuando la Autorregulación de NO sea alta, el NO generado no desaparece, pero tampoco es de utilidad como mecanismo de señalización.

18. La difusión del NO está definida por un conjunto de reglas locales que provocan un comportamiento global del NO en el entorno. ANDINO, como esquema de computación discreta centrado en el propio NO, nos ha permitido estudiar la influencia de diferentes reglas de comportamiento a nivel de molécula, y como éstas provocan comportamiento del NO global donde aparecen agrupaciones moleculares que comparten dinámica.

19. Se propone una nueva red neuronal artificial donde se considera el efecto de la VT, la *Red Asociativa por Difusión (DAN)*. Esta es una versión modificada de la Red Asociativa clásica de Kohonen donde la difusión del NO presenta un carácter modulador en el aprendizaje. Se ha utilizado el Modelo Continuo basado en Funciones de Bessel para el desarrollo de esta arquitectura neuronal. La DAN ha sido punto de partida para trabajar con la modulación por difusión de NO en las arquitecturas neuronales artificiales.

20. La neuromodulación basada en la dinámica del NO, mejora selectivamente la recuperación de la información en una *Red Asociativa*. Esto es debido a que produce una disminución en el fenómeno de crosstalk producido por la no ortogonalidad que puede presentar dicha información de entrada a la red.

21. Del estudio de la DAN, se ha podido concluir que los modelos neuronales artificiales que son capaces de almacenar de forma optima los patrones que les son presentados, independientemente de la característica de ortogonalidad que puedan tener los mismos, presentan un carácter no local en tiempo y espacio, quedando esto último fuera del alcance de los esquemas de aprendizaje clásicos tipo Hebb. Para lo anterior hemos analizado en profundidad una red neuronal artificial, basada en el cálculo de la matriz pseudo-inversa, en comparación con nuestra *Red Asociativa por Difusión*.

22. Se ha identificado un esquema matemático para el estudio de la neurodinámica y aprendizaje de sistemas neuronales naturales y artificiales, basado en el postulado de Hebb, llamado *Sistema Hebbiano,* consistente en un sistema de ecuaciones diferenciales entrelazadas. Una extensión del mismo mediante la incorporación del efecto de la difusión del NO ha generado el *Sistema Hebbiano por Difusión (SHD).* Este esquema SHD ha permitido:

    a. Ver las capacidades del NO para actuar como señalización retrógrada, así como sus implicaciones en los procesos de aprendizaje tipo Hebb, proponiéndolo como un posible sustrato biológico de la ley de Hebb.

b. Establecimiento de un nuevo Marco General del Aprendizaje Neuronal basado en términos de la Transmisión Sináptica Clásica y de la Trasmisión Volumétrica.

23. Se ha desarrollado un nuevo modelo artificial de Memoria Distribuida de Kanerva, donde la dinámica de la VT permite modificar y mejorar en algunos casos, el desempeño que presenta el modelo clásico. Esto nos permite identificar a la difusión del NO como mecanismo capaz de realizar indexación de la información en las redes neuronales artificiales, mediante la cual se mejora el almacenamiento de los patrones y su posterior recuperación, sobre todo cuando la carga de la red es alta.

24. Se ha desarrollado un *TOOLBOX para el Modelado Computacional de la Difusión del NO en Redes Neuronales Biológicas y Artificiales* que implementa los modelos, así como los estudios computacionales y las aplicaciones realizadas.

Trabajos Futuros

De entre las líneas de investigación futuras que esta tesis ha abierto podemos destacar las siguientes:

1. Incorporar la dinámica de la VT, utilización del Marco Matemático Computacional desarrollado, en diversas arquitecturas artificiales, analizando la implicación que el NO puede estar haciendo no sólo en la indexación de la información y el aprendizaje, sino también en la indexación, reclutamiento y sincronismo de la computación.

2. En relación a la *Sistemas Hebbianos*, actualmente se ha estudiado el efecto de señalización retrógrada del NO, generado en el ámbito postsináptico, y su influencia en el ámbito presináptico. Proponemos ampliar el estudio realizado con los *Sistemas Hebbianos* en lo relativo a las implicaciones de la dinámica del NO en el entorno postsináptico, y su convivencia con la computación por interacción lateral.

3. Utilizando el mismo constructo matemático desarrollado, los *Sistemas Hebbianos*, proponemos avanzar hacia un modelo del LTP y LTD, en su capacidad para recoger el efector de la VT.

4. Utilizar la Plataforma Computacional de Modelado del NO, para descomponer la dinámica del NO, en sus procesos más elementales (generación o síntesis, difusión, autorregulación y recombinación con otras sustancias) y estudiar así, cómo es esta dinámica en entornos neuronales biológicos específicos y conocidos.

5. Avanzar en una Teoría de la *Señal Volumétrica* que la caracterice como aquella donde su variación a lo largo del tiempo dependa tanto de las características estructurales del medio por el cual se propaga como de su forma. Lo anterior nos debe permitir cuantificar energéticamente este tipo de señales y desarrollar una teoría de *Filtrado Volumétrico*, o Filtrado de Señales Volumétrica, con lo que la forma en la que estudiaríamos su dinámica y propagación en cerebro cambiaría radicalmente hacia el dominio de la frecuencia.

6. Establecer las bases de una *Computación Volumétrica* basada en el concepto de aumento de la *Complejidad de la Señalización y Representación de la Información* y disminución en la complejidad de la *Arquitectura y Esquema Funcional del Elemento de Cómputo*.

7. Finalmente, y en el ámbito de la computación y la algoritmia, proponemos mejorar los algoritmos de los modelos hacia mejores esquemas de paralelización y utilización en entornos SIMD.

ANEXO I

Demostraciones y detalle de desarrollos

Propiedades de las funciones de Bessel y eliminación de la integral en el cálculo de los coeficientes A_n del Modelo de Bessel

Las funciones de Bessel de primer tipo y orden ν son las soluciones de la ecuación diferencial de Bessel y presentan un desarrollo en serie tal como el mostrado en la siguiente expresión:

$$J_\nu(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k}{k!\Gamma(k+\nu+1)} \left(\frac{x}{2}\right)^{2k+\nu} \qquad \text{A2.1}$$

donde $\Gamma(z)$ es la función Gamma que extiende el concepto de factorial cuando $z \in \mathbb{C}$. Si n es un número entero positivo $\Gamma(n) = (n-1)!$.

Teniendo en cuenta la definición anterior, la familia de funciones $J_\nu(x)$ cumple las siguientes propiedades:

$$\begin{gathered}
J_0(0) = 0 \\
J_{-n}(x) = (-1)^n J_n(x) \\
\frac{d}{dx}\left[x^{-\nu} J_\nu(x)\right] = -x^{-\nu} J_{\nu+1}(x) \\
\frac{d}{dx}\left[x^{\nu} J_\nu(x)\right] = x^{\nu} J_{\nu-1}(x) \\
\frac{d}{dx}\left[J_\nu(x)\right] = \tfrac{1}{2}\left[J_{\nu-1}(x) - J_{\nu+1}(x)\right] \\
xJ_{\nu+1}(x) = 2\nu J_\nu(x) - xJ_{\nu-1}(x) \\
\int \left[x^{-\nu} J_{\nu+1}(x)\right] dx = -x^{-\nu} J_\nu(x) + C \\
\int \left[x^{\nu} J_{\nu-1}(x)\right] dx = x^{\nu} J_\nu(x) + C
\end{gathered} \qquad \text{A2.2}$$

Las cuales podemos utilizar para calcular la expresión directa de los coeficientes A_n cuando se trabaja con una función $f(r)$ definida de tal forma que $f(r) = \rho$ cuando $0 \le r \le r_0$, y 0 cuando $r_0 < r$ (ver figura 2.6), ya que la expresión general de estos coeficientes nos conduce a resolver la siguiente integral definida:

$$\int_0^{r_{\max}} f(r) J_0\left(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r\right) r \, dr \qquad \text{A2.3}$$

La anterior integral se resuelve de forma directa haciendo el cambio de variable $(\xi_n/r_{max})r = x$, ya que se convierte en:

$$\int_0^{\frac{\xi_n r_0}{r_{\max}}} \rho J_0(x) x \frac{r_{\max}^2}{\xi_n^2} dx \qquad \text{A2.4}$$

La cual tiene como solución directa, utilizando las anteriores propiedades para las Funciones de Bessel:

$$\rho \frac{r_{\max}^2}{\xi_n^2} \left[J_1(x) x \right]_0^{\frac{\xi_n r_0}{r_{\max}}} \qquad \text{A2.5}$$

De la que podemos obtener el cálculo de los coeficientes A_n recogido en la expresión 2.24.

Solución general de un Sistema de Ecuaciones Diferenciales de primer orden y Propiedades de la matriz e^A

Partimos de la Ecuación Diferencial de primer orden,

$$\dot{y} + p(x)y = g(x) \qquad \text{A2.6}$$

donde obtener su solución pasa por encontrar un factor integrante $\mu(x)$ que verifique lo siguiente:

$$\mu(x)\left[\dot{y}(x) + p(x)y(x)\right] = \frac{d}{dx}\left[\mu(x)y(x)\right] = \mu(x)\dot{y}(x) + \dot{\mu}(x)y(x) \qquad \text{A2.7}$$

a partir de lo cual, y teniendo en cuenta los términos que multiplican a la función $y(x)$, podemos calcular mediante integración directa la expresión final de $\mu(x)$.

$$\int_x \frac{\mu(s)}{\dot{\mu}(s)} ds = \int_x p(s)\,ds \Rightarrow \mu(x) = e^{\int_x p(s)\,ds} \qquad \text{A2.8}$$

El desarrollo anterior nos permite obtener la solución directa de la Ecuación Diferencial de partida A2.6, según la siguiente expresión:

$$y(x) = \mu^{-1}(x)\left[\int_x \mu(s)g(s)\,ds + c\right] \qquad \text{A2.9}$$

Cuando trabajamos con matrices y Sistemas de Ecuaciones Diferenciales, la Ecuación Diferencial tiene la forma mostrada en A2.10. En este caso $\mathbf{P}(x)$ es una función matriz, y $\mathbf{g}(x)$ una función vector, ambas en la variable x.

$$\dot{\mathbf{y}} + \mathbf{P}(x)\mathbf{y} = \mathbf{g}(x) \qquad \text{A2.10}$$

De la misma forma que para el caso de una única Ecuación Diferencial, la solución pasa por calcular el factor integrante $\mathbf{M}(x)$, el cual en este caso es una matriz,

$$\mathbf{M}(x) = e^{\int_x \mathbf{P}(s)\,ds} \qquad \text{A2.11}$$

del cual podemos obtener el vector solución $\mathbf{y}(x)$, en base a lo siguiente:

$$\mathbf{y}(x) = \mathbf{M}^{-1}(x)\left[\int_x \mathbf{M}(s)\mathbf{g}(s)\,ds + \mathbf{c}\right] \qquad \text{A2.12}$$

la cual queda particularizada en el caso de un problema de valores iniciales, cuando se tiene la siguiente condición inicial $\mathbf{y}_0=\mathbf{y}(\mathbf{x}_0)$.

$$\mathbf{y}(x) = \mathbf{M}^{-1}(x)\int_{x_0}^{x} \mathbf{M}(s)\mathbf{g}(s)\,ds + \mathbf{M}^{-1}(x)\mathbf{M}(x_0)\mathbf{y}_0 \qquad \text{A2.13}$$

Una caso especial lo tenemos cuando **P**(x) = **A**, matriz constante, ya que el factor integrante se reduce al calculo de la siguiente matriz exponencial:

$$\mathbf{M}(x) = e^{\mathbf{A}x} \qquad \text{A2.14}$$

quedando la solución final en la forma

$$\mathbf{y}(x) = e^{-\mathbf{A}x}\int_{x_0}^{x} e^{\mathbf{A}s}\mathbf{g}(s)ds + e^{-\mathbf{A}x}e^{\mathbf{A}x_0}\mathbf{y}_0 \qquad \text{A2.15}$$

Dicha solución se obtiene como función de la matriz $e^{\mathbf{A}x}$ donde su cálculo lo podemos expresar mediante el siguiente desarrollo:

$$e^{t\mathbf{A}} = \mathbf{I} + t\mathbf{A} + \frac{t^2\mathbf{A}^2}{2!} + \frac{t^3\mathbf{A}^3}{3!} + \ldots = \sum_{k=0}^{\infty}\frac{t^k\mathbf{A}^k}{k!} \qquad \text{A2.16}$$

De donde podemos deducir la siguiente propiedad cuando la matriz **A** tiene la característica de ser una matriz diagonalizable y por tanto existe una la posibilidad de calcular los autovalores y autovectores asociados para que se cumpla la expresión **A** = **PLP**$^{-1}$.

$$e^{t\mathbf{A}} = e^{t\mathbf{PLP}^{-1}} = \mathbf{P}e^{t\mathbf{L}}\mathbf{P}^{-1} \qquad \text{A2.17}$$

Otras propiedades importante de la exponencial de una matriz son las siguientes:

$$\begin{gathered} e^{\mathbf{0}} = \mathbf{I} \\ e^{a\mathbf{X}}e^{b\mathbf{X}} = e^{(a+b)\mathbf{X}} \\ \left[e^{\mathbf{X}}\right]^{-1} = e^{-\mathbf{X}} \\ e^{\mathbf{X}}e^{-\mathbf{X}} = \mathbf{I} \\ \left|e^{\mathbf{X}}\right| = e^{tr(\mathbf{X})} = e^{\sum_{i=1}^{n} a_{i,i}} \\ \left[e^{\mathbf{X}}\right]^{t} = e^{\mathbf{X}^t} \\ \left\|e^{\mathbf{X}}\right\| \le e^{\|\mathbf{X}\|} \end{gathered} \qquad \text{A2.18}$$

Autovalores y Autovectores de matrices tridiagonales

En diferentes problemas de cálculo numérico es común encontrarse con matrices tridiagonales a las que debemos calcularle sus autovalores y autovectores como paso necesario para resolver el problema en cuestión. Dichas matrices, cuando cumplen condiciones determinadas, presentan formulas directas para el cálculo de sus autovalores y autovectores.

Partiendo de una matriz tridiagonal como la especificada en A2.19,

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a & b & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ b & a & b & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & b & a & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a & b \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b & a \end{pmatrix} \qquad \text{A2.19}$$

La expresión directa de sus autovalores es la siguiente, (expresión A2.20):

$$\boldsymbol{\lambda}_k = a + 2b\cos\left(\frac{k\boldsymbol{\pi}}{n+1}\right) \qquad \text{A2.20}$$

Donde $k = 1..n$ y dichos autovalores presentan ciertas propiedades como que todos son reales, distintos entre si, simétricos alrededor de un punto a y comprendidos en el intervalo $a-2b < \lambda_k < a+2b$. Cuando n es par, existe un autovalor trivial $\lambda=a$.

Por otro lado el cálculo de los autovectores asociado a la matriz anterior y dispuestos, ordenadamente en base a sus autovalores, en la siguiente forma matricial, (expresión A2.21):

$$\begin{pmatrix} u_{11} & u_{12} & \cdots & u_{1n} \\ u_{21} & u_{22} & \cdots & u_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_{n1} & u_{n2} & \cdots & u_{nn} \end{pmatrix} \qquad \text{A2.21}$$

Presentan un cálculo directo tal como especificamos en la expresión A2.22.

$$u_{ik} = sen\left(ik\frac{\boldsymbol{\pi}}{n+1}\right) \qquad \text{A2.22}$$

Donde *i=1..n* y *k=1..n*.

La demostración de las anteriores expresiones la comenzamos partiendo del cálculo del polinomio característico de los autovalores $\mathbf{U}-\varphi\mathbf{I} = \mathbf{0}$, asociado a la matriz de la expresión A2.23.

$$\mathbf{U} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & \cdots \\ 1 & 0 & 1 & \cdots \\ 0 & 1 & 0 & \cdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix} \qquad \text{A2.23}$$

Dicho polinomio admite un desarrollo iterativo $P_n = \varphi P_{n-1} - P_{n-2}$, donde $P_0 = 1$ y $P_1 = \varphi$, y del cual podemos obtener la ecuación de trabajo mostrada en A2.24,

$$\boldsymbol{\alpha}^2 - \boldsymbol{\varphi}\boldsymbol{\alpha} + 1 = 0 \qquad \text{A2.24}$$

la cual presenta como solución general la mostrada en la expresión A2.25.

$$\boldsymbol{\alpha}_{1,2} = \frac{\boldsymbol{\varphi}}{2} \pm i\frac{\sqrt{4-\boldsymbol{\varphi}^2}}{2} = e^{i\boldsymbol{\theta}} = \cos(\boldsymbol{\theta}) \pm isen(\boldsymbol{\theta}) \qquad \text{A2.25}$$

Donde podemos identificar las siguientes expresiones para el cos(θ), el sen(θ) y la tan(θ) y que serán utilizadas en pasos posteriores de este desarrollo.

$$\begin{aligned} \cos(\boldsymbol{\theta}) &= \frac{\boldsymbol{\varphi}}{2} \\ sen(\boldsymbol{\theta}) &= \frac{\sqrt{4-\boldsymbol{\varphi}^2}}{2} \\ \tan(\boldsymbol{\theta}) &= \frac{\sqrt{4-\boldsymbol{\varphi}^2}}{\boldsymbol{\varphi}} \end{aligned} \qquad \text{A2.26}$$

Y en base al Teorema de Gergorin, que establece que una matriz como la mostrada en la expresión A2.23 tiene un conjunto de autovalores donde todos cumplen que $|\varphi_i| < 2$, podemos concluir que $\varphi^2 - 4 < 0$ y por tanto la solución general de P_n tendrá la siguiente forma (expresión A2.27):

$$P_n = C_1\boldsymbol{\rho}^n\cos(n\boldsymbol{\theta}) + C_2\boldsymbol{\rho}^n sen(n\boldsymbol{\theta}) \qquad \text{A2.27}$$

Para calcular C_1 y C_2 utilizamos las condiciones iniciales: $P_0 = 1$ y $P_1 = \varphi$, así como las expresiones relativas al sen(θ), cos(θ) mostradas en A2.26 que nos permiten concluir que $C_1 = 1$, y que C_2=1/tan(θ).

El desarrollo anterior nos permite converger a la forma final de P_n tal como se muestra en la expresión A2.28.

$$P_n = \cos(n\boldsymbol{\theta}) + \frac{sen(n\boldsymbol{\theta})}{\tan(\boldsymbol{\theta})} \qquad \text{A2.28}$$

Donde el valor del θ ya quedaba establecido por las expresiones A2.26.

Lo siguiente a realizar para obtener definitivamente la expresión de los autovalores es igualar $P_n = 0$ (ver expresión A2.29) y despejar los φ_k que hacen que eso suceda.

$$P_n = 0 \Leftrightarrow \cos(n\boldsymbol{\theta}) + \frac{sen(n\boldsymbol{\theta})}{\tan(\boldsymbol{\theta})} = 0 \Leftrightarrow sen(\boldsymbol{\theta})\cos(n\boldsymbol{\theta}) + \cos(\boldsymbol{\theta})sen(n\boldsymbol{\theta}) = 0 \Leftrightarrow sen([n+1]\boldsymbol{\theta}) = 0 \qquad \text{A2.29}$$

Obteniendo un valor para $\theta_k = k\pi/(n+1)$.

El valor de φ_k lo obtenemos elevando al cuadrado la expresión de la tan(θ) en la expresión A2.26 según el siguiente desarrollo:

$$\left[\tan(\boldsymbol{\theta})\right]^2 = \left[\frac{\sqrt{4-\boldsymbol{\varphi}^2}}{\boldsymbol{\varphi}}\right]^2 \Leftrightarrow \boldsymbol{\varphi}^2 = \frac{4}{1+\tan^2(\boldsymbol{\theta})} = 4\cos^2(\boldsymbol{\theta}) \Leftrightarrow \boldsymbol{\varphi} = 2\cos(\boldsymbol{\theta}) \qquad \text{A2.30}$$

Obteniéndose finalmente una expresión (A2.31) para los autovalores de una matriz como la especificada en A2.23,

$$\boldsymbol{\varphi}_k = 2\cos\left(\frac{k\boldsymbol{\pi}}{n+1}\right) \qquad \text{A2.31}$$

Donde *k = 1..n*.

Finalmente, realizando el cambio de variable $\varphi = a/b - \lambda$ obtenemos finalmente la expresión directa (A2.23) para el cálculo de los autovalores de una matriz tridiagonal como la mostrada en la expresión A2.19.

Para el cálculo de los autovectores debemos resolver el sistema de ecuaciones $(\mathbf{A}-\lambda_k\mathbf{I})\mathbf{u}_k = 0$ para *k = 1..n*, el cual nos permite obtener el siguiente conjunto de ecuaciones para cada $u_{i,k}$.

$$u_{i+1,k} = 2\cos\left(\frac{k\boldsymbol{\pi}}{n+1}\right)u_{i,k} - u_{i-1,k} \qquad \text{A2.32}$$

Teniendo en cuenta que el primer valor $u_{1,k}$ lo podemos elegir arbitrariamente, podemos elegir $u_{1,k} = \text{sen}(k\pi/(n+1))$ que nos permite hacer uso de la expresión $\text{sen}(n\alpha) = 2\cos(\alpha)\,\text{sen}([n-1]\,\alpha) - \text{sen}([n-2]\,\alpha)$ y obtener la siguiente expresión simplificada de cada $u_{i,k}$,

$$u_{ik} = sen\left(ik\frac{\pi}{n+1}\right) \qquad \text{A2.33}$$

La cual se corresponde con la expresión directa del calculo de los autovectores (A2.22).

Ecuaciones Lineales en Diferencias

Consideremos la siguiente Ecuación en Diferencias de segundo orden:

$$f(n) = af(n-1) + bf(n+1) \qquad \text{A2.34}$$

Donde *f(n)* es una función definida sobre los enteros $K < n < N$ y donde N puede aproximarse a ∞ y a y b son números reales diferentes de *0*. Debemos notar que si f satisface la expresión A2.34 y si los valores *f(K)*, *f(K+1)* son conocidos, *f(n)* puede ser determinada para todos $K \leq n \leq N$ de forma recursiva mediante la expresión A2.35.

$$f(n+1) = \frac{1}{b}\left[f(n) - af(n-1) \right] \qquad \text{A2.35}$$

Debemos tener en cuenta también que si f_1 y f_2 son soluciones de la expresión A2.35, la función $c_1f_1+c_2f_2$ es también solución para cualquier valor de c_1 y c_2. Por tanto el Espacio Solución de funciones que satisfacen la expresión A2.35 es un Espacio Vectorial de dos dimensiones y $\{f_1, f_2\}$ es una base en dicho Espacio Vectorial con $f_1(K)=1$, $f_1(K+1)=0$ y $f_2(K)=0$, $f_2(K+1)=1$.

Para resolver la expresión A2.34 se realiza el cambio $f(n) = \alpha^n$ obteniéndose una expresión en α, $\alpha^n=a\alpha^{n-1} + b\alpha^{n+1}$, $K < n < N$ que se convierte de manera inmediata en la siguiente expresión de partida para la resolución:

$$\boldsymbol{\alpha} = a + b\boldsymbol{\alpha}^2 \Leftrightarrow b\boldsymbol{\alpha}^2 - \boldsymbol{\alpha} + a = 0 \qquad \text{A2.36}$$

Y donde la resolución es inmediata:

$$\boldsymbol{\alpha}_{1,2} = \frac{1 \pm \sqrt{1 - 4ba}}{2b} \qquad \text{A2.37}$$

en función del valor que se tenga del término *1 – 4ba*.

- Para $1 - 4ba \neq 0$, se pueden encontrar dos soluciones α_1 y α_2 y la solución general queda de la forma

$$c_1\boldsymbol{\alpha}_1^n + c_2\boldsymbol{\alpha}_2^n \qquad \text{A2.38}$$

  Con c_1 y c_2 dependiente de las condiciones de contorno.

Un caso especial a lo anterior lo tenemos cuando *1 – 4ba < 0*, ya que en tal caso las soluciones serán complejas y de la forma $f(n) = r^n e^{in\theta} = r^n\cos(n\theta) \pm i r^n \text{sen}(n\theta)$, obteniendo en tal caso una solución general de la forma

$$c_1 r^n \cos(n\boldsymbol{\theta}) + c_2 r^n sen(n\boldsymbol{\theta}) \qquad \text{A2.39}$$

- Para *1 – 4ba = 0*, las soluciones son $f_1(n) = (1/2b)^n$ y $f_2(n) = n(1/2b)^n$, quedando la solución general de la forma

$$c_1\left(\frac{1}{2b}\right)^n + c_2 n\left(\frac{1}{2b}\right)^n \qquad \text{A2.40}$$

Con c_1 y c_2 dependiente de las condiciones de contorno.

Diferentes formas de calcular la NOD en el Modelo basado en Sistemas Multicompartimentales

El cálculo de la direccionabilidad del NO, cuando se toma en cuenta el nivel de NO, tiene asociado la expresión A2.41 para los valores de $\psi_0(h, t)$, $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$. Las formas definitivas de estas curvas, asociadas al compartimento h, están en función de la diferencia de los niveles de concentración de NO entre los compartimentos adyacentes al compartimento *h*, siguiendo la dimensión en cuestión.

$$\psi_0^{d_i}(h,t) = 1 - \left(\psi_1^{d_i}(h,t) + \psi_2^{d_i}(h,t)\right)$$

$$\psi_1^{d_i}(h,t) = \frac{\int_0^t J\left(C_{h+1}^{d_i}(\tau) - C_{h-1}^{d_i}(\tau)\right)d\tau}{\int_0^t \left|C_{h+1}^{d_i}(\tau) - C_{h-1}^{d_i}(\tau)\right|d\tau} \qquad \text{A2.41}$$

$$\psi_2^{d_i}(h,t) = \frac{\int_0^t J\left(C_{h-1}^{d_i}(\tau) - C_{h+1}^{d_i}(\tau)\right)d\tau}{\int_0^t \left|C_{h+1}^{d_i}(\tau) - C_{h-1}^{d_i}(\tau)\right|d\tau}$$

En este caso la función $J(x)$ se encuentra definida en base a lo siguiente: $J(x) = x$ para todo valor de $x > 0$ y $J(x) = 0$ para todo valor de $x \leq 0$.

La figura A2.1 muestra una curva genérica para la variación de la diferencia de concentraciones mencionada anteriormente, la cual se encuentra asociada a un compartimento *h* genérico inmerso en un entorno genérico de compartimentos, donde se genera una dinámica de NO que provoca en dicho compartimento la variación mostrada en dicha figura. En ella se puede ver cómo durante la etapa inicial de la dinámica del NO, el paso de NO a través del compartimento *h* en cuestión, es mínimo. Sólo cuando el tiempo alcanza *0.2* segundos, comienza a existir un paso de NO a través del compartimento *h* a favor de la dimensión d_i y dicha curva comienza a tener valores positivos. Esta situación en la dinámica del NO se mantiene hasta que el tiempo alcanza un valor de *3.1* segundos, momento a partir del cual la situación toma una orientación contraria, dándose que el paso del NO a través del compartimento *h* se realice en sentido contrario a la dimensión d_i hasta

un valor del tiempo de aproximadamente *6.2* segundos, momento en que parece que la situación cambiará de orientación nuevamente.

Las siguientes dos figuras (figura A2.2 y figura A2.3) muestran la curvas asociadas a $\psi_0(h, t)$, $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ cuando trabajamos con cálculos de la direccionabilidad de NO sin considerar el nivel de NO y considerando el nivel de NO respectivamente. En ambas figuras observamos como en la etapa inicial del proceso, es el valor de $\psi_0(h, t)$ el que presenta los valores mayores y por tanto esto está indicando que de existir paso de NO a través del compartimento *h*, este es muy bajo o casi nulo. Pasado el valor del tiempo de *0.2* segundos, es el valor de $\psi_1(h, t)$ el mayor de los tres debido a que estamos en la región del proceso donde el NO que pasa por el compartimento lo realiza a favor de la dimensión d_i. El comportamiento de los valores de las funciones $\psi_0(h, t)$, $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ presentan formas similares en ambos estudios: cálculo de la direccionabilidad sin considerar el nivel de NO y considerando e nivel de NO.

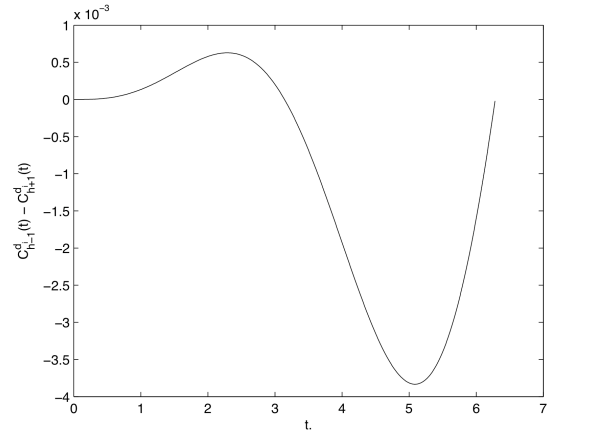


Figura A2.1.- Variación de la diferencia de concentraciones asociadas a los compartimentos adyacentes al compartimento h.

Es en la etapa final del estudio, periodo de tiempo comprendido entre los valores de *3.1* a *6.2* segundos, cuando el valor de las funciones $\psi_0(h, t)$, $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ cambia de forma aparente, llegándose a la situación donde para un tiempo de *6.2* segundos, y en el estudio donde se calcula la direccionabilidad del NO sin considerar el nivel de NO, los valores de las funciones $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ están ambos cercanos a *0.5* (ver figura A2.2), indicando esto que la proporción de tiempo que se ha estado en el compartimento *h* observando pasar el NO a favor de la dimensión d_i es similar al tiempo que en que se ha estado observando lo contrario.

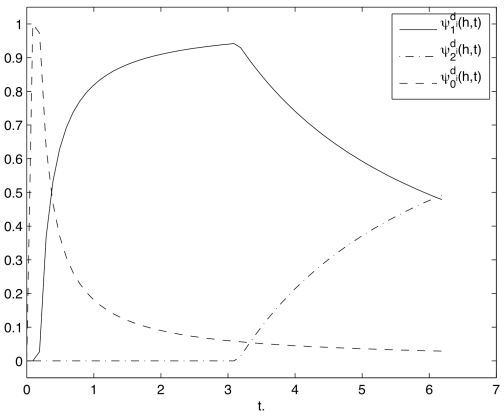


Figura A2.2.- Evolución en el tiempo de las funciones $\psi_0(h, t)$, $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ cuando estamos en un escenario donde el cálculo de la direccionabilidad del NO se realiza sin consideración del nivel de NO.

En el estudio donde se calcula la direccionabilidad del NO considerando el nivel de NO, los valores de las funciones $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ muestran un situación totalmente contraría (ver figura A2.3). En este caso el valor de la función $\psi_2(h, t)$ en la parte final de este periodo tiene valores altos, cercanos al *0.9*, indicando esto que la proporción de NO que ha pasado por el compartimento *h* en dirección opuesta a la dimensión d_i ha sido mayor que la que se ha observado pasar a favor de dicha dimensión d_i.

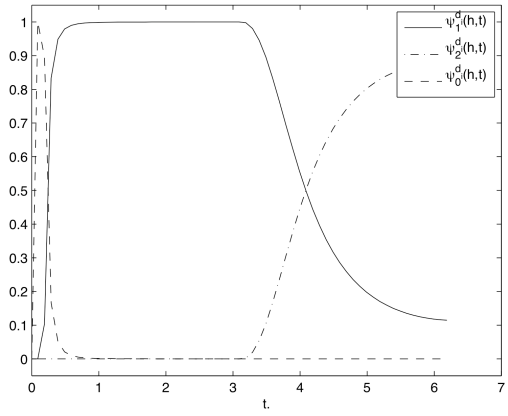


Figura A2.3.- Evolución en el tiempo de las funciones $\psi_0(h, t)$, $\psi_1(h, t)$ y $\psi_2(h, t)$ cuando estamos en un escenario donde el cálculo de la direccionabilidad del NO se realiza considerando el nivel de NO.

Redes de Autómatas Aleatorios (RAN)

Una RAN presenta un comportamiento que puede ser estudiado desde diferentes aproximaciones. Jacques Demongeot ha estudiado su relación con la teoría de campos aleatorios (Demongeot J., 1985), y propone la siguiente definición para un RA y una RAN.

Sea A una RA definido por una tripleta (Q, Y, Z) de conjuntos finitos y por dos funciones $\boldsymbol{R}$ y $\boldsymbol{G}$. Los conjuntos definidos se corresponden con $Q \equiv$ Espacio de Estados, $Y \equiv$ Conjunto de Entradas y $Z \equiv$ Conjunto de Salidas. Y las definiciones de las funciones son las siguientes:

$\boldsymbol{R}$: $Y \times Q^2 \rightarrow [0, 1]$ es una función que establece la probabilidad de que el RA pase del estado q_1 al estado q_2 cuando la entrada toma el valor y. $\boldsymbol{R}$ satisface la expresión A2.42.

$$\forall y \in Y, \forall q_1 \in Q : \sum_{q_2 \in Q} R(y, q_1, q_2) = 1 \qquad \text{A2.42}$$

$\boldsymbol{G}$: $Q \times Z \rightarrow [0, 1]$ es una función que establece la probabilidad de que z sea la salida correspondiente al estado q_1. G satisface la expresión A2.43.

$$\forall q_1 \in Q : \sum_{z \in Z} G(q_1, z) = 1 \qquad \text{A2.43}$$

Sea S una RAN definido por las siguientes dos funciones $\boldsymbol{D}$ y $\boldsymbol{C}$ sobre un conjunto de posiciones X.

$\boldsymbol{D}$: $X \rightarrow \mathbf{A}$ es una función que asocia en cada posición $x \in X$ un autómata $\boldsymbol{D}(x) \in \mathbf{A}$, donde $\mathbf{A}$ es el conjunto de todos los autómatas definidos sobre (Q, Y, Z).

$\boldsymbol{C}$: $X \times Z^X \rightarrow Y$ denota el mapa de conexiones de la red S, $C(x, f)$ se corresponde con la entrada recibida en la posición x, cuando cada posición $u \in X$ produce la salida $f(u)$.

El autómata D(x) puede ser el mismo en cada iteración y en la posición x (Red Paralela), o puede depender de la iteración, y la posición x, en la que nos encontremos (Red Secuencial). Esta dependencia puede ser aleatoria.

Elementos matemáticos de la SDM

Como preámbulo de la teoría matemática asociada con la Memoria Escasa Distribuida (Sparse Distributed Memory, SDM) tenemos las siguientes premisas:

- Consideremos el Espacio n-dimensional $\{0, 1\}^n$. Cuando n es lo suficientemente grande dicho espacio presenta propiedades en directa correspondencia con algunas de nuestras nociones intuitivas acerca de las relaciones entre conceptos de nuestra memoria. De lo anterior parece apropiado representar cada ítem de memoria con un punto del Espacio $\{0, 1\}^n$.
- Las neuronas con n entradas son ideales como decodificadores para realizar el direccionamiento de una Memoria de Acceso Aleatorio (Random Access Memory, RAM) donde $\{0, 1\}^n$ es el Espacio de direcciones.
- El Principio de Unificación, mediante el cual establecemos que el Espacio de Direccionamiento es el mismo que el Espacio de Datos. Los datos almacenados en la memoria son direcciones a la propia memoria.
- El tiempo es incluido en la traza de la memoria en virtud de donde los datos de la memoria son almacenados.

Centrándonos en los fundamentos matemáticos, tenemos identificado nuestra memoria de trabajo con el Espacio n-dimensional $\{0, 1\}^n$, donde n es el número de dimensiones y 2^n es igual al número total de ítems posibles de la memoria, ($2^n = N$).

Definimos el *origen* de nuestro Espacio como el elemento $\mathbf{0}$ = 000… 0, formado por la concatenación de n 0's.

Definimos el *complementario* de $\mathbf{x} \in \{0, 1\}^n$, como el elemento $\mathbf{'x}$ resultado de intercambiar los valores 0 por 1, y viceversa, de $\mathbf{x}$.

Definimos la *norma* $|\mathbf{x}|$ de $\mathbf{x} \in \{0, 1\}^n$, como el número de 1's que tiene el elemento $\mathbf{x}$.

Definimos la *diferencia* entre dos elementos $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \{0, 1\}^n$, como el elemento $(\mathbf{x} - \mathbf{y}) \in \{0, 1\}^n$ que tiene un 1 donde $\mathbf{x}$ e $\mathbf{y}$ son diferentes y un 0 en cualquier otro sitio. La diferencia cumple la propiedad conmutativa $\Rightarrow \mathbf{x} - \mathbf{y} = \mathbf{y} - \mathbf{x}$.

Definimos la *distancia* $d(\mathbf{x}, \mathbf{y})$ entre dos elementos $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \{0, 1\}^n$, como el número de dimensiones donde $\mathbf{x}$ e $\mathbf{y}$ difieren. En base a lo ya definido tenemos que $d(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = |\mathbf{x} - \mathbf{y}|$. El concepto de distancia nos permite hablar de *similitud* entre los elementos de $\{0, 1\}^n$ en base a que dos elementos de $\{0, 1\}^n$ son similares entre sí cuando estos son cercanos.

Definimos el concepto de *intermediación* **x**:**y**:**z**, y decimos que el elemento $\mathbf{y} \in \{0, 1\}^n$ se encuentra entre los elementos **x** y $\mathbf{z} \in \{0, 1\}^n$ si, y sólo si, la distancia de **x** a **z** es la suma de las distancia de **x** a **y** y de **y** a **z**, $d(\mathbf{x}, \mathbf{z}) = d(\mathbf{x}, \mathbf{y}) + d(\mathbf{y}, \mathbf{z})$. De esto podemos concluir que $\mathbf{x}:\mathbf{y}:\mathbf{z} \Leftrightarrow \mathbf{y}_i = \mathbf{x}_i \vee \mathbf{y}_i = \mathbf{z}_i$ para todo i = 0, 1, 2,… , (n – 1). Lo que viene a decir que un elemento $\mathbf{y} \in \{0, 1\}^n$ se encuentra entre otros dos elementos **x** y $\mathbf{z} \in \{0, 1\}^n$ cuando cada uno de los valores que presenta **x** en sus posiciones, es igual, por lo menos en un caso, a los valores que presentan los elementos entre los que se encuentra **x** y **z**.

La anterior definición de la *intermediación* presenta un carácter recursivo en su definición, de tal forma que **w**:**x**:**y**:**z**:… presenta como definición **w**:**x**:**y** & **x**:**y**:**z**:… pero no presenta un carácter transitivo, lo cual significa que **w**:**x**:**y**:**z** no implican **w**:**x**:**z**.

Por otro lado tenemos que $Y \subseteq \{0, 1\}^n$ se encuentra entre **x** y **z** (**x**:Y:**z**) si, y sólo si, para todos los elementos de $\mathbf{y} \in Y$ se cumple que **x**:**y**:**z**. Como corolario de lo anterior tenemos que $\mathbf{x}: \{0, 1\}^n : \text{`}\mathbf{x}$.

La siguiente definición que veremos es la de *ortogonalidad*, decimos que dos elementos **x**, $\mathbf{y} \in \{0, 1\}^n$ son ortoganales $\mathbf{x} \perp \mathbf{y}$, si la distancia entre ellos es n/2, la mitad de la dimensión del espacio **x**, $\mathbf{y} \in \{0, 1\}^n$. $\mathbf{x} \perp \mathbf{y} \Leftrightarrow d(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = n/2$.

Consecuencia directa de la definición anterior es que si $\mathbf{x} \perp \mathbf{y} \Rightarrow \mathbf{y} \perp \mathbf{x}$.

Definimos el objeto *circulo* O(r, **x**) de radio r y centrado en x como el conjunto de elementos $\mathbf{y} \in Y$ que verifican $d(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \leq r$.

Consecuencia directa de la definición anterior es que $O(n, \mathbf{x}) = \{0, 1\}^n$.

Visto los conceptos anteriores, supongamos el Espacio tridimensional $\{0, 1\}^3 = \{000, 001, 010, 100, 011, 110, 101, 111\}$ y supongamos cada elemento de este espacio etiqueta de los vértices de un cubo en un Espacio tridimensional Euclideo.

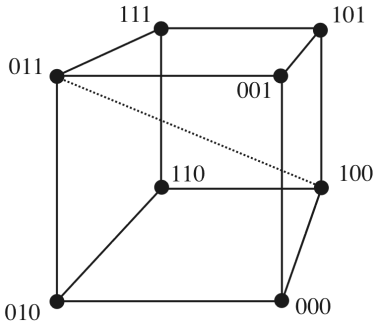


Figura A2.4.- Espacio tridimensional $\{0, 1\}^3$.

La distancia entre cada uno de los elementos del espacio se corresponde con el número de aristas que compone el camino más corto para ir entre los vértices asociados. Para aquellos elementos que se encuentran a una distancia mayor de la unidad, existen múltiples caminos con mínimo número de aristas, entre ellos.

Identificamos un Espacio Esférico si se cumplen las siguientes condiciones:

1. Cualquier elemento **x** tiene un, y sólo un, elemento complementario **'x**.
2. El espacio entero se encuentra entre cualquier elemento **x** y su complementario **'x**.
3. Todos los puntos son iguales.

Cálculo de **Q**

Q debe ser una matriz binaria de k filas y n columnas, $\mathbf{Q} \in \mathbf{M}_{k\times n}$ donde $m_{i,j} \in \{0, 1\}$, calculada de forma aleatoria donde sus filas cumplan $\mathbf{m}_r \neq \mathbf{m}_s$, $\forall\ r \neq s$. Una condición que debe cumplir k es la siguiente $n \leq k \leq 2^n$.

Existirá alguna condición que podemos aplicarle al calculo de **Q**, donde el funcionamiento de la SDM sea mejorado, quizás llegando a ser óptimo. Dependerá esta forma de calcular **Q** de la naturaleza de los vectores de direccionamiento.

La **Q** calculada debería distribuir lo más posible la asociación de los vectores de direccionamiento con las k filas de valores de referencia. Esto quizás provoque la mejor distribución del almacenamiento que se hace en la matriz M en base a los vectores que queremos almacenar.

ANEXO II.- TOOLBOX de MATLAB para el Modelado Computacional de la Difusión del Óxido Nítrico en Redes Neuronales Biológicas y Artificiales – GUIA del USUARIO

Contenido

El Modelado Computacional y la Difusión del Óxido Nítrico en las BNNs y ANNs

1 Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel

2 Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales

3 Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas

4 Sistemas Hebbianos y SDM

5 Miscelánea

6 Infraestructura – Cluster COMCIENCIA para MATLAB

El Modelado Computacional y la Difusión del Óxido Nítrico en las BNNs y ANNs

La neurociencia está pasando por un periodo de revisión y renovación de teorías y conceptos acerca de cual es el funcionamiento del *Sistema Nervioso*. Entender la estructura del cerebro y su funcionamiento, así como su estilo de computación, es uno de los objetivos generales de la *Neurociencia Computacional*. Un acercamiento progresivo a dicho entendimiento, pasa por estudiar los mecanismos subyacentes de la actividad cerebral.

El cerebro, órgano biológico complejo con una enorme capacidad de cómputo, tiene un papel central en las experiencias sensibles que recibimos del entorno, en la regulación de nuestros pensamientos y nuestras emociones, así como en el control de nuestras acciones. Su funcionamiento parece estar condicionado por su estructura, en base a circuitos neuronales especializados de distintas regiones cerebrales. Estos circuitos neuronales conforman la *Red Neuronal Biológica* (BNN) y están constituidos por las mismas unidades elementales de señalización y cómputo – las células nerviosas o neuronas – las cuales, utilizan diversas moléculas para transmitir señales específicas, tanto en su interior, como entre ellas, constituyéndose de esta forma el sistema de señalización para la comunicación celular en el cerebro.

En este contexto Eric R. Kandel establece que cualquier funcionamiento del cerebro podrá explicarse en términos de las vías de señalización moleculares utilizadas por poblaciones de células nerviosas que interactúan entre sí (Kandel E.R., 2006), lo cual posiciona a los esquemas de señalización de la BNN en el camino de estudio obligado de todo neurocientífico.

La transmisión sináptica, en la dirección anterógrada, es el proceso de comunicación por excelencia utilizado por las células nerviosas

(Suárez Araujo C.P. et al., 2005). En estos momentos, se acepta que las relaciones entre las células nerviosas estén establecidas, no sólo mediante la conexión sináptica clásica, sino también mediante la confluencia de un conjunto completo de señales celulares, de procedencia diversa, que afectan de una manera global a la actividad cerebral. Este fenómeno incluye un proceso de difusión en el tejido nervioso que nos lleva a definir un nuevo tipo de señalización celular, la *Transmisión Volumétrica* (VT), para el cual su mecanismo subyacente es la difusión de sustancias neuroactivas, como el *Óxido Nítrico* (NO), entre otras, en el *Espacio Extracelular* (ECS). El cual sirve, no sólo como el microentorno de separación de las células nerviosas, sino también como el canal de información (Syková E., 1997) y (Syková E., 2004).

Desde una perspectiva computacional, el cerebro es un sistema masivamente paralelo cuya actividad es inducida por el acoplamiento funcional de las células nerviosas, la comunicación celular y el aprendizaje. Son estos tres últimos conceptos los que se utilizan como hilo conductor en esta Tesis para estudiar este nuevo tipo de señalización celular, la VT, así como los mecanismos neurales subyacentes en los que se sustenta.

La VT realiza un tipo de comunicación no simple, a corta y larga distancia. Las características de la VT en general, quedan fuera de la ley de la polarización dinámica de Caja, ya que la transferencia de la información no se realiza unidireccionalmente en las sinapsis, sino por el contrario tridimensionalmente en todas las direcciones en el tejido cerebral. De esta misma forma, la VT puede guiar el acoplamiento funcional de las células nerviosas y ser responsable de patrones paralelos de cómputo en el cerebro. A su vez, este tipo de comunicación, en la que las sinapsis parecen no tener un rol de máxima importancia, tal como en la transmisión sináptica clásica, puede ofrecer un mecanismo para la sincronización y acople de la actividad neural así como para el procesado de información de larga distancia, en mecanismos tales como la vigilia en el sueño, la Potenciación a Largo Plazo (LTP), la formación de la memoria y otros cambios plásticos en el Sistema Nervioso Central (CNS) (Syková E., 2004) y (Mariño J., Cudeiro J., 2006). Por otra parte, la VT permite una interacción recíproca entre las neuronas pre y postsinápticas, crucial para la diferenciación y el mantenimiento de la célula

presináptica, así como para la formación y maduración de la sinapsis (Huizhong W., Mu-ming P., 1994).

Entre todas las señales que existen en el Sistema Nervioso y que pueden estar implicadas en la VT, tales como: neuropéptidos, corrientes locales de iones, transmisión paracrina (sistemas de difusión de catecolaminérgicos), inversión del funcionamiento de los portadores de transmisores (liberación de glutamato y GABA desde la atroglía y la dopamina desde las neuronas), liberación de transmisores gaseosos (liberación de NO de las neuronas y las células del endotelio cerebral), etc., centramos nuestra investigación en el NO como una de las moléculas liposolubles, generada por el propio tejido nervioso, y responsable de manera importante de la VT.

El NO es una molécula gaseosa liposoluble, membrana permeable y de alta difusibilidad. A diferencia de otros neurotransmisores, tiene la capacidad de llegar a células implicadas en procesos neuronales diversos, aun cuando éstas no presentan contacto anatómico directo.

El proceso de Generación o Síntesis de NO ocurre dentro de la propia comunicación química en las sinapsis. La combinación del neurotransmisor Glutamato con un subtipo de receptor postsináptico (NMDA), genera la entrada de Calcio (Ca^{2+}) al elemento postsináptico. El aumento del Ca^{2+} intracelular provoca la activación de la Almodulina para generar la enzima Sintasa del Óxido Nítrico (NOS) (Huizhong W., Mu-ming P., 1994), (Schuman E.M., Madison D.V., 1994) y (Bredt D.S., Snyder S.H., 1994). El NO es sintetizado desde esta última siguiendo la ruta de la L-arginina-NO (Moncada S. et al., 1999).

La Generación o Síntesis, del NO es no localizada, a diferencia del neurotransmisor clásico que está restringida a los terminales sinápticos. Y está condicionada simplemente a la existencia de la enzima NOS y al flujo de Ca^{2+}. A diferencia del neurotransmisor clásico, y tal como hemos mencionado antes, el NO atraviesa libremente las membranas celulares, después de ser producido, ante su requerimiento funcional, no existiendo almacenamiento previo de éste en la célula presináptica. La Difusión del NO está gobernada por el gradiente de su propia concentración, y tiene como objetivos aquellas células que estando en su alcance, posean los receptores adecuados. De entre estos últimos, uno de los más conocidos y estudiados es la

enzima Guanilato Ciclasa Soluble (GCs) (von Bohlen und Halbach O., Dermietzel R., 2002) y (Garthwaite J., Boulton C.L., 1995). Otra diferencia que presenta el NO en relación al comportamiento de los neurotransmisores convencionales, está asociada al cese, o eliminación del mismo. De forma general, el cese de las acciones de un neurotransmisor en una sinapsis química, depende de que el neurotransmisor sea eliminado activamente del espacio sináptico mediante procesos de recaptación. En el caso del NO no existen procesos de recaptación. Éste se difunde, y en la medida en que esta difusión tiene lugar, se produce un proceso de Autorregulación y Recombinación con diferentes sustratos (Vincent S.R., 1995). Probablemente el NO generado contribuye también a inhibir la actividad de la NOS por un mecanismo de retroacción negativa, dejando la zona en periodo de refracción durante el cual no se vuelve a producir síntesis de NO.

Las propiedades anteriormente expuestas del NO, así como sus implicaciones en mecanismos importantes de la actividad cerebral, hace necesario estudiar la dinámica de esta molécula desde sus expresiones más elementales: Generación o Síntesis, Difusión, Autorregulación y Recombinación con otras sustancias.

A falta de datos experimentales específicos que determinen la dinámica del NO en su papel de molécula de señalización neuronal por difusión en la VT (Tadeusz Malinski et al., 1993), se han desarrollado diversos modelos (Lancaster J.R., 1994), (Wood J., Garthwaite J., 1994), (Philippides A. et al., 2000) y (Vaughn M.W. et al., 1998) con objetivos similares, el estudio y determinación de la dinámica del NO. Los estudios y desarrollos realizados han estado centrados en emular el comportamiento del NO en base a condiciones muy sujetas a las características del entorno, con una alta dependencia de morfologías específicas de los procesos subyacentes en la dinámica del NO (Síntesis, Difusión, Autorregulación y Recombinación).

El desarrollo de este TOOLBOX aplicado a este ámbito de estudio aborda un importante reto de las neurociencias, como es el mejorar el conocimiento de la dinámica del NO en cerebro y sus implicaciones en mecanismos subyacentes de la actividad celular, en aprendizaje y memoria, así como en sistemas artificiales. Se presenta un estudio computacional autocontenido con el que se contribuye a la obtención de un Marco Matemático – Computacional de trabajo con el NO que

evite ese fuerte anclaje a las características del entorno, para realizar las mínimas suposiciones restrictivas, en base a observaciones disponibles de la dinámica del NO en entornos biológicos. Y obtener las magnitudes y características núcleo que permitan extrapolar y estudiar en otros espacios de trabajo lo que realmente supone la difusión del NO, como mecanismo de señalización subyacente de la VT, así como caracterizar el entorno y los proceso que están ocurriendo en relación a la propia dinámica de la VT

Se ha realizado un estudio de la dinámica del NO mediante la creación de un conjunto de modelos, en el continuo y en el discreto: Modelo Continuo de Morfología de Difusión Cilíndrica (Suárez Araujo C.P. et al., 2001), Modelo basado en Sistemas de Multicompartimentales (Suárez Araujo C.P. et al., 2006) y Modelo basado en Redes de Autómatas (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_a).

Todos los modelos desarrollados son trabajados computacionalmente mediante una serie de paquetes software desarrollados como componente de MATLAB®.

1

Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel

- **Introducción**
- **Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel**

Introducción

El Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel resuelve la ecuación general para difusión en coordenadas cilídricas en base a la siguiente serie infinita de funciones de Bessel, adecuadamente ponderadas:

$$c(r,t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n J_0\left(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r\right) e^{-\left[\frac{\xi_n^2}{r_{\max}^2} + \frac{\gamma}{D}\right] Dt} \qquad \text{A2.1}$$

Donde

$$A_n = \frac{2}{r_{\max}^2 J_1^2(\xi_n)} \int_0^{r_{\max}} f(r) J_0\left(\frac{\xi_n}{r_{\max}} r\right) r\, dr \qquad \text{A2.2}$$

y $J_0(x)$ y $J_1(x)$ son funciones de Bessel de primer tipo y orden cero y uno respectivamente (ver figura 2.3), $f(r)$ se define como la condición inicial $c(r, 0)$, ξ_n las diferentes raíces de la función de Bessel $J_0(x)$, D es la constante de difusión asociada al medio, homogéneo e isotrópico por el cual se produce la difusión y γ es la constante de autorregulación.

Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel

El conjunto de funciones desarrolladas se encuentran asociadas a los diferentes elementos que componen el modelo:

Nombre de la Función	Utilidad
`generate_An`	Cálculo de los coeficientes An del modelo de Bessel
`findBesselZeros`	Calculo de las raíces de la función de Bessel de primer tipo y orden cero
`generate_C`	Calcula la dinámica del NO mediante el Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel
`generate_OMEGA`	Calcula la dinámica del NO en un entorno donde coexisten diversos procesos de difusión de NO
`rand_process_diffusion`	Calcula un número determinado de procesos de dinámicas de NO en un entorno OMEGA parametrizados de forma aleatoria

`generate_An`

Propósito

Cálculo de los coeficientes A_n del modelo de Bessel.

Sintaxis

```
A = generate_An(p_Zn, p_r1, p_r0, p_rho);
```

Argumentos

`p_Zn`	Raíces de la función de Bessel de primer tipo y orden cero. También indica el número de coeficientes An que calculamos.
`p_r1`	Radio máximo de difusión

`p_r0`	Valor r0 de corte de la función f(r).
`p_rho`	Valor de f(r) para valores de f(r) < r0.

Descripción

Cálculo de los coeficientes A_n del modelo de Bessel cuando trabajamos con una función `f(r, p_r0, p_rho)` como proceso de síntesis espontánea. Esta función es utilizada por la función `generate_C` que resuelve el modelo de Bessel.

Ejemplos

```
% Calculamos las p_n raices.
v_Zn = findBesselZeros(p_n);

% Calculamos los coeficientes que ponderan la sumatoria
% cuando trabajamos con con una función f(r, p_r0, p_rho).
v_An = generate_An(v_Zn, p_r1, p_r0, p_rho);
```

Ver también

findBesselZeros, generate_C

findBesselZeros

Propósito

Calculo de las raíces de la función de Bessel de primer tipo y orden cero.

Sintaxis

```
Z = findBesselZeros(p_n);
```

Argumentos

p_n	Número de raíces a calcular

Descripción

Calculo de las raíces de la función de Bessel de primer tipo y orden cero para ser utilizadas posteriormente en el cálculo de los coeficientes A_n.

Ejemplos

```
% Calculamos las p_n raices.
v_Zn = findBesselZeros(5)
v_Zn =

    2.4048    5.5201    8.6537   11.7915   14.9309
```

Ver también

generate_C, generate_An

generate_C

Propósito

Calcula la dinámica del NO mediante el Modelo de Difusión basado en Funciones de Bessel.

Sintaxis

```
C = generate_C(p_r,
               p_t,
               p_n,
               p_r1,
               p_r0,
               p_rho,
               p_D,
               p_Lambda);
```

Argumentos

P_r	Puntos del radio de difusión para los que queremos que se procese el Modelo
P_t	Periodo temporal durante el que queremos que se procese el Modelo
P_n	Número de términos que utilizamos en la sumatoria ponderada cuando calculamos el modelo
P_r1	Radio máximo de difusión
P_r0	Valor r0 de corte de la función f(r)
P_rho	Valor de f(r) para valores de f(r) < r0
P_D	Coeficiente de difusión del medio cilíndrico
P_Lambda	Coeficiente de autorregulación

Descripción

Calcula, mediante el Modelo de Bessel, la dinámica del NO a lo largo del radio p_r, durante el periodo temporal establecido/definido en p_t.

Para el calculo anterior utilizaremos p_n términos en la sumatoria ponderada.

Ejemplos

```
% Generamos el perfil de concentración para r = .5.
v_t = [0:1e-8:1e-4];
v_C  =  generate_C(.5,  v_t,  1000,  1,  .45,  3.1245,
3.3e3, 0).
```

```
% Dibujamos el perfil de C a lo largo del tiempo.
plot(v_t, v_C);
```

Ver también

generate_An, findBesselZeros

generate_OMEGA

Propósito

Calcula la dinámica del NO en un entorno donde coexisten diversos procesos de difusión de NO.

Sintaxis

```
OMEGA = generate_OMEGA(p_DP,
                       p_t_OMEGA,
                       p_XY_OMEGA);
```

Argumentos

`p_DP`	Define los parámetros básicos de los diferentes procesos de difusión. Estos parámetros están definidos en base a la siguiente definición `[array of struct('P_x', [], 'P_y', [], 'r_max', [], 'delta_r', [], 't_init', [], 'duration_t', [], 'delta_t', [], 'F_r_0', [], 'F_rho', [], 'D', [], 'Lambda', [], 'n', [])]`
`p_t_OMEGA`	Define el eje de tiempo del entorno que engloba todo el conjunto de procesos de difusión que coexisten en dicho entorno. Está definido en base a la siguiente definición `[T_init durantion delta_T]`
`p_XY_OMEGA`	Define las dimensiones del entorno donde se produce la dinámica del NO en base a la siguiente definición `[X_min X_max delta_X; Y_min Y_max delta_Y]`

Descripción

Calcula la dinámica de un entorno OMEGA donde coexisten diversos proceso de difusión de NO definidos en `p_DP`. El tiempo del proceso se establece con el parámetro `p_t_OMEGA` y las dimensiones del entorno con `p_XY_OMEGA`.

La concentración para un punto determinado del entorno OMEGA se calcula como la suma de todas las contribuciones de los diefrentes proceso de difusión que se encuentran activos.

Ejemplos

```
% Definimos los parámetros básicos.
p_n = 3;
```

```
p_dim_XY = [0 25 .5; 0 25 .5];
p_total_time = [0 5e-5 1e-5];
p_duration_process = 5e-3;
p_r_max = [2 3 6];
p_rho = 10;
p_n_Bessel_Functions = 100;

%
rand('twister', sum(100*clock));

v_index_r_max = ceil(size(p_r_max, 2).*rand(p_n,1));
v_index_rho = ceil(size(p_rho, 2).*rand(p_n,1));
v_init_t_process = rand(p_n, 1) * (p_total_time(2) -
p_duration_process);

v_DP = [];
for v_i = 1: p_n
    v_DP = [ v_DP struct('P_x',...
              [p_r_max(v_index_r_max(v_i)) +
               ceil((p_dim_XY(1, 2) – 2
               *
p_r_max(v_index_r_max(v_i))).*rand)],...
                           'P_y',...
              [p_r_max(v_index_r_max(v_i)) +
               ceil((p_dim_XY(2, 2) – 2
               *
p_r_max(v_index_r_max(v_i))).*rand)],...
                           'r_max',...
              [p_r_max(v_index_r_max(v_i))] ,...
               'delta_r', [.1],...
                           't_init',...
              [v_init_t_process(v_i)] ,...
                           'duration_t',...
              [p_duration_process] ,...
                           'delta_t', [1e-5],...
                           'F_r_0',...
              [p_r_max(v_index_r_max(v_i)) * .2] ,...
                           'F_rho',...
              [p_rho(v_index_rho(v_i))],...
                           'D', [3.3e3],...
                           'Lambda', [0],...
                           'n',
[p_n_Bessel_Functions])...
           ];
end

[OMEGA, DNBL] = generate_OMEGA_pc( v_DP, ...
                                   p_total_time, ...
                                   p_dim_XY);
```

Ver también

generate_C, rand_process_diffusion

rand_process_diffusion

Propósito

Calcula un número determinado de procesos de dinámicas de NO en un entorno OMEGA parametrizados de forma aleatoria.

Sintaxis

```
rand_process_diffusion(p_n,
                       p_dim_XY,
                       p_total_time,
                       p_duration_process,
                       p_r_max,
                       p_rho,
                       p_n_Bessel_Functions);
```

Argumentos

p_n	Número de dinámicas que deben coexistir en el entorno
p_dim_XY	Posición de las dinámicas de NO en el entorno
p_total_time	Tiempo total de cada dinámica
p_duration_process	Duración del proceso total
p_r_max	Radios máximos para los procesos de difusión
p_rho	Fuerza de la fuente utilizada
p_n_Bessel_Functions	Número de términos utilizados en la sumatoria que define la concentración en el modelo

Descripción

Calcula un número determinado de procesos de dinámicas de NO en un entorno OMEGA parametrizados de forma aleatoria.

Ejemplos

```
% Calculamos 3 proceso de difusión aleatorios
% en un entorno OMEGA definido.
rand_process_diffusion(3, [0 25 .5; 0 25 .5], [0 5e-5
1e-5], 5e-3, [2 3 6], [10], 100);
```

Ver también

generate_C, generate_OMEGA

2

Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales

- **Introducción**
- **Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartimentales**

Introducción

De manera ilustrativa, consideremos un conjunto de elementos de volumen o compartimentos, en un entorno monodimensional, tal como se pueden ver en la figura A2.1, a los cuales se encuentran asociadas las concentraciones individuales C_i de NO. En cualquiera de estos compartimentos *i* puede ocurrir cualquiera de los procesos que ya hemos identificado en la dinámica del NO (síntesis o generación, difusión, autorregulación y recombinación). El cómo el proceso de síntesis o generación tiene implicación en la dinámica del NO, queda definido en la función F_i, la cual nos define la cantidad de NO que se crea en dicho proceso de síntesis. Por tanto, tendremos que cuando $F_i > 0$, existe proceso de síntesis de NO en el compartimento *i* y se está generando NO nuevo. El perfil en función del tiempo de F_i nos define la forma que tiene dicho proceso de síntesis o generación de NO. Por otro lado, cuando $F_i = 0$ tenemos que en dicho compartimento no existe proceso de síntesis.

El proceso de difusión se basa en los fenómenos de transporte, y estos últimos nos establecen que la sustancia se debe mover de los compartimentos de más concentración a los de menos concentración. Esto nos lleva a considerar que la rapidez del flujo del NO entre dos compartimentos es proporcional a la diferencia de concentraciones de NO entre los dos compartimentos. Por último la variación de la concentración de NO en un compartimento está influenciada por la autorregulación de la sustancia.

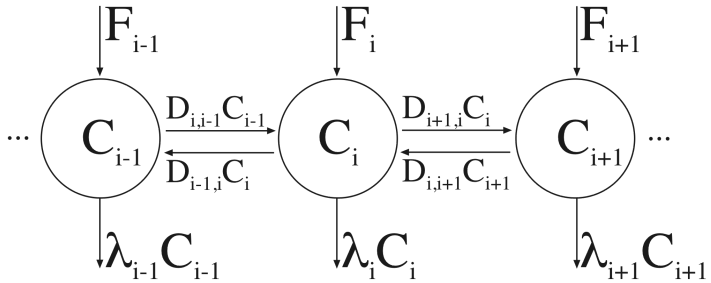


Figura A2.1.- Entorno monodimensional formado por un conjunto de compartimentos.

Desde un punto de vista matemático/formal lo anterior lo podemos expresar de la siguiente forma (expresión A2.3), la cual se corresponde con la ecuación de balanceo de masas de nuestro Modelo de Compartimentos.

$$\frac{dC_i}{dt} = D_{i,i-1}(C_{i-1} - C_i) + D_{i,i+1}(C_{i+1} - C_i) - \lambda_i C_i + F_i \qquad \text{A2.3}$$

Donde Di,i-1 y Di,i+1 son los coeficientes de difusión entre los compartimentos i y i-1 y entre i y i+1 respectivamente. λ_i es el coeficiente de autorregulación de NO, considerando que dicha autorregulación es proporcional a la concentración.

El comportamiento global del sistema, y por tanto, el modelo de difusión de NO en un entorno monodimensional compuesto por un conjunto de compartimentos dispuestos en forma lineal, estará dado por un sistema de N ecuaciones interrelacionadas entre si, donde deben considerarse las condiciones de contornos. De las cuales tenemos las dos siguientes posibilidades:

1. Condiciones de contornos no cíclicos. La variación de la concentración en los compartimentos límites ($i = 1$ y $i = N$) sólo dependen de las dinámicas de NO que se producen en ellos y en los compartimentos adyacentes según la la disposición lineal de compartimentos (compartimento $i = 2$ y compartimento $i = N\text{-}1$).
2. Condiciones de contornos cíclicos. En este caso, los compartimentos ubicados en los límites ($i = 1$ y $i = N$) se encuentran conectados entre si, siendo los compartimentos vecinos del compartimento $i = 1$ los compartimentos $i = 2$ y $i = N$, y del compartimento $i = N$ los campartimentos $i = N\text{-}1$ y $i = 1$.

De esta forma, el modelo es definido por un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden.

$$\frac{d\mathbf{C}}{dt} = \mathbf{HC} + \mathbf{F}. \qquad \text{A2.4}$$

Donde $C = (C_1, C_2, ..., C_N)T$, $F = (F_1, F_2, ..., F_N)T$, y para el caso de las condiciones de contorno cíclicos tenemos la siguiente expresión para H (matriz tridiagonal).

$$\mathbf{H} = \begin{pmatrix} -(D_{1,N} + D_{1,2} + \lambda_1) & D_{1,2} & \cdots \\ D_{2,1} & -(D_{2,1} + D_{2,3} + \lambda_2) & \cdots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix} \qquad \text{A2.5}$$

La cual en entornos con características totalmente isotrópicas y homogéneas $D_{i,j} = D_{j,i}$, $\forall i,j$ y $\lambda i = \lambda j$, $\forall i,j$, admite solución directa.

Modelo de Difusión basado en Sistemas Multicompartamentales

El conjunto de funciones desarrolladas se encuentran asociadas a los diferentes elementos que componen el modelo:

Nombre de la Función	Utilidad
`init_H`	Calcula el valor de la matriz H en el modelo
`init_V`	Define la relación de vecindades de los compartimentos del entorno
`CompartamentalModel`	Calcula la dinámica del NO en un entorno/medio formado por un conjunto de compartimentos
`calculate_Psi`	Calcula las funciones ψ's que permiten calcular la Influencia Media de los compartimentos
`calculate_IM`	Calcula la Influencia Media entre compartimentos.
`calculate_NOD`	Calcula la Direccionabilidad del NO.
`calculate_OM_LevelOfNO`	Calcula la Orientación Media del NO por Nivel de NO
`calculate_OM_NODirectionabylity`	Calcual a Oientación Media del NO por Direccionabilidad de NO
`calculate_CR`	Calcula la Capacidad de Representación de cada compartimento
`calculate_VD`	Calcula las Vecindades formadas, ya sea por Nivel de NO o por Direccionabilidad
`calculate_CR_VD`	Calcula la Capacidad de Representación de las Vecindades
`calulate_CVD`	Calcula el Centro de Difusión de las Vecindades
`calculate_AVD`	Calcula el Alcance de las Vecindades

init_H

Propósito

Calcula el valor de la matriz H en el modelo.

Sintaxis

```
V = init_H(p_num_c,
           p_V,
           p_D,
           p_Lambda)
```

Argumentos

`p_num_c`	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, `array(p_num_d)`
`p_V`	Matriz `array(num_compartimentos, num_compartimentos)` donde `V(i, j) = 1` si, y sólo si, el compartimento C_i se encuentra conectado con el compartimento C_j
`p_D`	Matriz `array(num_compartimentos, num_compartimentos)` con las constantes de difusión para cada una de las conexiones que puede existir en el entorno
`p_Lambda`	Vector `array(num_compartimentos)` con las constantes de autorregulación asociadas con los compartimentos

Descripción

La función `init_H` calcula la matriz `H = array(num_compartimentos, num_compartimentos)` donde `H(i, j)` estará calculado en base a la conectividad entre compartimentos definida en el modelo y los valores de las constantes de difusión y autorregulación.

Ejemplos

```
% Calculamos la matriz H del modelo.
v_D = 3.3e3 * ones(prod(v_num_c), prod(v_num_c));
v_Lambda = 1e4 * ones(1, prod(v_num_c));
H = init_H([21], V, v_D, v_Lambda);
```

Ver también

Init_V, CompartamentalModel

init_V

Propósito

Define la relación de vecindades de los compartimentos del entorno. Inicializa las vecindades entre los compartimentos

Sintaxis

```
V = init_V(p_num_d,
           p_num_c,
           p_lattice_type,
           p_neighborhood_type)
```

Argumentos

`p_num_d`	Especifica el número de dimensiones de la lattice
`p_num_c`	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, `array(p_num_d)`
`p_lattice_type`	Tipo de lattice: 0, para no cíclica; 1, para cíclica. Se define por cada dimensión de la lattice, `array(p_num_d)`

`p_neighborhood_type`	Matriz `array(p_num_d, 3)` para parametrizar el tipo de vecindad que se desea pr dimensión:
	
	`p_neighborhood_type(num_d, 1)`
	
	Tipo de vecindad:
	
	• 0, nula(.)
	• 1, lineal (-) monodimensional;
	• 2, lineal (+) bidimensional y multidimensional
	• 3, oblicua (=x=) bidimensional
	• 4, oblicua (=x=) multidimensional
	• 5, completa (o) bidimensional
	• 6, completa (o) multidimensional
	• 7, aleatoria
	
	`p_neighborhood_type(num_d, 2)`
	
	Alcance en el hiperplano perpendicular a la dimensión del tipo de vecindad, sin sentido cuando es una vecindad de tipo

nula.

`p_neighborhood_type(num_d, 3)`

Sólo para vecindades aleatorias, indica el número de compartimentos.

Descripción

La función `init_V` calcula la matriz `V = array(num_compartimentos, num_compartimentos)` donde `V(i, j) = 1` si, y sólo si, el compartimento C_i se encuentra conectado con el compartimento C_j, lo cual significa que en base a la dinámica del NO, puede existir transporte de sustancia del compartimento C_i al compartimento C_j.

La configuración final de `V` estará definida por los valores específicos que se establezcan en los parámetros de entrada a dicha función.

Ejemplos

```
% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(1, [21], 0, [1 1 NaN]);
```

Ver también

init_H, CompartamentalModel

CompartamentalModel

Propósito

Calcula la dinámica del NO en un entorno/medio formado por un conjunto de compartimentos.

Sintaxis

```
[t, C] = CompartamentalModel(p_t,
                             p_H,
                             p_F,
                             p_C_0)
```

Argumentos

`p_t`	Vector `array(1, m)` que especifica el tiempo del proceso
`P_H`	Matriz `array(num_compartimentos, num_compartimentos)` con la matriz fundamental del modelo
`P_F`	Matriz `array(m, num_compartimentos)` con las funciones de los procesos de generación para todos los compartimentos a lo largo de todo el tiempo.
`P_C_0`	Vector `array(num_compartimentos, 1)` con el valor inicial de la concentración en todos los compartimentos

Descripción

Calcula la dinámica de difusión para todos los compartimentos que conforman el entorno, para un intervalo de tiempo establecido, y una condiciones iniciales y de contorno determinadas.

Ejemplos

```
% Definimos los parámetros del Modelo
v_num_XYZ = [4 4 4];

v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];
%
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
```

```
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);


v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);


% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);
```

Ver también

init_H, init_V

calculate_Psi

Propósito

Calcula la funciones ψ's utilizadas en la Influencia Media entre compartimentos.

Sintaxis

```
v_Psi = calculate_Psi(p_num_XYZ,
                      p_lattice_type,
                      p_P,
                      p_V)
```

Argumentos

`p_num_XYZ`	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, `array(p_num_d)`
`p_lattice_type`	Tipo de lattice: 0, para no cíclica; 1, para cíclica. Se define por cada dimensión de la lattice, `array(p_num_d)`
`p_P`	Dinámicas del NO en los compartimentos que conforman el entorno
`p_V`	Matriz `array(num_compartimentos, num_compartimentos)` donde `V(i, j) = 1` si, y sólo si, el compartimento C_i se encuentra conectado con el compartimento C_j

Descripción

La función `calculate_Psi` calcula la funciones ψ's utilizadas en la Influencia Media entre compartimentos.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
```

```
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);
```

Ver también

calculate_IM, , calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_IM

Propósito

Calcula la Influencia Media entre los compartimentos

Sintaxis

```
[IM, T] = calculate_IM(p_Psi,
                       p_max_Q);
```

Argumentos

p_Psi	Valor de las funciones ψ's calculadas sobre la dinámicas del NO
p_max_Q	Criterio para el establecimiento de la Influencia Media

Descripción

Calcula la Influencia Media entre los Compartimentos en base al valor que tienen las funciones ψ's.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
```

```
        1e3 * [v_t < .5]'...
        zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_NOD

Propósito

Calcula la Direccionabilidad del NO en el entorno en base al criterio especificado.

Sintaxis

```
[NOD] = CompartamentalModel(p_num_XYZ,
                            p_lattice_type,
                            p_rt,
                            p_RC)
```

Argumentos

`p_num_XYZ`	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, `array(p_num_d)`
`p_lattice_type`	Tipo de lattice: 0, para no cíclica; 1, para cíclica. Se define por cada dimensión de la lattice, `array(p_num_d)`
`P_rt`	Tiempo del proceso general
`p_RC`	Dinámicas del NO en el entorno

Descripción

Calcula la Direccionabilidad del NO en el entorno en base al criterio especificado.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));
```

```
% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_OM_LevelOfNO

Propósito

Calcula la Orientación Media de cada compartimento en base al criterio de Nivel de NO.

Sintaxis

```
[OM] = calculate_OM_LevelOfNO(p_num_XYZ,
                              p_lattice_type,
                              p_RC);
```

Argumentos

`p_num_XYZ`	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, `array(p_num_d)`
`p_lattice_type`	Tipo de lattice: 0, para no cíclica; 1, para cíclica. Se define por cada dimensión de la lattice, `array(p_num_d)`
`p_RC`	Dinámicas del NO en el entorno

Descripción

Calcula la Orientación Media de cada compartimento en base al criterio de Nivel de NO.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
```

```
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);

[v_OM] = calculate_OM_LevelOfNO(p_num_XYZ, p_lattice_type,
p_RC);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_OM_DirectionabilityOfNO

Propósito

Calcula la Orientación Media de cada compartimento en base al criterio de Direccionabilidad

Sintaxis

```
[OM] = calculate_OM_DirectionabilityOfNO(p_num_XYZ,
                                         p_lattice_type,
                                         p_RC);
```

Argumentos

`p_num_XYZ`	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, `array(p_num_d)`
`p_lattice_type`	Tipo de lattice: 0, para no cíclica; 1, para cíclica. Se define por cada dimensión de la lattice, `array(p_num_d)`
`p_RC`	Capacidad de Representación de los compartimentos

Descripción

Calcula la Orientación Media de cada compartimento en base al criterio de Direccionabilidad

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));
```

```
% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);

[v_OM] = calculate_OM_DirectionabilityOfNO(p_num_XYZ,
p_lattice_type, p_RC);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_CR

Propósito

Calcula las Capacidades de Representación de cada Compartimento

Sintaxis

```
[v_CR, v_CR_module] = calculate_CR(p_NOD)
```

Argumentos

p_NOD	Direccionabilidades de los compartimentos

Descripción

Calcula las Capacidades de Representación de todos los compartimentos del entorno.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
```

```
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Representational Capacity ...');
[v_CR, v_CR_module] = calculate_CR(v_NOD);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_VD

Propósito

Calcula las diferentes Vecindades que se forman.

Sintaxis

```
v_VD = calculate_VD(p_IM,
                    p_threshold);
```

Argumentos

`p_IM`	Matriz `array(num_compartimentos, num_compartimentos)` con la Influencia Media entre cada compartimento.
`p_threshold`	Valor umbral para el cálculo de las Vecindades

Descripción

Calcula las Vecindades que se forman en base al valor que tenga `p_threshold` y las Influencias Medias entre compartimentos.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
```

```
        1e3 * [v_t < .5]'...
        zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);

display('Calculating VD ...');
[v_VD] = calculate_VD(v_IM, max(max(v_Psi))/v_q);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_CR_VD

Propósito

Calcula la Capacidad de Representación de las Vecindades.

Sintaxis

```
V_CR_CV = calculate_CR_VD(p_VD,
                          p_CR);
```

Argumentos

p_VD	Diferentes Vecindades que se han formado por la dinámica del NO
p_CR	Vector array(num_compartimentos) con la Capacidad de Representación de cada Compartimento.

Descripción

Calcula la Capacidad de Representación de las Vecindades que se han formado en el entorno por las dinámicas del NO.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
```

```
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);

display('Calculating VD ...');
[v_VD] = calculate_VD(v_IM, max(max(v_Psi))/v_q);

display('Calculating VD''s CR ...');
v_CR_VD = calculate_CR_VD(v_VD, v_CR_module);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_CVD

Propósito

Calcula el Centro de Difusión de las Vecindades.

Sintaxis

```
V_CVD = calculate_CVD(p_num_XYZ,
                      P_VD,
                      P_IM);
```

Argumentos

p_num_XYZ	V Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, array(p_num_d)
p_VD	Vecindades que la dinámica del NO ha creado en el entorno
p_IM	Matriz array(num_compartimentos, num_compartimentos) con Influencia Media entre los compartimentos

Descripción

Calcula el Centro de Difusión asociado a cada una de las Vecindades que se han creado en el entorno.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);
```

```
%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);

display('Calculating VD ...');
[v_VD] = calculate_VD(v_IM, max(max(v_Psi))/v_q);

display('Calculating CVD ...');
[v_CVD] = calculate_CVD(v_num_XYZ, v_VD, v_IM);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

calculate_AVD

Propósito

Calcula el Alcance de las Vecindades.

Sintaxis

```
V_AVD = calculate_AVD(p_num_XYZ,
                      p_VD)
```

Argumentos

p_num_XYZ	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, array(p_num_d)
P_VD	Vecindades que se han creado en base a la dinámica del NO

Descripción

Calcula el Alcance de las Vecindades que se han podido crear en base a la dinámica del NO en el conjunto de compartimentos.

Ejemplos

```
%
v_q = 10;
v_num_XYZ = [51 51 5];
v_lattice_type = [1 1 1];
v_neighborhood_type = [2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN; ...
                       2 1 NaN ...
                      ];

% Definimos un entorno lineal de 21 compartimentos.
V = init_V(3, v_num_XYZ, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

%
v_D = 3.3e3 * V;
v_Lambda = 0 * ones(1, prod(v_num_XYZ));

% Calculamos la matriz H del modelo.
H = init_H(v_num_XYZ, V, v_D, v_Lambda);

%
v_t = [0:1e-3:1];
v_F = [zeros(size(v_t, 2), d2n([26 26 2], v_num_XYZ))...
       1e3 * [v_t < .5]'...
```

```
       zeros(size(v_t, 2), d2n([51 51 5], v_num_XYZ) -
d2n([26 26 3], v_num_XYZ))];
v_C_0 = zeros(prod(v_num_XYZ), 1);

% Calculamos la din·mica del NO.
[T, C] = CompartamentalModel(v_t, H, v_F, v_C_0);

%
display('Calculating OM-DNO & state probabilities ...');
[v_NOD] = calculate_NOD(v_num_XYZ, v_lattice_type, T, C);

display('Calculating Psi ...');
v_Psi = calculate_Psi(v_num_XYZ, v_lattice_type, v_NOD,
V);

display('Calculating IM-DNO & trajectories ...');
[v_IM, T] = calculate_IM(v_Psi, max(max(v_Psi))/v_q);

display('Calculating VD ...');
[v_VD] = calculate_VD(v_IM, max(max(v_Psi))/v_q);

display('Calculating CVD ...');
[v_CVD] = calculate_CVD(v_num_XYZ, v_VD, v_IM);

display('Calculating AVD ...');
[v_AVD] = calculate_AVD(v_num_XYZ, v_VD);
```

Ver también

calculate_Psi, calculate_IM, calculate_NOD, calculate_OM_LevelOfNO, calculate_OM_NODirectionality, calculate_CR, calculate_VD, calculate_CR_VD, calculate_CVD, calculate_AVD

3

Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas

- **Introducción**
- **Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas**

Introducción

En este apartado desarrollamos un primer modelo donde modificamos el modelo basado en *Sistemas Multicompartimentales* para sustituir la ecuación diferencial que describe el comportamiento de la variación de la concentración en dicho compartimento, por una máquina de estados finitos que nos describe la dinámica del compartimento en el espacio de estados finitos.

Identificamos los siguientes estados en los que puede encontrarse el autómata:

- **Estado de no actividad, (n).** Un compartimento se encuentra en el estado de no actividad cuando la concentración de NO, o variación de ésta, es despreciable.

- **Estado de recepción, (r).** Un compartimento en el estado de recepción, se encuentra recibiendo NO. Este NO es generado, o transmitido, por alguno de los compartimentos creadores de las vecindades a las que él pertenece. Podemos identificar esta situación como uno de los aspectos diferencias con los anteriores modelos propuestos de la dinámica del NO, ya que en dichos modelos este concepto no se encuentra recogido.

- **Estado de transmisión, (t).** Dos situaciones diferentes pueden provocar que un compartimento se encuentre en el estado de transmisión.

  La primera de estas situaciones ocurre cuando en un compartimento arbitrario se produce la generación de NO (lo cual en nuestro autómata implicaría que este compartimento entra en el estado de generación de NO), y encontrándose aún en este estado, comienza a recibir NO, procedente de procesos de generación de NO, producido en los compartimentos que lo tienen a él como parte de su vecindad.

  La segunda de las situaciones planteadas se corresponde con la secuencia contraría. Un compartimento puede estar

recibiendo NO, y comenzar en él un proceso de generación de NO, que lo lleva al estado de transmisión.

- **Estado de generación de NO, (g).** Un compartimento se encuentra en este estado cuando en él tiene lugar un proceso de generación de NO. Mediante este proceso de generación de NO, el compartimento influye en aquellos compartimentos que pertenecen a su vecindad.

- **Estado de autorregulación, (a).** El estado de autorregulación es siguiente en secuencia al estado de generación de NO. Durante este estado no existe dinámica alguna relacionada con el NO. Es importante tener en cuenta que tanto en el estado de autorregulación como en el estado de recepción desaparece NO, pero mientras que en la autorregulación el NO no lo dotamos de capacidad para transmitir información en la recepción sí que lo hacemos.

Un segundo modelo también realizado mediante las Redes de Autómatas en ANDINO. El cual es una extensión en el uso de las ANs para el estudio de la dinámica del NO (Suárez Araujo C.P. et al., 2011_a), centrándonos de forma específica en la dinámica de difusión y autorregulación (ver figura 2.87), con el objetivo de poder observar su dinámica de movimiento desde la micro-perspectiva que supone conocer los movimientos de todas y cada una de las moléculas de NO y estudiar cómo el establecimiento de reglas locales de difusión producen fenómenos globales de difusión en los cuales se producen formaciones, o estructuras, de moléculas de NO, que siguen una dinámica de movimiento determinada.

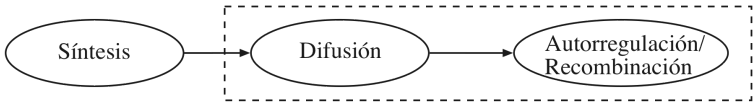


Figura A2.2.- Esquema de la dinámica simplificada del NO que modelamos con ANDINO.

ANDINO es un modelo discreto de difusión del NO que permite modelar el comportamiento de la dinámica del NO desde un punto de vista microscópico, a nivel molecular. Consiste en una AN bidimensional no cíclica y de estructura dinámica, donde cada autómata representa una molécula de NO, su estructura de conectividad es hexagonal (ver figura A2.3) donde las vecindades tienen como máximo tres vecinos.

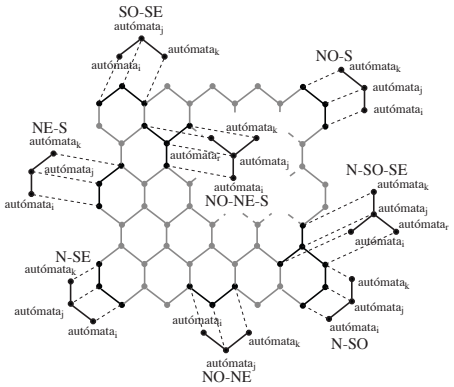


Figura A2.3.- Diferentes tipos de autómatas en base a la vecindad que tenga asociada.

El número de vecinos de cada autómata está asociado a la posición del autómata en la AN, (ver figura A2.3). Las distintas vecindades se forman considerando no solo el número de autómatas que la constituyen, sino también la situación de cada uno de sus elementos dentro de la estructura de la AN. Cada autómata de la AN está caracterizado y definido por su vecindad, (ver figura A2.3).

Establecemos los siguientes estados por los que pueden pasar las moléculas de NO en su proceso de difusión entornos biológicos y artificiales:

- *Difusión.* Las moléculas de NO que se encuentren en este estado se desplazarán por el entorno, influenciadas solamente por los movimientos de las moléculas cercanas (moléculas vecinas). Para recoger la dinámica de la difusión de forma completa, definimos sub-estados asociados a la dirección del desplazamiento de las moléculas. Siguiendo la nomenclatura de la orientación geográfica tenemos un alto grado de movilidad en nuestro entorno bidimensional, dividimos este estado en 6 subestados de difusión, en los que puede, entonces, encontrarse cada autómata de nuestra AN:,en base a las posibles trayectorias que puede estar siguiendo las moléculas. Estos subestados los asociamos con las siguientes direcciones, N ≡ Difundiendo al Norte, NE ≡ Difundiendo al Noreste, SE ≡ Difundiendo al Sureste, S ≡ Difundiendo al Sur, SO ≡ Difundiendo al Suroeste, NO ≡ Difundiendo al Noroeste (ver figura A2.4).

- *Autorregulación y Recombinación.* Ambos son procesos químicos que realiza el NO y mediante los cuales controlan aspectos tales como, alcance del NO, tiempo de efecto del mismo en el entorno por el que difunde, hasta su desaparición. Centramos el estudio en el proceso de *Autorregulación* y modelamos las dos posibles causas que llevan a las moléculas del NO al estado de autorregulación: A1 ≡ agotamiento de su tiempo de vida medio y A2 ≡ saturación de los niveles de NO. Constituyendo ambas situaciones otros dos estados en los que también podrán encontrarse los autómatas de la AN diseñada.

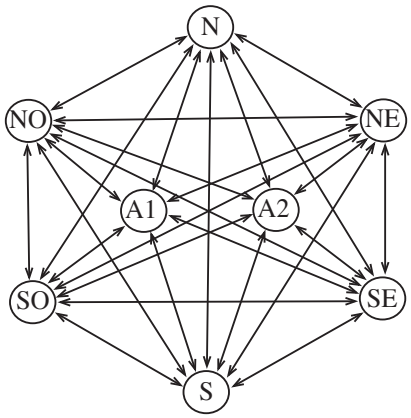


Figura A2.4.- Estados posibles del autómata.

En base a lo anterior, podemos esquematizar (figura A2.4) el conjunto de estados de la AN que modela la dinámica del NO.

Modelo de Difusión basado en Redes de Autómatas

El conjunto de funciones desarrolladas se encuentran asociadas a los diferentes elementos que componen el modelo:

Nombre de la Función	Utilidad
`*_local_transition`	Donde el * asterisco se conrresponde con cada uno de los posibles estados en los que se puede encontrar el autómata, se encarga de la Función de Transición en función del estado en el que se ecuentra el autómata.
`global_transition`	Provoca la transición global de todos los autómatas
`automatanetworkmodel`	Calcula la dinámica del NO para el modelo de Redes de Autómatas
`ANDINO`	Calcula la dinámica del NO para el modelo ANDINO

`*_local_transition`

Propósito

Función de Transición de ámbito local.

Sintaxis

```
new_state = *_local_transition(p_V, p_previous_state,…);
```

Argumentos

`p_V`	Matriz `array(num_compartimentos, num_compartimentos)` donde `V(i, j) = 1` si, y sólo si, el compartimento C_i se encuentra conectado con el compartimento C_j
`p_previous_state`	Estados previos en los que se encuentran todos los compartimentos.

Descripción

Función de Transición de ámbito local

Ejemplos

```
% Utilizada por global_transition.
…
switch p_previous_state(p_i)
       case 1 % Estado de no actividad 'n'.
            state = n_local_transition(p_V,
p_previous_state, p_g_threshold, p_a_threshold,
p_PDF_type, p_g_a_limit_threshold);
       case 2 % Estado de generaci'on 'g'.
            state = g_local_transition(p_V,
p_previous_state, p_g_threshold, p_a_threshold,
p_PDF_type, p_g_a_limit_threshold);
       case 3 % Estado de transmisi'on 't'.
            state = t_local_transition(p_V,
p_previous_state, p_g_threshold, p_a_threshold,
p_PDF_type, p_g_a_limit_threshold);
       case 4 % Estado de recepci'on 'r'.
            state = r_local_transition(p_V,
p_previous_state, p_g_threshold, p_a_threshold,
p_PDF_type, p_g_a_limit_threshold);
       case 5 % Estado de autoregulaci'on 'a'.
            state = a_local_transition(p_V,
p_previous_state, p_g_threshold, p_a_threshold,
p_PDF_type, p_g_a_limit_threshold);
       otherwise %
            state = 0;
end
…
```

Ver también

global_transition, AutomataNetworkModel

global_transition

Propósito

Función de Transición Global

Sintaxis

```
v_S = global_transition(p_num_total_s, p_V,
p_current_state, p_g_threshold, p_a_threshold);
```

Argumentos

p_num_total_s	Número total de iteraciones/generaciones que darán los autómatas
p_V	Matriz array(num_compartimentos, num_compartimentos) donde V(i, j) = 1 si, y sólo si, el compartimento C_i se encuentra conectado con el compartimento C_j
p_current_state	Estados actuales de los autómatas
p_g_threshold	Úmbral que controla el paso de los autómatas al estado de generación
p_a_threshold	Úmbral que controla el paso de los autómatas al estado de autorregulación

Descripción

Función de Transición global para todos los autómatas.

Ejemplos

```
% Utilizada por la función AutomataNetworkModel.
…
for v_i = 1:p_num_g
    v_S = global_transition(v_num_total_s, v_V, S(v_i, :),
p_g_threshold, p_a_threshold);
    S = [S ; v_S];
end
…
```

Ver también

*_local_transition, AutomataNetworkModel

automatanetworkmodel, ANDINO

Propósito

Calcula la dinámica del NO en la Red de Autómatas.

Sintaxis

```
[t, C] = AutomataNetworkModel(p_num_d,
                              p_num_s,
                              p_lattice_type,
                              p_neighborhood_type,
                              p_num_g,
                              p_init_state,
                              p_g_threshold,
                              p_a_threshold);
```

Argumentos

`p_num_d`	Especifica el número de dimensiones de la lattice
`p_num_s`	Especifica, por cada dimensión, el número de compartimentos que componen la lattice, `array(p_num_d)`
`p_lattice_type`	Tipo de lattice: 0, para no cíclica; 1, para cíclica. Se define por cada dimensión de la lattice, `array(p_num_d)`
`p_neighborhood_type`	Matriz `array(p_num_d, 3)` para parametrizar el tipo de vecindad que se desea pr dimensión:

`p_neighborhood_type(num_d, 1)`

Tipo de vecindad:

- 0, nula(.)
- 1, lineal (-) monodimensional;
- 2, lineal (+) bidimensional y multidimensional
- 3, oblicua (=x=) bidimensional
- 4, oblicua (=x=) multidimensional
- 5, completa (o) bidimensional
- 6, completa (o) multidimensional
- 7, aleatoria

`p_neighborhood_type(num_d, 2)`

Alcance en el hiperplano perpendicular a

	la dimensión del tipo de vecindad, sin sentido cuando es una vecindad de tipo nula. `p_neighborhood_type(num_d, 3)` Sólo para vecindades aleatorias, indica el número de compartimentos.
`p_num_g`	Número de Generaciones que deben avanzar los autómatas.
`p_init_state`	Estados iniciales de los Autómatas
`p_g_threshold`	Úmbral que controla el paso de los autómatas al estado de generación
`p_a_threshold`	Úmbral que controla el paso de los autómatas al estado de autorregulación

Descripción

Calcula la dinámica del NO en la Red de Autómatas

Ejemplos

```
v_num_d = 1;
v_num_s = [10];

v_lattice_type = [0];
v_neighborhood_type = [1 1 0];
v_num_g = 10;
v_init_state = ones(1, prod(v_num_s));
v_g_threshold = .05;
v_a_threshold = .05;
v_V = init_V(v_num_d, v_num_s, v_lattice_type,
v_neighborhood_type);

% Calculamos la evolución de los autÛmatas para todas las
generaciones.
v_AN = automatanetworkmodel(v_num_d, v_num_s, v_V,
v_num_g, v_init_state, v_g_threshold, v_a_threshold);
```

Ver también

global_transition, *_local_transition

4

Sistemas Hebbianos y SDM

- **Introducción**
- **Sistemas Hebbianos y Memoria Distrbuida Escasa**

Introducción

En este apartado nos centraremos en la identificación de las variables de estudio y en el establecimiento de las ecuaciones matemático-formales que describen las dinámicas a estudiar. Utilizamos una simplificación de sustrato neuronal en estudio como la esquematizada en la figura A2.5.

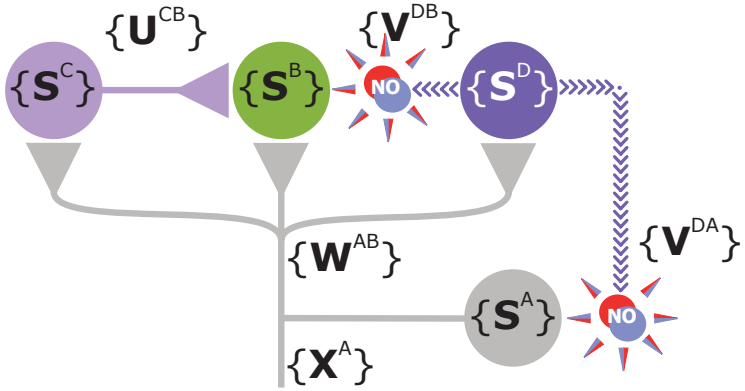


Figura A2.5.- Modelo del sustrato neuronal utilizado en el estudio de los HS.

Nuestro modelo se plantea bajo la hipótesis de utilización de dos conjuntos de neuronas. El conjunto de neuronas sensoriales, cuyos estados de activación son denotados por $\{S_A\}$ y que reciben las entradas $\{X_A\}$, y el conjunto de interneuronas, cuyos estados de activación son denotados por $\{S_B, S_C, S_D\}$ y que reciben las entradas de las neuronas sensoriales. Estas últimas las identificamos de forma independiente en función a la dinámica específica en la que se encuentren participando, de forma que $\{S_B\}$ son las interneuronas que proyectan sus salidas hacia neuronas motoras (no consideradas estas últimas en nuestro Esquema Artificial de estudio), $\{S_C\}$ interneuronas que proyectan sus salidas hacía el mismo conjunto de interneuronas $\{S_B\}$, propiciando por tanto una interacción lateral en dicho conjunto, y $\{S_D\}$ correspondientes a interneuronas que proyectan sus salidas hacia las neuronas motoras pero en las cuales se generan procesos de difusión de NO a través de los cuales pueden influir, mediante VT, en el propio conjunto de interneuronas así como en el conjunto de neuronas sensoriales.

Los diferentes grupos de neuronas identificados están relacionas entre si por medio de los siguientes conjuntos de pesos: $\{W_{AB}\}$ para

relacionar el conjunto de neuronas sensoriales con el conjunto de interneuronas de tal forma que las entradas de estas últimas son resultado del producto de estos pesos por los estados de activación de las neuronas sensoriales, $\{U_{CB}\}$ para relacionar la interacción lateral que se puede producir en el propio conjunto de interneuronas de tal forma que estas propias interneuronas, además de las entradas que reciben de las neuronas sensoriales, reciben entradas resultado de la multiplicación de sus propios estados de activación por estos pesos, $\{V_{DB}\}$ y $\{V_{DA}\}$ que recogen la dinámica de la difusión del NO y en base a cuyos valores pueden influir en el estado de activación de las propias interneuronas y de las neuronas sensoriales.

Sistemas Hebbianos y SDM

El conjunto de funciones desarrolladas se encuentran asociadas a los diferentes estudios que hemos realizado:

Nombre de la Función	Utilidad
generate_DATA_NO	Genera los datos básicos de la dinámica del NO en el entorno donde se encuentra el Sistema Hebbiano
HS	Calcula la evolución de todas las variables del Sistema Hebbiano definido
HS_with_NO	Calcula la evolución de todas las variables del Sistema Hebbiano definido cuando esta presente señalización por NO
generate_Q	Calcula la Matriz Q utilizada en la memoria SDM para la indexación de la información
generate_QNO	Calcula la Matriz Q mediante la señalización de NO utilizada en la memoria SDMNO para la indexación de la información
create_SDM	Crea una memoria SDM clásica
create_SDMNO	Crea una memoria SDM con dinámica de NO
recall_SDM	Recupera patrones de la memoria SDM

generate_DATA_NO

Propósito

Genera los datos básicos de la dinámica del NO en el entorno donde se encuentra el Sistema Hebbiano.

Sintaxis

```
[T, C, Fb, Fa] = generate_DATA_NO(p_Input_Signals,
p_Num_Interneuronas, p_Num_Sensoriales, p_Out_Directory);
```

Argumentos

p_Input_Signals	Señales de entrada al Sistema Hebbiano y de las que es también

	dependiente la dinámica del NO
p_Num_Interneuronas	Número de unidades interneuornas
p_Num_Sensoriales	Número de unidades sensoriales
p_Out_Directory	Directorio donde se almacenan los datos, y figuras, que genera la función

Descripción

Genera los datos básicos de la dinámica del NO en el entorno donde se encuentra el Sistema Hebbiano.

Ejemplos

```
% Cargamos el Conjunto de Letras.
N_1 = load_Canonical_Letters('four');

store_Letters_to_Disk(N_1, './figures/HS_0a/in_pattern');
S_0 = convert_Letters_to_Signals(N_1, 10, 'square', 1);

%
v_fa_NO = S_0.signals';
v_fb_NO = S_0.signals';
[v_T, v_C, v_Fb, v_Fa] = generate_DATA_NO(S_0,
S_0.width_images * S_0.height_images, S_0.width_images *
S_0.height_images, './figures/HS_0a');
```

Ver también

HS, HS_with_NO

HS

Propósito

Calcula la evolución de todas las variables del Sistema Hebbiano definido.

Sintaxis

```
[t, S_W] = HS(p_t,
              p_Gamma_a,
              p_X,
              p_S_a_0,
              p_Gamma_b,
              p_Y,
              p_S_b_0,
              p_Psi,
              p_W_0);
```

Argumentos

`p_t`	Vector con el tiempo asociado al proceso
`p_Gamma_a`	Ratio de variación de la dinámica sensorial
`p_X`	Entradas al Sistema Hebbiano
`p_S_a_0`	Estados iniciales de los estados de activación de las unidades sensoriales
`p_Gamma_b`	Ratio de variación de la dinámica interneuronal
`p_Y`	Salida del Sistema Hebbiano
`p_S_b_0`	Estados iniciales de los estados de activación de las unidades interneuronales
`p_Psi`	Ratio de variación de la dinámica de aprendizaje
`p_W_0`	Estados iniciales de los pesos

Descripción

Calcula la evolución de todas las variables del Sistema Hebbiano definido cuando se somete a un conjunto de patrones de entrada estableciados en `p_X`.

Ejemplos

```
% Cargamos el Conjunto de Letras.
N_1 = load_Canonical_Letters('four');

store_Letters_to_Disk(N_1, './figures/HS_0a/in_pattern');
S_0 = convert_Letters_to_Signals(N_1, 10, 'square', 4);
```

```
[t, S_W] = HS(S_0.time, ...
              1e2, ...
              S_0.signals, ...
              zeros(1, S_0.width_images *
S_0.height_images), ...
              1e2, ...
              S_0.signals, ...
              zeros(1, S_0.width_images *
S_0.height_images), ...
              .5, ...
              zeros(size(S_0.signals, 1)));
```

Ver también

HS_with_NO, generate_DATA_NO

HS_with_NO

Propósito

Calcula la evolución de todas las variables del Sistema Hebbiano definido cuando existe dinámica del NO.

Sintaxis

```
[t, S_W] = HS_with_NO(p_t,
                      p_Gamma_a,
                      p_X,
                      p_S_a_0,
                      p_Gamma_b,
                      p_Y,
                      p_S_b_0,
                      p_Psi,
                      p_W_0,
                      p_Fa,
                      p_Fb);
```

Argumentos

p_t	Vector con el tiempo asociado al proceso
p_Gamma_a	Ratio de variación de la dinámica sensorial
p_X	Entradas al Sistema Hebbiano
p_S_a_0	Estados iniciales de los estados de activación de las unidades sensoriales
p_Gamma_b	Ratio de variación de la dinámica interneuronal
p_Y	Salida del Sistema Hebbiano
p_S_b_0	Estados iniciales de los estados de activación de las unidades interneuronales
p_Psi	Ratio de variación de la dinámica de aprendizaje
p_W_0	Estados iniciales de los pesos
p_Fa	Dinámica del NO en la zona sensorial
p_Fb	Dinámica del NO en la zona de las interneuronas

Descripción

Calcula la evolución de todas las variables del Sistema Hebbiano en presencia de NO cuando se somete a un conjunto de patrones de entrada estableciados en `p_X`.

Ejemplos

```
% Cargamos el Conjunto de Letras.
N_1 = load_Canonical_Letters('four');

store_Letters_to_Disk(N_1, './figures/HS_0a/in_pattern');
S_0 = convert_Letters_to_Signals(N_1, 10, 'square', 1);

%
v_fa_NO = S_0.signals';
v_fb_NO = S_0.signals';
[v_T, v_C, v_Fb, v_Fa] = generate_DATA_NO(S_0,
S_0.width_images * S_0.height_images, S_0.width_images *
S_0.height_images, './figures/HS_0a');
%

[t, S_W] = HS_0a_with_NO(S_0.time, ...
                         1e2, ...
                         S_0.signals, ...
                         zeros(1, S_0.width_images *
S_0.height_images), ...
                         1e2, ...
                         S_0.signals, ...
                         zeros(1, S_0.width_images *
S_0.height_images), ...
                         .5, ...
                         zeros(size(S_0.signals, 1)), ...
                         v_fa_NO, ...
                         v_fb_NO);
```

Ver también

HS, generate_DATA_NO

generate_Q

Propósito

Calcula la Matriz Q mediante la señalización de NO utilizada en la memoria SDM para la indexación de la información.

Sintaxis

```
[Q] = generate_QNO(p_k, p_n, p_X);
```

Argumentos

p_k	Tamaño de la memoria SDM
p_n	Número de bits que tiene el espacio de direccionamiento
p_X	Patrones de entrada que se convierten en direcciones de la SDM

Descripción

Calcula la Matriz Q mediante la señalización de NO utilizada en la memoria SDM para la indexación de la información.

Ejemplos

```
% Calculamos la Matriz Q.
[Q] = generate_Q(p_k, p_n, p_X);
```

Ver también

generate_QNO, create_SDM, create_SDMNO, recall_SDM

create_SDM

Propósito

Crea una memoria SDM.

Sintaxis

```
[SDM] = create_SDM(p_X, p_Y, p_k, p_rho);
```

Argumentos

p_X	Patrones de Entreda de la memoria
p_Y	Patrones de Salida de la memoria
p_k	Tamaño de la memoria
p_rho	Radio de Kanerva para la creación de la memoria

Descripción

Crea una memoria SDM de tamaño p_k y radio de Kanerva p_rho.

Ejemplos

```
% Creamos una memoria SDMNO.
SDM = create_SDM(X, X, k, rho);
```

Ver también

generate_Q, generate_QNO, create_SDMNO, recall_SDM

generate_QNO

Propósito

Calcula la Matriz Q mediante la señalización de NO utilizada en la memoria SDMNO para la indexación de la información.

Sintaxis

```
[Q] = generate_QNO(p_k, p_n, p_X);
```

Argumentos

p_k	Tamaño de la memoria SDM
p_n	Número de bits que tiene el espacio de direccionamiento
p_X	Patrones de entrada que se convierten en direcciones de la SDM

Descripción

Calcula la Matriz Q mediante la señalización de NO utilizada en la memoria SDMNO para la indexación de la información.

Ejemplos

```
% Calculamos la Matriz Q con dinámica de NO.
[Q] = generate_QNO(p_k, p_n, p_X);
```

Ver también

generate_Q, create_SDM, create_SDMNO, recall_SDM

create_SDMNO

Propósito

Crea una memoria SDM con dinámica de NO.

Sintaxis

```
[SDM] = create_SDMNO(p_X, p_Y, p_k, p_rho);
```

Argumentos

p_X	Patrones de Entreda de la memoria
p_Y	Patrones de Salida de la memoria
p_k	Tamaño de la memoria
p_rho	Radio de Kanerva para la creación de la memoria

Descripción

Crea una memoria SDM donde la indexación de los patrones se ha calculado en base a la dinámica del NO.

Ejemplos

```
% Creamos una memoria SDMNO.
SDM = create_SDMNO(X, X, k, rho);
```

Ver también

generate_Q, generate_QNO, create_SDM, recall_SDM

recall_SDM

Propósito

Recupera patrones de la memoria SDM.

Sintaxis

```
[Y, H, B, THETA, T] = recall_SDM(p_SDM, p_X)
```

Argumentos

p_SDM	Memoria SDM con la que estamos trabajando
p_X	Patrones de entrada asociados con la información que se quiere recuperar

Descripción

Recupera patrones de la memoria SDM.

Ejemplos

```
% Creamos la Memoria SDM
SDM = create_SDM(X, X, k, rho);
% Recuperamos la información almacenada y asociada con X
[Y, H, B, THETA, T] = recall_SDM(SDM, X);
```

Ver también

generate_Q, generate_QNO, create_SDM, create_SDMNO

5

Miscelanéa

- **Introducción**
- **Miscelánea**

Introducción

Conjunto de funciones base para el desarrollo del resto del desarrollo que implementan y testean los modelos.

Trabajando con Letras

Se ha desarrollado una serie de funciones que nos permite trabajar con diferentes conjuntos de letras/patrones:

Nombre de la Función	Utilidad
`load_Canonical_Letters`	Carga un conjunto de letras /patrones básicos
`load_Letters`	Carga un conjunto de letras/patrones que estén almacenados en un directorio específico en formato JPG
`store_Letters_to_Disk`	Almacena en un directorio un conjunto de letras/patrones en formato imagen JPG y EPS
`convert_Letters_to_Signals`	Convierte un conjunto de letras/patrones a un conjunto de señales que pueden ser utilizadas como entrada a los Sistemas Hebbianos
`convert_Signals_to_Letters`	Convierte un conjunto de Señales (obtenidas como salidas en un Sistema Hebbiano) a un conjunto de letras/patrones

`load_Canonical_Letters`

Propósito

Carga un conjunto de letras/patrones básicos.

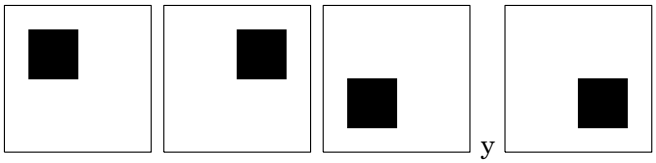
Sintaxis

```
L = load_Canonical_Letters(p_Set)
```

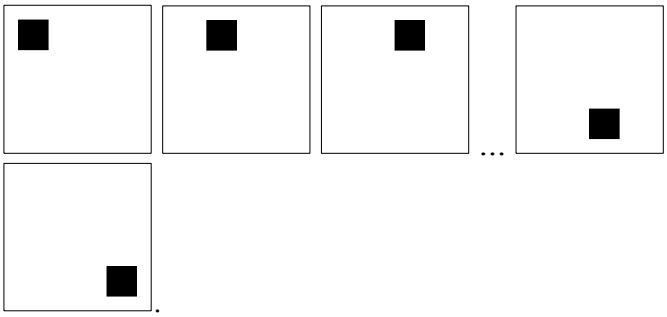
Argumentos

`p_Set` Especifica el conjunto básico que se quiere cargar:
'two' para un conjunto básico de 3 letras/patrones:

'four' para un conjunto básico de 4 letras/patrones:



y ‘sixteen’ para un conjunto básico de 16 letras/patrones:



Descripción

La función `load_Canonical_Letters` carga un conjunto de letras/ patrones básicos que son almacenados en una estructura con la siguiente definición:

```
struct letters = (‘directory’, ‘…’, ‘numimages’,
…, ‘images’, [array(numimages) of struct image],
‘width_images’, [], ‘height_images’, [])
```

La estructura correspondiente a la imágenes presenta la siguiente definición:

```
struct image = (‘name’, ‘…’, ‘data’,
[array(height, width) of double data], ‘width’,
[], ‘height’, [])
```

Ejemplos

```
% Cargamos el conjunto de letras/patrones básicos
‘four’
L = load_Canonical_Letters(‘four’);

% Almacenamos dicho conjunto de letras/patrones
% en el direcorio ./PatronesBasicos/
store_Letters_to_Disk(L, ‘./PatronesBasicos/’);
```

Ver también

load_Letters, store_Letters_to_Disk, plot_Letter, convert_Letters_to_Signals, convert_Signals_to_Letters, reduce_Letter_Size, reduce_Letter

load_Letters

Propósito

Carga un conjunto de letras/patrones que estén almacenados en un directorio específico en formato JPG.

Sintaxis

```
L = load_Letters(p_Directory)
```

Argumentos

p_Directory	Directorio donde se encuentran almacenadas las letras en formato JPG.

Descripción

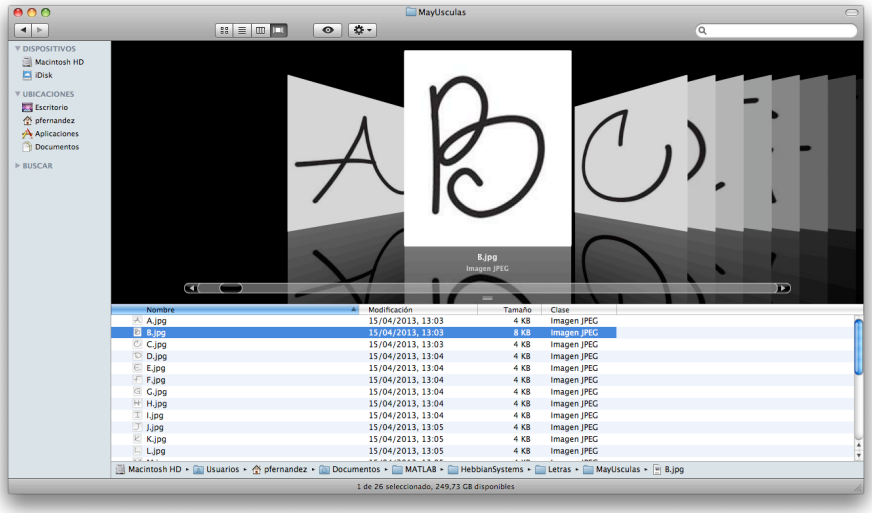
La función load_Letters carga un conjunto de letras/patrones que se encuentren almacenados en el directorio p_Direcoryy son almacenados en una estructura con la siguiente definición:

```
struct letters = ('directory', '…', 'numimages',
…, 'images', [array(numimages) of struct image],
'width_images', [], 'height_images', [])
```

La estructura correspondiente a la imágenes presenta la siguiente definición:

```
struct image = ('name', '…', 'data',
[array(height, width) of double data], 'width',
[], 'height', [])
```

Ejemplos

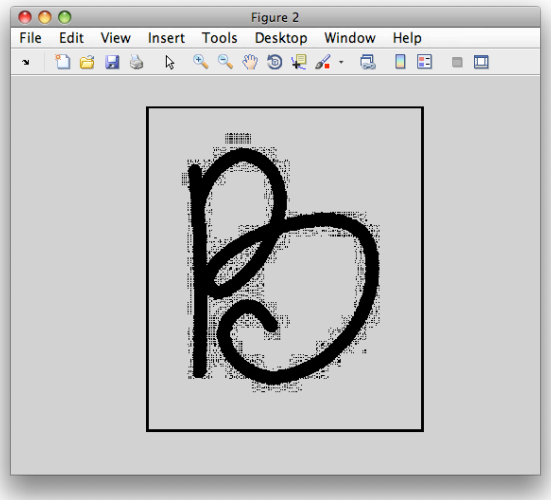



```
% Cargamos el conjunto de letras/patrones que se encuentra
% en el directorio ./Letras/MayUsculas/
L = load_Letters('./Letras/MayUsculas');

L =

        directory: './Letras/MayUsculas'
        numimages: 26
           images: [1x26 struct]
     width_images: 199
    height_images: 199

% Dibujamos la letra almacenada en la posición 2
F = plot_Letter(L.images(2));
% Hacemos visible la figura
figure(F);
```



Ver también

load_Canonical_Letters, store_Letters_to_Disk, plot_Letter, convert_Letters_to_Signals, convert_Signals_to_Letters, reduce_Letter_Size, reduce_Letter

store_Letters_to_Disk

Propósito

Almacena en un directorio un conjunto de letras/patrones en formato imagen JPG y EPS.

Sintaxis

```
store_Letters_to_Disk(p_L, p_Out_Directory);
```

Argumentos

`p_L`	Especifica el conjunto de letras/patrones que se quiere almacenar. Dicho conjunto debe estar especificado en base a la definición de una `struct letters`.
`P_Out_Directory`	Directorio donde se quiere almacenar las imágenes. Se guardan en formato JPG y EPS.

Descripción

La función `store_Letters_to_Disk` almacena en un directorio el conjunto de letras/patrones que estén definidos en el parámetro `p_L`. Dicho conjunto debe estar definido en base a la estructura siguiente:

```
struct letters = ('directory', '…', 'numimages',
…, 'images', [array(numimages) of struct image],
'width_images', [], 'height_images', [])
```

La estructura correspondiente a la imágenes presenta la siguiente definición:

```
struct image = ('name', '…', 'data',
[array(height, width) of double data], 'width',
[], 'height', [])
```

Ejemplos

```
% Cargamos el conjunto de letras/patrones básicos
'four'
L = load_Canonical_Letters('four');

% Almacenamos dicho conjunto de letras/patrones
% en el direcorio ./PatronesBasicos/
store_Letters_to_Disk(L, './PatronesBasicos/');
```

Ver también

load_Canonical_Letters, load_Letters, plot_Letter, convert_Letters_to_Signals, convert_Signals_to_Letters, reduce_Letter_Size, reduce_Letter

convert_Letters_to_Signals

Propósito

Convierte un conjunto de letras/patrones a un conjunto de señales que pueden ser utilizadas como entrada a los Sistemas Hebbianos.

Sintaxis

```
S = convert_Letters_to_Signals(p_L, p_T, p_type)
S = convert_Letters_to_Signals(p_L,
                               p_T,
                               p_type,
                               p_num_times)
```

Argumentos

p_L	Especifica el conjunto de letras/patrones que se quiere convertir. Dicho conjunto debe estar especificado en base a la definición de una `struct letters`.
p_T	Periodo temporal durante el cual está presente cada letra en el conjunto de señales.
p_type	Tipo de pulso utilizado en las señales: • 'sine' para un pulso tipo función senoidal • 'square' para un pulso cuadrado de duración p_T/2 • 'pulse' para un pulso cuadrado de duración p_T/4

- 'ramp' para un pulso tipo función rampa
- 'sawtooth' para un pulso tipo función diente sierra
- 'triangular' para un pulso tipo función triangular

`p_num_times` — Número de veces que se quiere considerar las letras para convertirlas en señales. Por ejemplo si disponemos de un conjunto `p_L` que tiene 5 letras/patrones definidas y queremos que las señales obtenidas consideren éstas letras/patrones 2 veces, debemos pasar en este parámetro el valor 2 (por defecto se considera valor 1).

Descripción

La función `convert_Letters_to_Signals` convierte el conjunto de letras/patrones que estén definidos en el parámetro `p_L` en un conjunto de señales que pueden ser utilizadas como entradas a los Sistemas Hebbianos.

El conjunto de señales que se obtiene está definido en base a la siguiente estructura:

```
struct signals = ('period', [],
'number_points_in_period', [], 'signals',
[array(height_images * width_images,
number_points_in_period * p_L.numimages *
p_num_times) of float data], 'width_images', [],
'height_images', [], 'time',
[array(number_points_in_period * p_L.numimages *
p_num_times) of float data])
```

El conjunto de letras/patrones que se le pasa por parámetro debe estar definido en base a la estructura siguiente:

```
struct letters = ('directory', '…', 'numimages',
…, 'images', [array(numimages) of struct image],
'width_images', [], 'height_images', [])
```

La estructura correspondiente a la imágenes presenta la siguiente definición:

```
struct image = ('name', '…', 'data',
[array(height, width) of double data], 'width',
[], 'height', [])
```

Ejemplos

```
% Cargamos el conjunto de letras/patrones que se
encuentra
% en el directorio ./Letras/MayUsculas/
L = load_Letters('./Letras/MayUsculas');

L =

        directory: './Letras/MayUsculas'
        numimages: 26
           images: [1x26 struct]
     width_images: 199
    height_images: 199

% Reducimos el tamaño de las letras/patrones para
%  disminuir el número de señales con las que
trabajamos
L2 = reduce_Letters(L, 10, 10);

L2 =

        directory: './Letras/MayUsculas'
        numimages: 26
           images: [1x26 struct]
     width_images: 20
    height_images: 20

% Convertimos el conjunto L a un conjunto de señales
S = convert_Letters_to_Signals(L2, .1, 'pulse', 2);

S =

                    period: 0.1000
    number_points_in_period: 50
                    signals: [400x2600 double]
               width_images: 20
              height_images: 20
                       time: [1x2600 double]
```

Ver también

load_Canonical_Letters, load_Letters, store_Letters_to_Disk, plot_Letter, convert_Signals_to_Letters, reduce_Letter_Size, reduce_Letter

convert_Signals_to_Letters

Propósito

Convierte un conjunto de Señales (obtenidas como salidas en un Sistema Hebbiano) a un conjunto de letras/patrones.

Sintaxis

```
L = convert_Signals_to_Letters(p_S,
p_Directory_Images)
```

Argumentos

`p_S`	Especifica el conjunto de señales que se quiere convertir. Dicho conjunto debe estar especificado en base a la definición de una `struct signals`.
`p_Directory_Images`	Directorio que se asociará al conjunto de letras/patrones que se devuelve.

Descripción

La función `convert_Signals_to_Letters` convierte el conjunto de señales que están definidas en el parámetro `p_S` (resultado de las salidas asociadas a un Sistema Hebbiano) en un conjunto de letras/apatrones.

El conjunto de letras/patrones que se obtiene está definido en base a la siguiente estructura:

```
struct letters = ('directory', '…', 'numimages',
…, 'images', [array(numimages) of struct image],
'width_images', [], 'height_images', [])
```

La estructura correspondiente a la imágenes presenta la siguiente definición:

```
struct image = ('name', '…', 'data',
[array(height, width) of double data], 'width',
[], 'height', [])
```

El conjunto de señales que se le pasa por parámetro debe estar definido en base a la estructura siguiente:

```
struct signals = ('period', [],
'number_points_in_period', [], 'signals',
[array(height_images * width_images,
number_points_in_period * p_L.numimages *
p_num_times) of float data], 'width_images', [],
'height_images', [], 'time',
```

```
   [array(number_points_in_period * p_L.numimages *
   p_num_times) of float data])
```

Ejemplos

```
% Cargamos el conjunto de letras/patrones que se
encuentra
% en el directorio ./Letras/MayUsculas/
L = load_Letters('./Letras/MayUsculas');

L =

        directory: './Letras/MayUsculas'
        numimages: 26
           images: [1x26 struct]
     width_images: 199
    height_images: 199

% Reducimos el tamaño de las letras/patrones para
% disminuir el número de señales con las que
trabajamos
L2 = reduce_Letters(L, 10, 10);

L2 =

        directory: './Letras/MayUsculas'
        numimages: 26
           images: [1x26 struct]
     width_images: 20
    height_images: 20

% Convertimos el conjunto L a un conjunto de señales
S = convert_Letters_to_Signals(L2, .1, 'pulse', 2);

S =

                   period: 0.1000
    number_points_in_period: 50
                  signals: [400x2600 double]
             width_images: 20
            height_images: 20
                     time: [1x2600 double]

% Volvemos a convertir el conjunto de señales
% a un conjunto de letras/patrones
L3          =          convert_Signals_to_Letters(S,
'./LR/MayUsculas');

L3 =

        directory: './LR/MayUsculas'
```

```
          images: [1x52 struct]
       numimages: 52
    width_images: 20
   height_images: 20
```

Ver también

load_Canonical_Letters, load_Letters, store_Letters_to_Disk, plot_Letter, convert_Letters_to_Signals, reduce_Letter_Size, reduce_Letter

6

Infraestructura – Cluster COMCIENCIA para MATLAB

- **Introducción**
- **Infraestructura – Cluster COMCIENCIA para MATLAB**

Introducción

Todos los estudios realizados en esta tesis han sido desarrollado sobre el Cluster COMCIENCIA para MATLAB del Grupo de Investigación COMCIENCIA.

Este apartado recoge las especificaciones técnicas de dicho Cluster de trabajo.

Infraestructura – cluster COMCIENCIA para MATLAB

El esquema de trabajo en los desarrollos de esta tesis es el mostrado en la figura A2.6.

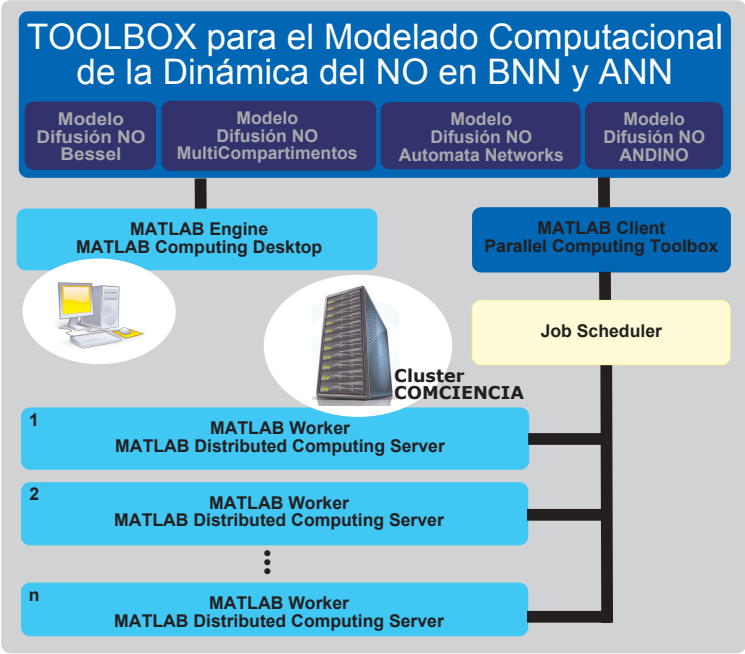


Figura A2.6.- Esquema a nivel lógico, y físico, de los desarrollos.

Bibliografía

Anderson, D.H. *Compartmental analysis and tracer kinectis*. Berlin: Springer-Verlag; 1983.

Balbatun, A., Lonka, F.R. and Malinski, T.. *Dynamics of nitric oxide release in the cardiovascular system*. ACTA BIOCHIMICA POLONIA. Vol. 50, N. 1 (2003), p. 61-68.

Bredt, D.S. and Snyder, S.H. *Nitric Oxide mediates glutamate-linked enhancement of of cGMP levels in the cerebellum* (1989) Proc. Natl. Acad. Sci USA-86-9030-9033.

Bredt, D.S., Hwang, P.M. and Snyders, S.H. *Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide*. Nature, vol. 347 (1990), p. 765-770.

Bredt, D.S. and Snyder, S.H. *NITRIC OXIDE: A Physiologic Messenger Molecule*. Annu. Rev. Biochem. 63:175-95. (1994).

Centonze D, Gubellini P., Bernardi G. and Calabresi P. *Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity*. Brain Res Brain Res, vol. 31 (1999), p. 1-5

Daniel, H, Levenes, C and Crepel, F (1998) *Cellular mechanisms of cerebellar LTD*. Trends Neurosci 21:401-407

Demongeot, J.; *Random automata and random fields in Dynamical Systems and Cellular Automata*. J. Demorgeot et. Al. (eds) Academic Press, New York (1985) p. 99-110.

Edelman G.M., Gally, J.A. *Nitric oxide: linking space and time in the brain*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 11651-52. (1992).

Fernández López, P.; García Báez, P.; Suárez Araujo, C.P. *Hacia un Modelo de Difusión del Comportamiento del Óxido Nítrico como Mensajero Celular Retrogrado*. *Complejidad y Teoría de la Información*, Cuadernos del Instituto Universitario de Ciencias y Tecnologías Cibernéticas, V. 9; pp: 1 – 9; (2000) IUCTC Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, ISSN: 1575-6807

Fernández López, P. y Suárez Araujo, C.P. *Hacía un modelo de difusión del comportamiento del óxido nítrico como mensajero celular retrogrado*. XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2000), p. 165 – 169; (2000) Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica de Cartagena, ISBN: 84-699-311-3

Fernández López, P., Suárez Araujo, C.P., García Baez, P., Sánchez Martín, G. *Diffusion Associative Network: Diffusive Hybrid Neuromodulation and Volume Learning*. J. Mira and J.R. Álvarez (Eds.): IWAN 2003, LNCS 2686, (2003) p. 54-61.

Fernández López, P.; Suárez Araujo, C.P. and García Báez, P. *A Computational Study of the Diffuse Neighbourhoods in Biological and Artificial Neural Networks*, IJCCI 2009. I, pp: 490-495, INSTICC Press,ISBN: 978-989-674-014-6

Furchgott, R.F., and Zawadzki, J.V.. *The obligatorio role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by ACH*. Nature, vol. 288 (1980), p. 373 – 376

Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V., and Cherry P.D, *Role of endothelium in the vasodilator response to acetylcholine*. In: Vasodlatativo. Edited by P. Varhontte and I. Leenser, Raver Press, New York (1981) p. 4966.

Furchgott, R.F.. *Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide*. In: Vasodilatation:

Vascular Smooth Muscle, Peptides, and Endothelium, edited by P.M. Vanhoutte, Raven Press, New York (1988) p. 401-414,

Garthwarte, J., Garthwarte, G., Palmer, R.D. and Moncada, S. *NMDA receptor activation indices nitric oxide synthesis from argimine in rat brain slices*. Ear J. Phamcol vol. 172 (1989), p. 413-416

Garthwaite, J. and Boulton, C.L. *Nitric Oxide signalling in the Central Nervous System*. Annu. Rev. Physiol. vol. 57. (1995) p. 683-706..

Godfrey, K. *Compartmental models and their application*. Londo: Academic Press; 1983.

Hebb, D. *The Organization of Behaviour*. New York. Wiley and Sons; 1949.

Huizhong W. and Mu-ming Poo. *Retrograde signalling at central synapses*. PNAS, vol 98, no 20 (September 25, 2001), p. 11009-11015.

Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E. and Chaudhuri, G. *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, (1987) p. 9265-9269.

Ignarro, L.J., Byrns, R.E. and Wood, K.S. *Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical*. In Vasodilatatation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, and Endothelium, edited by P.M. Vanhoutte, Raven press, New York (1988) p. 427-435,

Jazquez, J.A. *Compartmental analysis in biology and medicine*. Ann Arbor. The University of Michigan Press, 1985.

Kandel, Eric R.. *In search of memory. The emergence of a new science of mind*. ISBN-13: 978-0393058635. W. W. Norton; 1 edition (March 27, 2006).

Khan, M.T. and Furchgott, R.F. *Additional evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide*. In: Pharmacology, edited by M.J. Rand and C. Raper, Elsevier, Amsterdam. (1987) p. 341-344

Kohonen, T. *Correlation Matrix Memories*. IEEE Transsactions on Computers C-21, (1972) p. 353-359.

Lancaster, J.R (JR.). *Simulation of the diffusion and reaction of endogenously produced nitric oxide*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, (1994) p. 8137-8141.

Malinski T. and Taha Z.. *Nitric oxide release from a single call measured in situ by a porphyrinic-based microsensol*. Nature vol. 358 (20 August 1992), p. 676 – 673

Mailinski, T., Radonski, M.W., Taha, Z. and Moncada, S. *Direct Electrochemical Measurement of Nitric Oxide Released from human Platelets*. BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS. vol 194, No. 2, (July 1993) P. 960 – 965

Moncada, S., Palmer, R.M.J. and Gryglewski, R.J. *Mechanism of action of some inhibitors of endothelium-derived relaxing factor*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA vol. 83, (1986) p. 9164-9168

Moncada, S.,Higgs, E.A., Hodson, H.F., Knowles, R.G., López-Jamarillo, P., MacCall, T., Palmer, R.M.J., Radomski, M.W., Rees, D.D. and Schulz, R. *The L-Arginine: Nitric oxide pahtway*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 17:S1-S9. (1999).

Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor*. Nature (Lond.) vol. 327, (1987) p. 524-526.

Palmer, R.M.J., Ashton, D.S. and Moncada S. *Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine*. Nature vol. 333, (1988) p. 664-666.

Philippides, A, Husbands, P. And O'shea M. *Four-Dimensional Neuronal Signaling by Nitric Oxide: A Computational Analysis*. The Journal of Neuroscience, February 1, vol. 20(3) (2000), p. 1199-1207.

Pichler, F. - Heinz Schwaertzel (Eds.): *CAST Methods in Modelling*. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York ISBN 3-540-55405-X, 1992.

Regidor, J. and Suárez Araujo, C.P. *Retrograde neural Menssenger in the Brain. Preliminary Study on the Implications in the Artificial Neural Networks. Brain Processes, theories and Models*. MIT Pres. (1995) p. 360-369.

Sánchez, G. and López Hidalgo, J. *Matematical techniques for solving analyticaly large compartmental systems*. Health Physics., vol. 85 (2) ; (2003) p. 184-193.

Sanchez, G. *Método de resolución analítica de modelos biocinéticos con un gran número de compartimentos. Aplicación a los modelos de la ICRP 66 y 78*. Radio protección; Marzo 2003.

Schuman, E.M. and Madison, D.V. *Nitric Oxide and Synaptic Function*. Annu. Rev Neurosci. Vol. 17 (1994) p. 153-83.

Skrable, K.W.; French, C.; Chabot, G. and Major, A. *A general equation for the kinetics of linear first orden phenomena and suggested applications*. Health Physics vol. 27; (1974) p. 155-157.

Snyder, S.H. *Nitric Oxide: First in a New Class of Neurotransmitters ?* Science 257: 494- 496. (1992).

Suárez Araujo, C.P. *Study and Reflections on the Functional and Organisational Role of Neuromessenger Nitric Oxide in Learning: An Artificial and Biological approach*. Computer Anticipatory Systems, AIP vol. 517. (2000) p. 296-307.

Suárez Araujo, C.P., Fernández López, P. and García Báez, P. *Towards a Model of Volume Transmission in Biological and Artificial Neural Networks: A CAST*

Approach; R. Moreno-Díaz et al. (Eds.): EUROCAST 2001, LNCS 2178, (2001) p 328-342.

Suárez Araujo, C.P., Fernández López, P. and Regidor García, J.. *Study of Nitric Oxide Effect in the Hebbian Learning: Towards a Diffusive Hebb's Law*. W. Dush et al. (Eds): ICANN 2005, LNCS 3696, (2005) p. 247-253.

Suárez Araujo, C.P;, Fernández López P.; García Báez P. and Simoes da Fonseca J.L. *A Model of Nitric Oxide Diffusion Based in Compartmental Systems*. In International Journal of Computing Anticipatory Systems (IJCAS), Vol. 18, (2006) p. 172-186.

Suárez-Araujo C.P.; Fernández-López P.; García-Báez P. *ANDINO: Automata Network Model for the Diffusion of Nitric Oxide*. IEEEXPlorer (2011), pp: 11-16, ISBN: 978-1-4577-0044-6

Suárez Araujo C.P.; Fernández López P. and García Báez P. *Nitric Oxide Diffusion Attributes in Biological and Artificial Environments: A Computational Study,* Majlesi Journal of Electrical Engineering, V. 5 (2011), p. 73 – 82, ISSN 2008-1413

Suárez Araujo C.P.; Fernández López P.; García Báez P. *Biological Validation of the Compartmental Model of Nitric Oxide Diffusion*. Conference Proceeding (IJCNN 2011) pp: 107 – 108; (2011) ISBN 978-1-4577-1086-5

Suárez Araujo C.P.; Pérez del Pino M.A.; García Báez P.; Fernández López P. *EDEVITALZH: Predictive, Preventive, Participatory & Personalized e-Health Platform to Assist in the Geriatrics and Neurology Clinical Scopes*. LNCS, V. 6928, (2012) p. 264-271

Syková, E. *The extracellular space in the CNS: its regulation, volume and geometry in normal and pathological neural function*. The Neuroscientist vol. 3 (1997) p. 28-41.

Syková, E. *Extrasynaptic Volume Transmission and Diffusion parameters of the Extracellular Space*. Neuroscience 129, (2004) p. 861-876.

Tadeusz Malinski, Ziad Taha, Saul Grunfeld, Stephen Patton, Matthias Kapturczak, and Paul Tomboulian. *Diffusion of Nitric Oxide in the Aorta Wall Monitored In Situ by Porphyrinic Microsensors*. BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS. Vol. 193, Nº 3. (June 30, 1993) p. 1076-1082.

Turing, A. *The chemical basis of morphogenesis*. Phil. Trans. Roy. Soc. B 237 37, 1952.

Vaughn, M.W., Kuo, L., and Liao J.C. *Effective diffusion distance of nitric oxide in the microcirculation*; Am J Physiol, 1705-1714, 1998.

Vincent, S.R. *Nitric Oxide in the Nervous System*. (Ed) Academic Press , 1995.

von Bohle und Halbach, O. and Dermietzel, R.. *Nuerotransmitters and Neuromodulators. Handbook of Receptors and Biological Effects*. ISBN 3-527-30318-9, 2002.

Watson, G.N. *a treatise on the THEORY OF BESSEL FUNCTIONS*. Cambridge University Press. , 1966.

Wood, J. and Garthwaite, J. *Models of the Diffusional Spread of Nitric Oxide: Implications for Neural Nitric Oxide Signalling and its Pharmacological Properties*. Neuropharmacology Vol. 33, N. 11, (1994) p. 1235-1244.

Lista de Publicaciones y Comunicaciones

A continuación se detallan las publicaciones y comunicaciones realizadas en el ámbito de esta tesis.

Fernández López, P.; García Báez, P.; Suárez Araujo, C.P. Hacia un Modelo de Difusión del Comportamiento del Óxido Nítrico como Mensajero Celular Retrogrado. Complejidad y Teoría de la Información, Cuadernos del Instituto Universitario de Ciencias y Tecnologías Cibernéticas, V. 9; pp: 1 – 9; (2000) IUCTC Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, ISSN: 1575-6807

Fernández López, P. y Suárez Araujo, C.P. Hacía un modelo de difusión del comportamiento del óxido nítrico como mensajero celular retrogrado. XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2000), p. 165 – 169; (2000) Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, Universidad Politécnica de Cartagena, ISBN: 84-699-311-3

Fernández López, P., Suárez Araujo, C.P., García Baez, P., Sánchez Martín, G. *Diffusion Associative Network: Diffusive Hybrid Neuromodulation and Volume Learning*. J. Mira and J.R. Álvarez (Eds.): IWAN 2003, LNCS 2686, (2003) p. 54-61.

Fernández López, P.; Suárez Araujo, C.P. and García Báez, P. A Computational Study of the Diffuse Neighbourhoods in Biological and Artificial Neural Networks, IJCCI 2009. I, pp: 490-495, INSTICC Press,ISBN: 978-989-674-014-6

Suárez Araujo, C.P. *Study and Reflections on the Functional and Organisational Role of Neuromessenger Nitric Oxide in Learning: An Artificial and Biological approach*. Computer Anticipatory Systems, AIP vol. 517. (2000) p. 296-307.

Suárez Araujo, C.P; Fernández López, P. and García Báez, P. Towards a Model of Volume Transmission in Biological and Artificial Neural Networks: a Cast Approach, Lectures Notes in Computer Science, Springer-Verlag, V. 2178, p. 328 - 342; (2001), Springer Verlag, ISSN: 0302-9743

Suárez Araujo, C.P., Fernández López, P. and Regidor García, J.. *Study of Nitric Oxide Effect in the Hebbian Learning: Towards a Diffusive Hebb's Law*. W. Dush et al. (Eds): ICANN 2005, LNCS 3696, (2005) p. 247-253.

Suárez Araujo C.P.; Fernández López P.; García Báez P. and Regidor García J. Study of the Nitric Oxide Effect in the Hebbian Learning: Towards a Diffusive Hebb`s Law, LNAI V. 3696 Artificial Neural Networks: Biological Inspirations; pp: 247 – 253; (2005) Springer Verlag, ISSN: 0302-9743

Suárez Araujo, C.P.; Fernández López P.; García Báez P. and Simoes da Fonseca J.L. A Model of Nitric Oxide Diffusion Based in Compartmental Systems, IJCAS International Journal of Computing Anticipatory Systems, V. 18; pp: 172 – 186; (2006) ISSN 1373-5411

Suárez-Araujo C.P.; Fernández-López P.; García-Báez P. ANDINO: Automata Network Model for the Diffusion of Nitric Oxide. IEEEXPlorer (2011), pp: 11-16, ISBN: 978-1-4577-0044-6

Suárez Araujo C.P.; Fernández López P. and García Báez P. Nitric Oxide Diffusion Attributes in Biological and Artificial Environments: A Computational Study, Majlesi Journal of Electrical Engineering, V. 5 (2011), p. 73 – 82, ISSN 2008-1413

Suárez Araujo C.P.; Fernández López P.; García Báez P. Biological Validation of the Compartmental Model of Nitric Oxide Diffusion. Conference Proceeding (IJCNN 2011) pp: 107 – 108; (2011) ISBN 978-1-4577-1086-5

Suárez Araujo C.P.; Pérez del Pino M.A.; García Báez P.; Fernández López P. EDEVITALZH: Predictive, Preventive, Participatory & Personalized e-Health Platform to Assist in the Geriatrics and Neurology Clinical Scopes. LNCS, V. 6928, (2012) p. 264-271