



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análisis de influencia y sensibilidad de los parámetros involucrados en el modelamiento de la dinámica del transporte axonal

Cristian Felipe Morales Suárez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica
Ciudad, Colombia
2021

Análisis de influencia y sensibilidad de los parámetros involucrados en el modelamiento de la dinámica del transporte axonal

Cristian Felipe Morales Suárez

Tesis como requisito parcial para optar al título de
Magister en Ingeniería - Ingeniería Mecánica

Director:

Ph.D. MSc. I.M. Carlos Julio Cortés Rodríguez.

Co-Director:

Ph.D. MSc. I.M. Carlos Humberto Galeano Ureña.

Grupo de Investigación:

Grupo de investigación en biomecánica / gibm-uncb

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica
Bogotá D.C, Colombia
2021

A mi madre, Olga Suárez. A mi padre, José Luis Morales. A mis hermanos Andrés, Miguel y Nicolás. A MariaJose, mi sobrina. Quienes en todo momento fueron un soporte y la motivación para avanzar en este proyecto ...Un millón de gracias.

Cada vez que entramos en una crisis es el absurdo total, comprendí que la dialéctica sólo puede ordenar los armarios en los momentos de calma. Sabés muy bien que en el punto culminante de una crisis procedemos siempre por impulso, al revés de lo previsible, haciendo la barbaridad más inesperada.

Julio Cortázar

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Cristian Felipe Morales Suárez. Nombre

Fecha 10/12/2021

Agradecimientos

Un agradecimiento al grupo de Investigación en Biomecánica de la Universidad Nacional de Colombia por el apoyo en el planteamiento y sustento del proyecto que en este documento se aborda. Un reconocimiento especial al profesor Carlos Galeano cuyos valiosos aportes hicieron posible avanzar en el planteamiento numérico y de las respectivas simulaciones, de igual manera por su apoyo en momentos académicos difíciles. Al profesor y director Carlos Julio Cortés quien fue la persona que inicialmente me dio su respaldo para iniciar esta etapa y quien durante su desarrollo colaboró de múltiples maneras. En general a todas aquellas personas que colaboraron en diferentes aspectos para la culminación exitosa.

Resumen

Análisis de influencia y sensibilidad de los parámetros involucrados en el modelamiento de la dinámica del transporte axonal

El transporte axonal (TA) es el medio por el cual todo el material sintetizado en el soma se distribuye a lo largo del axón para procesos funcionales de crecimiento, mantenimiento y supervivencia neuronal. Modelos matemáticos sugeridos logran determinar las principales características sobre su comportamiento, donde cada parámetro representa un estado dinámico específico observado en estudios experimentales. En este trabajo se estudia la influencia de los parámetros sobre la distribución espacial de las proteínas y su relación con la naturaleza del fenómeno, lo anterior permitirá construir metodologías que concentren los esfuerzos en sus mediciones con las técnicas experimentales y facilitar su modelamiento matemático. El modelo es planteado por un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales de *Difusión - Advección - Reacción* acopladas, su solución es abordada por el método de elementos finitos con una técnica de mallado adaptativo y se ajusta con datos experimentales a través de algoritmos de optimización disponibles en el software Matlab. Finalmente se establece un análisis de sensibilidad local y se acopla con el sistema del TA, logrando así evaluar los parámetros que más impactan la solución del modelo. Como resultado, se llega a una convergencia numérica y experimental adecuada y un código capaz de representar la dinámica del TA garantizando demandas computacionales óptimas. En tanto a la naturaleza del fenómeno, los hallazgos obtenidos permiten sugerir, a partir del análisis de sensibilidad, que el TA está determinado por la sinergia entre: *Motores moleculares - Microtúbulos (MT) - proteínas* logrando una coordinación controlada que conlleva a un balance adecuado de motores unidos a un cargo y conduciendo a movimientos bidireccionales esenciales en los múltiples procesos neuronales.

Palabras clave: Análisis de sensibilidad, Bidireccionalidad, Enfermedades Neurodegenerativas, Método de elementos Finitos, Transporte axonal. .

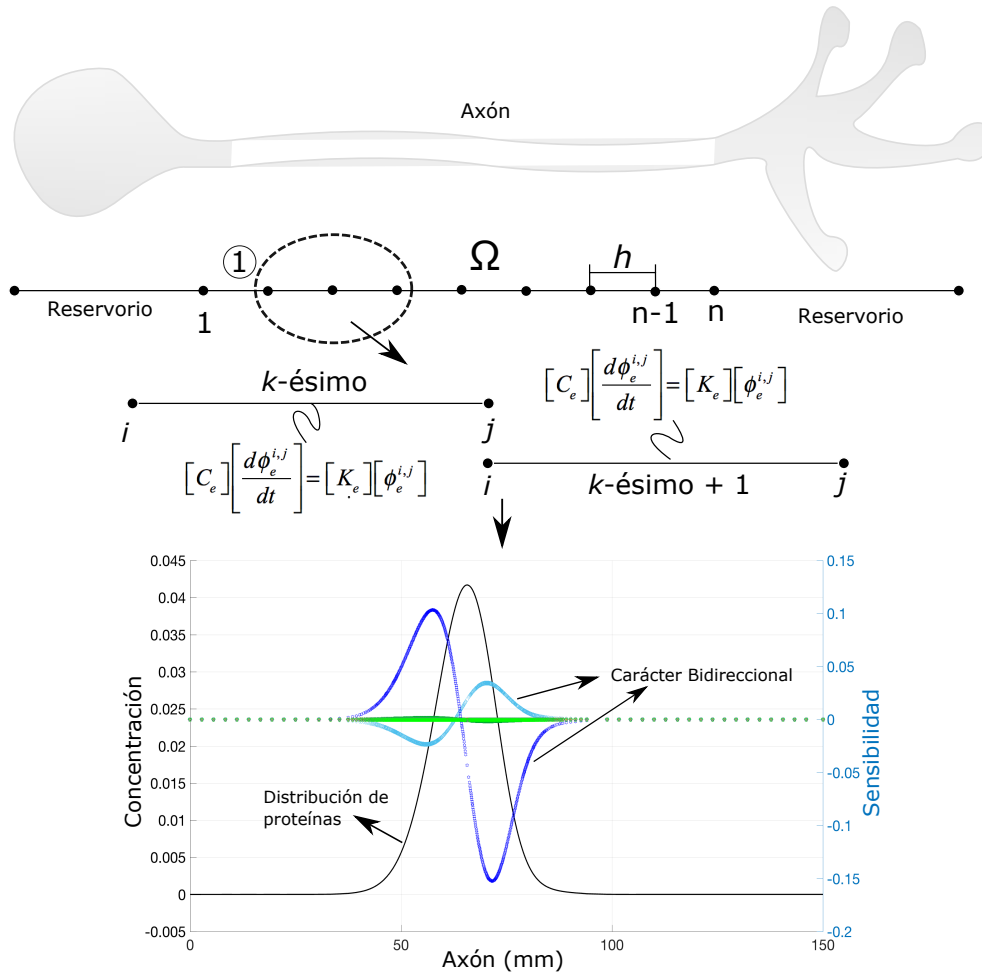
Abstract

Influence and sensitivity analysis of the parameters involved in modeling the dynamics of axonal transport

The axonal transport (AT) is the means by which all the material synthesized in the soma is distributed throughout of axon for functional processes of neuronal growth, maintenance and survival. Suggested mathematical models achieve determine the characteristics mains about their behavior, where each parameter go represent a specific dynamic state observed in experimental studies. In this work the influence of the parameters on the spatial distribution of the proteins and their relationship with the nature of the phenomenon is studied. This will allow the construction of methodologies that concentrate the efforts in the measurement in the experimental techniques and facilitate their mathematical modeling. The model is posed by a set of coupled partial differential equations of *Diffusion - Advection - Reaction*, its solution is approached by the finite element method with an adaptive meshing technique and is fitted with experimental data through algorithms of optimization available in Matlab software. Finally, a local sensitivity analysis is established and it is coupled with the TA system, thus managing to evaluate the parameters that most impact the model solution. As results, an adequate numerical and experimental convergence is reached and a code capable of representing the dynamics of the AT guaranteeing optimal computational demands. Regarding the nature of the phenomenon, the findings obtained allow us to suggest, from the sensitivity analysis, that the TA is determined by the synergy between: *Molecular motors - Microtubules (MT) - proteins* achieving a controlled coordination that entails to an adequate balance of motors attached to a cargoes and leading to essential bidirectional movements in the multiple neural processes.

Keywords: Sentivity Analysis, Bidirectional, Neurodegenerative diseases, Finite element Method, Axonal Transport

Resumen gráfico



Contenido

Agradecimientos	v
Resumen	vi
Lista de figuras	xi
1. Introducción	1
1.1. Planteamiento del problema	5
1.2. Objetivos	5
1.2.1. Objetivo general	5
1.2.2. Objetivos específicos	6
2. Modelos de transporte	7
2.1. Teorema de transporte de Reynolds	7
2.1.1. Conservación de la Masa de la forma diferencial	10
2.2. Ecuación Difusión - Advección - Reacción	12
2.3. Modelos compartimentales	13
2.4. Modelo matemático para el transporte axonal	16
3. Solución numérica del modelo de transporte axonal	21
3.1. Discretización espacial por el Método de los Residuos Ponderados - Elementos Finitos	22
3.2. Discretización temporal	34
3.3. Mallado adaptativo	36
3.4. Implementación	38
3.5. Resultados	39
3.5.1. Concentración de cada estado	40
3.5.2. Concentración Total de Proteínas	43
3.6. Análisis de resultados	46

4. Optimización y Análisis de sensibilidad	52
4.1. Optimización	53
4.1.1. Algoritmo Nelder-Mead	53
4.1.2. Algoritmo de patrón búsqueda generalizado	53
4.1.3. Optimización: Modelo del transporte axonal	54
4.1.4. Implementación	55
4.1.5. Resultados	56
4.1.6. Análisis de resultados	62
4.2. Análisis de sensibilidad	66
4.2.1. Análisis de sensibilidad - Técnica de sensibilidad Local	67
4.2.2. Caso de estudio: Transporte axonal	68
4.2.3. Implementación	71
4.2.4. Resultados	72
4.2.5. Análisis de resultados	75
4.3. Caso de estudio II: Ajuste computacional del transporte axonal	78
4.3.1. Implementación	79
4.3.2. Resultados	80
4.3.3. Análisis de resultados	82
5. Conclusiones y Trabajo futuro	86
5.1. Conclusiones	86
5.2. Trabajo futuro: Estudio del glaucoma	87
A. Forma débil de un operador diferencial de segundo Orden	91
B. Mapeo Geométrico	93
C. Soluciones obtenidas por el método de Crank-Nicolson	95
D. Construcción de las ecuaciones de análisis de sensibilidad	99
E. Evolución de los parámetros más influyente en el modelo del transporte axonal	101
Bibliografía	102

Lista de Figuras

2.1.	Volumen de control Ω para el teorema de transporte de Reynolds. En la imagen de la izquierda el sistema y Ω coinciden en t_0 , la imagen de la derecha se muestra como el sistema se ha desplazado a través de Ω	8
2.2.	Volumen Diferencial de tamaño $dx dy dz$ en coordenadas rectangulares.	10
2.3.	Esquema de un modelo compartimental	13
2.4.	Modelo compartimental SIR. Tomado de [1]	14
2.5.	Esquema de 3 compartimientos para estudios en la farmacocinética. Tomado de [2]	15
2.6.	Modelo compartimental de cinco estados representando un proceso de carcinogénesis propuesto en [3]	15
2.7.	Estados cinéticos que representan el flujo de proteínas en el transporte axonal para el modelo propuesto en [4].	16
2.8.	Estados cinéticos del transporte axonal representados como un modelo compartimental propuestos por [5].	19
3.1.	Configuración espacial de la neurona para la simulación por elementos finitos. El soma y las dendritas funcionarán como un reservorio, en tanto que el axón es la zona de transporte de proteínas.	22
3.2.	División del dominio Ω con n nodos y $n - 1$ elementos	23
3.3.	Transformación lineal de coordenadas globales a coordenadas locales para un elemento Unidimensional	25
3.4.	Discretización espacial del dominio Ω	31
3.5.	Concentración de proteínas por cada estado para la semana 1 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	41
3.6.	Concentración de proteínas por cada estado para la semana 2 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	41
3.7.	Concentración de proteínas por cada estado para la semana 3 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	41

3.8. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 4 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	42
3.9. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 5 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	42
3.10. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 6 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	42
3.11. Fracciones de concentración de proteínas para a) cada uno de los estados y b) para las componentes anterógrada (azul) y retrógrada (roja).	43
3.12. Concentración total de proteínas para la semana 1 usando como condición inicial la función a) Normal y b)	44
3.13. Concentración total de proteínas para la semana 2 usando como condición inicial la función a) Normal y b)	44
3.14. Concentración total de proteínas para la semana 3 usando como condición inicial la función a) Normal y b)	44
3.15. Concentración total de proteínas para la semana 4 usando como condición inicial la función a) Normal y b)	45
3.16. Concentración total de proteínas para la semana 5 usando como condición inicial la función a) Normal y b)	45
3.17. Concentración total de proteínas para la semana 6 usando como condición inicial la función a) Normal y b)	45
3.18. Cantidad de nodos en cada paso de tiempo Δt . Cada paso de tiempo corresponde a $\Delta t = 0,06$. Todas las condiciones iniciales se configuraron de forma similar para los dos casos.	46
4.1. Representación gráfica de la función objetivo planteada. La optimización tiene como objetivo minimizar el error entre el modelo numérico y observaciones experimentales	55
4.2. Resultado de la optimización de la cantidad de nodos y tamaño mínimo y máximo de elementos que permiten formar la función de distribución. La imagen de la izquierda corresponde a un caso propuesto donde se garantiza suavidad en su forma. La imagen de la derecha corresponde a las condiciones originalmente planteadas en el problema.	57
4.3. Comparación de los resultados de los ajustes numéricos sin optimizar y optimizadas para las funciones utilizadas con respecto a los datos experimenta a) para la semana 1 y b) para la semana 2.	58
4.4. Comparación de los resultados de los ajuste de las curvas numéricas sin optimizar y optimizadas para las funciones utilizadas con respecto a los datos experimenta c) para la semana 3 y d) para la semana 4.	59

4.5. Comparación de los resultados de los ajuste de las curvas numéricas sin optimizar y optimizadas para las funciones utilizadas con respecto a los datos experimenta e) para la semana 5 y f) para la semana 6.	59
4.6. Fracción de material en las componentes anterógrada y retrograda obtenidas con a) la función fminsearch b) la función patternsearch	60
4.7. Fracción de material en los diferentes estados obtenidas con a) la función fminsearch b) la función patternsearch	61
4.8. Comportamiento de la cantidad de nodos en la solución del modelo del transporte axonal usando al optimizar los parámetros a) la función fminsearch b) la función patternsearch	62
4.9. Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado ϕ_2 con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$	72
4.10. Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado ϕ_1 con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$	73
4.11. Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado ϕ_0 con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$	73
4.12. Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado $\phi_{0'}$ con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$	74
4.13. Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado $\phi_{1'}$ con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$	74
4.14. Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado $\phi_{2'}$ con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$	75
4.15. Errores δ resultantes de la expresión 4.1 para cada uno de los casos propuestos en la implementación.	81
4.16. Ajuste del modelo para cada uno de los casos propuestos con respecto a los datos experimentales de [6] y una solución referencia para a) la semana 1 y b) la semana 2.	81
4.18. Ajuste del modelo para cada uno de los casos propuestos con respecto a los datos experimentales de [6] y una solución referencia para a) la semana 5 y b) la semana 6.	82
4.17. Ajuste del modelo para cada uno de los casos propuestos con respecto a los datos experimentales de [6] y una solución referencia para a) la semana 3 y b) la semana 4.	82
4.19. Fracciones de proteínas al optimizar los términos $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ para a) Los estados y b) Las componentes Anterógrada (Verde) y Retrógrada (Azul).	83
5.1. Representación esquemática sobre la relación entre el índice de curvatura de la zona laminar del ojo (ZL), la tasa de adelgazamiento de las células ganglionares y el bloqueo del transporte (Izquierda) y la hipótesis entre la relación d y el índice de curvatura (Derecha).	90

B.1. Transformación de coordenadas globales a coordenadas locales para un elemento unidimensional	93
C.1. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 1 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	95
C.2. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 2 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	96
C.3. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 3 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	96
C.4. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 4 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	97
C.5. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 5 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	97
C.6. Concentración de proteínas por cada estado para la semana 6 usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.	98
E.1. Evolución de las magnitudes de los parámetros $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ que resultan en el ajuste del modelo.	101

Introducción

Las neuronas son células altamente polarizadas que están compuestas por el soma, el axón y las dendritas. En el soma se realiza la síntesis química de múltiples orgánulos como las proteínas, lípidos, mRNA, mitocondrias, entre otros y cada uno participa en procesos de crecimiento, funcionalidad y mantenimiento [7]. Por ejemplo los neurofilamentos (NF) se sintetizan y se distribuyen para formar una importante red para la optimización de las velocidades de transporte y contribuir a modular el diámetro del axón [8]. El axón se extiende a lo largo para realizar las conexiones sinápticas con otras neuronas. En los humanos llegan a medir hasta un metro de longitud. Las mitocondrias proporcionan los requerimientos energéticos en el crecimiento neuronal y posteriormente se distribuyen a lo largo del axón para mantener una condición interna estable [9, 10].

El transporte axonal (TA) es un proceso que ocurre durante todo el ciclo de vida en las neuronas, éste se encarga de suministrar los materiales necesarios para el funcionamiento adecuado de su propia estructura. El movimiento de materiales en los axones fue por primera vez expuesto en 1948 por Weiss y Hiscoe en [11] donde observaron que existía una aglomeración de axoplasma en la periferia proximal donde previamente se había ocasionado una restricción, demostrando una circulación de materiales desde el soma hasta la parte distal de la neurona. Dependiendo de la dirección de movimiento del cargo (material transportado) el TA se categoriza como anterógrado si el desplazamiento es distal a proximal y retrogrado, para los materiales reciclados, si es en la dirección opuesta. Posteriormente en [12] se propuso la hipótesis en la que las proteínas son transportadas activamente en el axón como una parte integral de estructuras citológicas o en asociación con éstas.

Toda la distribución de los cargos a lo largo de axón se hace por medio del TA, su dinámica está basada en la interacción motores moleculares - microtúbulos - cargos [13, 14]. Los microtúbulos (MT) son formados por la tubulina y estabilizados por las proteínas Tau; estructuras que contienen tubulina con diámetros entre $0,2 - 2 \mu m$ y con movimientos bi-

direccionales fueron observadas en [15]. En tanto que los Tau tienen el potencial de inhibir los motores moleculares resultando en un desplazamiento principalmente retrogrado [16]; su conducción está dada inicialmente por una rápida difusión en un dominio espacio-temporal de mm/día, posteriormente un desplazamiento bidireccional en altas concentraciones con velocidades de 0,2 – 0,4 mm/día y en bajas concentraciones en cooperación con el tubulin [17]. En la distribución, orientación y movimiento de MT la mayoría permanece en estado inmóvil en tanto que un reducido grupo exhibe traslaciones rápidas bidireccionales presentando velocidades promedio bajas [18]. El desplazamiento retrogrado de los MT es basado en traslaciones longitudinales sobre otros, mientras que en la dirección anterógrada se potencia por filamentos de actina o MT residentes alrededor. El método por el cual el TA libera un cargo depende de los motores moleculares. En [19] observaron en el sistema axoplasmático de un calamar que la Kinesina es el motor molecular que interactúa el transporte anterógrado. La kinesina se une al MT, hidroliza una molécula polimérica ATP encargada de suministrar la energía requerida y realizar la fuerza generadora de movimiento avanzando paso a paso distancias de 8 nm [20, 21]. En tanto que el transporte retrogrado es basado en el motor molecular llamado dineína citoplasmática [22] cuyo proceso de funcionamiento es similar.

Experimentos para identificar las características del TA han sido propuestos. En pruebas *in-vitro* se inyecta aminoácidos en el soma y por medio de la técnica *Pulse-Labeling* y su distribución es cuantificada en diferentes segmentos cortados previamente. Las ratas de desplazamiento del TA se dividen en: la componente *lenta a* (SCa), componente *lenta b* (SCb) y *componente rápida* (FC) [12]. Con respecto a la FC, en [23] mostraron que las proteínas avanzaron alrededor de 50 – 400 mm/día con movimientos bidireccionales, persistentes e infrecuentes, permaneciendo inmóvil o con poca traslación en su recorrido. La SCa tiene ratas de movimiento entre 2 – 3 mm/día en tanto que la SCb conduce una variedad de proteínas (> 200) funcionalmente diversas que cumplen funciones de mantenimiento con ratas de 2 – 8 mm/día [24]. La traslación de ambas componentes está basada en desplazamientos rápidos con una proporción de tiempo en estado móvil diferente lo cual explica las diferencias de velocidades [25]. Estas componentes aportan la mayoría de los materiales requeridos por la neurona [26], sugiriendo así que la actividad motora en el axón está regulada para garantizar un correcto transporte [27]. Pruebas *in-vivo* facilitan observaciones del transporte axonal en escalas temporales de segundos y horas confirmando lo que en algunas situaciones no era claro en los ensayos *in-vitro* [28].

El movimiento de vesículas sobre MT fue observado por medio de microscopía electrónica [29] evidenciando que estructuras en forma de puentes cruzados de 18 nm se unen a éstas y a MT, considerándose una parte principal para su desplazamiento bidireccional. Pruebas con *live-cell imaging* revelaron que las mitocondrias pausan frecuentemente durante su transporte por tiempos extensos en el axón y con recorridos en las dos direcciones [30]. Los NF se encuentran en el citoplasma neuronal y participan en el mantenimiento estructural. El trans-

porte de NF por microscopia diferencial de contraste de interferencia (DIC) [31] mostró que un mismo NF presenta recorridos bidireccionales sin colisiones con orgánulos de diámetros de 22 – 27 nm, aparentemente tubulin, sugiriendo que la base del TA lento se basa en una iteración entre orgánulos, MT y motores moleculares [32]. Los NF se organizan de una forma rápida, intermitente, con movimientos principalmente anterógrados, altamente asíncrono y con pausas prolongadas con porcentajes de tiempo entre el 85 – 99 % durante su trayectoria a lo largo del axón [33, 34, 35], presentando una distribución con velocidades que oscilan entre 0,01 a varias decenas de mm/día con traslaciones rápidas y estados inmóviles más prolongados en comparación a las mitocondrias [36], estas tasas dependen de las sub-unidades de NF expresadas [37] y se mueven en la componente axonal lenta [38].

Existe una dependencia entre un TA óptimo y un funcionamiento neuronal apropiado, defectos generalmente resultan en acumulaciones de cargos en zonas localizadas obstruyendo el transporte y ocasionando efectos devastadores en la neurona. Defectos en el TA es una particularidad en los desordenes neurodegenerativos. Sus imperfecciones pueden ser debido a daños en los motores moleculares, trastorno en los microtúbulos, incapacidad de los cargos para su proceso de acople a los motores moleculares o daños en la función mitocondrial resultando en fallas en el suministro energético, considerándose una posible explicación al hecho de que la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas se presenten en edades adultas [39]. En la enfermedad del Alzheimer (AD) acumulaciones de β -amiloide en el cerebro es la causa manejada sin resultados exitosos, una característica distintiva de la AD se presenta al encontrarse que la agregación y desagregación de Tau perjudican el TA y la función mitocondrial, donde los agregados es el comienzo y la progresión de la mayoría de desordenes neurodegenerativos relacionados con la edad [40, 41]. La proteína TDP-43 es expresada principalmente en el soma de la neurona donde una sobreexpresión anormal en la neuronas motoras provocan acumulación y posteriormente perdida de movilidad asociándola con las patogénesis de la esclerosis lateral atrófica [42]. En la enfermedad de Parkinson la proteína α -sinocleína se acumula en los cuerpos de Lewy por medio de un mecanismo que no es bien entendido hasta hoy, pero estudios sugieren que deficiencias en el TA de α -sinocleína puede contribuir al interrumpir procesos de neurotransmisión, tráfico de vesículas y función mitocondrial [43].

Modelos matemáticos con el objetivo de identificar las características del TA sometido a diferentes condiciones han sido desarrollados. Un modelo fenomenológico de dos etapas fue planteado en [44], donde la primera etapa es la producción y almacenamiento de materiales para que posteriormente sean expulsados hacia la parte distal del axón en una segunda etapa y aunque se lograba relacionar la actividad dentro del axón, éste no conseguía representar grandes cantidades de material. Blum y Reed [45] desarrollan un sistema de ecuaciones hiperbólicas basadas en leyes de reacción y conservación de masa donde la fuerza de movimiento la proporcionan motores con velocidad constante uniéndose a los cargos de manera

reversible; una vez enlazados presentan estados de translación o de pausa, proporcionando las características de SCa y SCb y una explicación de las ratas de transporte de los NF. El transporte intracelular de orgánulos y vesículas ha sido modelado usando formulaciones como la de transporte por difusión-reacción [46], en ésta propuesta un cargo ensamblado a un motor es descrito como una partícula que se difunde y se acopla intermitentemente a los MT desplazándose a la velocidad del motor, una fracción del espacio es ocupada por MT en tanto que la restante permite la difusión. De manera similar, por medio de la ley de la conservación de masa [47], donde la concentración de los cargos es representada por una función de densidad, las partículas se acoplan a los MT y se desplazan potenciadas por motores moleculares en una dirección mediada por la kinesina y si están desacopladas presentan difusión en las tres direcciones. Un análisis sobre la dinámica del transporte de las mitocondrias fue realizado por la ecuación de Fokker-Planck [48] estableciendo que el movimiento anterógrado varía a lo largo del axón y es más rápido que el retrogrado.

Las proteínas no se mueven en masa, pese a esto, su comportamiento puede ser estudiado por medio de una función de densidad, su movimiento intermitente puede ser pensado como un mecanismo de transición que abarca un amplio espectro de ratas entre estados de pausa y movimiento. En [33] se propone la hipótesis denominada *stop-and-go* (para y avanza) la cual hace referencia al movimiento asincrónico, infrecuente y bidireccional originalmente de los NF y que estudios posteriores han demostrado un comportamiento similar para otras proteínas. La demostración de si la hipótesis puede explicar la cinética del TA lento es planteada en [5], proponiendo un modelo estocástico representado por la ecuación master en el que se establecen estados 'on-track' para NF que alternan su desplazamiento entre lapsos de movimientos rápidos y pausas cortas y 'off-track' para los NF que temporalmente se desacoplan del MT y presentan un estado de pausa más prologando. El TA rápido fue simulado por medio de un sistema dinámico en [4] para el transporte de NF tomando como base los resultados de [5], los parámetros del modelo fueron reducidos y determinados mediante datos experimentales excepto uno que fue estimado para ajustar el sistema. Estudios han demostrado que los NF exhiben una desaceleración y un incremento en la propagación por razones temporales y espaciales, Jung y Brown [49] sugieren que estos cambios pueden ser explicados por un cambio en la rata a la cual los NF cambian la dirección de movimiento y que alteraciones en la direccionalidad podría proporcionar un mecanismo para la regulación de NF, por lo tanto plantean expresiones que relacionan su movimiento con dos, tres y seis estados cinéticos. El destino de las proteínas es analizado extendiendo el modelo para y avanza al agregar dos estados extras en los cuales se pueden difundir o permanecer estacionarias sobre los MT en [50].

Los modelos anteriormente descritos han sido complementados al considerar otros términos que en un principio no fueron incluidos. La representación de la vida media de los materiales fue incluida en el modelo de dos estados de [5], donde valores pequeños llevaban

a una disminución mayor de la amplitud de la onda de transporte y la velocidad del onda era independiente [51], resultados similares obtiene el modelo de Craciun [52]. Si se incorpora un termino difusivo en los estados 'off-track' en el modelo de seis estados de Jung y Brown la onda presenta la misma velocidad, la amplitud disminuye y la rata de propagación incrementa [53], en tanto que para el de Craciun ésta predice completamente la concentración de orgánulos formando una onda en forma de campana que se desplaza hacia afuera en la medida que se propaga hacia la punta del axón. Soluciones analíticas y numéricas también han sido planteadas para los modelos descritos [54]. Capaz limites de difusión fueron reveladas en la solución del modelo de Smith y Simmons en estado estable donde la concentración de partículas libres cambia y el transporte de partículas es mediado principalmente por este fenómeno [55]. En [56] la solución del estado transitorio es obtenida por las series de Fourier. El método de Galerkin para elementos finitos fue empleado para la solución del sistema de PDE (ecuaciones diferenciales parciales) de difusión-advención-reacción acopladas de Smith y Simmons. Los resultados fueron exitosamente comparados a un conjunto de datos de transporte de MAP1A en las células ganglionares de la retina y de subunidades de neurofilamentos dentro del nervio óptico [57]. Teniendo en cuenta los esfuerzos que se han realizado a la fecha con el fin de entender experimental y computacionalmente la dinámica del TA y que las mejoras potenciales en las técnicas de observación *in-vivo* han permitido determinar características que hasta hace un tiempo no eran entendidas, se considera importante desarrollar una investigación que clarifique que parámetros dominan la naturaleza de este fenómeno y como pueden influir en la simplificación de un modelo numérico capaz de representar cualquier tipo situación.

1.1. Planteamiento del problema

La muerte neuronal se relaciona con defectos en el transporte axonal (TA) y muestran una conexión con diversas patologías en enfermedades neurodegenerativas. Entender y representar el comportamiento del TA y de las obstrucciones dentro del axón a partir de modelos matemáticos permitirá proponer y desarrollar alternativas que logren prevenir o detener el daño axonal.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Evaluar la influencia de los parámetros de modelado de la dinámica del transporte axonal e identificar la relación de estos parámetros con la naturaleza del fenómeno.

1.2.2. Objetivos específicos

- Plantear un modelo matemático que represente la dinámica del transporte axonal y desarrollar simulaciones que permitan entender el fenómeno.
- Estimar la magnitud de los parámetros del modelo matemático que ajustan el comportamiento del mismo a las observaciones experimentales reportadas en la literatura.
- Realizar un análisis de sensibilidad que permita establecer que parámetros del modelo son lo más relevantes para representar la dinámica del transporte axonal.

Modelos de transporte

Modelos matemáticos han sido propuestos y extendidos con el objetivo de caracterizar la dinámica del transporte axonal [49, 46, 4, 47, 58], éstos han permitido representar los datos en puntos espaciales y temporales específicos obtenidos en algunos estudios experimentales [28, 59, 6]. El objetivo de este capítulo es introducir las bases matemáticas necesarias para el planteamiento del modelo del TA, iniciando con una breve introducción al teorema de transporte de Reynolds, haciendo un mención especial en la conservación de la masa. Posteriormente se detallará la ecuación *Difusión - Advección - Reacción*, siendo esta una ecuación muy utilizada en diversos campos de las ciencias. Los modelos compartimentales permiten simplificar el modelado matemático en áreas como la farmacéutica, biológica, epidemiología, ingeniería entre otros [1, 2]. Una vez revisados los modelos compartimentales se planteará, basados en estudios existentes, el modelo del TA con el cual se trabajará en esta investigación.

2.1. Teorema de transporte de Reynolds

Las leyes de conservación de masa, momentum y energía en la mecánica demuestran la relación de los procesos fundamentales en la naturaleza. En la mecánica clásica estas leyes se aplican con una descripción Lagrangiana (un enfoque de sistema), sin embargo en la mecánica de fluidos, debido a la dificultad que lleva rastrear en el tiempo y espacio las partículas del medio, es más conveniente trabajar desde una descripción Euleriana. El teorema de transporte de Reynolds proporciona una relación de la rata de cambio de una propiedad extensiva del sistema y las respectivas cantidades intensivas que se asocian a un volumen de control [60].

La formulación del teorema del transporte de Reynolds en su forma integral se fija en un volumen de control Ω por el cual fluye una cantidad extensiva N (masa, momentum, energía) en un tiempo t_o como se muestra en la figura 2.1 y que, luego de un tiempo $t_o + \Delta t$, el sistema se ha desplazado en el espacio.

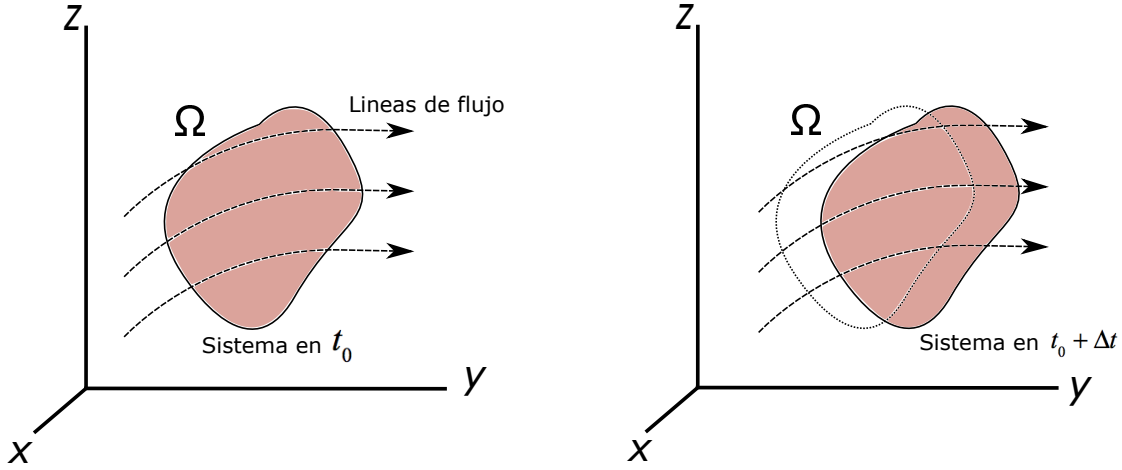


Figura 2.1: Volumen de control Ω para el teorema de transporte de Reynolds. En la imagen de la izquierda el sistema y Ω coinciden en t_0 , la imagen de la derecha se muestra como el sistema se ha desplazado a través de Ω

La rata de cambio de $\frac{dN}{dt}$ indica como varia la cantidad N a través de Ω en el tiempo y se puede expresar como:

$$\frac{dN}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_{t_0 + \Delta t} - N_{t_0}}{\Delta t} \quad (2.1)$$

el término $N_{t_0 + \Delta t}$ hace referencia al balance de la cantidad extensiva que ingresó (N_i), salió (N_s) y permanece ($N_{\Delta t}$) dentro del volumen del control, de modo tal que se puede expresar como $N_{t_0 + \Delta t} = N_{\Delta t} + N'$, con $N' = N_s - N_i$ siendo a los aportes respectivos de las fronteras, al sustituirlos en la ecuación 2.1 se tiene

$$\frac{dN}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_{\Delta t} + N' - N_{t_0}}{\Delta t} \quad (2.2)$$

$$\frac{dN}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_{\Delta t} - N_{t_0}}{\Delta t} + \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_s}{\Delta t} - \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_i}{\Delta t}$$

Para el primer termino del lado derecho de la expresión 2.2, la propiedad N puede ser relacionada con su respectiva propiedad intensiva al evaluarla en todo el dominio Ω por medio de $N = \int_{\Omega} \eta \rho d\Omega$. Dado lo anterior se puede plantear como

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{N_{\Omega \rightarrow \Delta t} - N_{\Omega}}{\Delta t} = \frac{\partial N}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \eta \rho d\Omega, \quad (2.3)$$

Donde η está en función de la ley de conservación, es decir, para la conservación de la masa $\eta = 1$, conservación de momentum $\eta = V$ y conservación de energía $\eta = e$. Con respecto

a N_s y N_i del segundo y tercer termino de la ecuación 2.2 su evaluación se plantea al tomar un elemento infinitesimal de cada frontera y considerar su respectiva propiedad extensiva de la siguiente manera $dN = \eta\rho dV$, de modo que

$$dN_s = \eta\rho dV_s; \quad dN_i = \eta\rho dV_i \quad (2.4)$$

el diferencial de volumen se expresa de la forma $dV = \vec{v}dA \Delta t$. Siendo $\vec{v}dA$ el flujo a través de las fronteras, el cual es planteado como el producto punto entre los vectores normales de la superficie y la velocidad. Estas ecuaciones son validas para un diferencial de cada región, por lo que el flujo neto es

$$\int_{\Gamma_s} dN_s = \int_{\Gamma_s} \eta\rho \vec{v}dA \Delta t \quad (2.5)$$

$$\int_{\Gamma_i} dN_i = - \int_{\Gamma_i} \eta\rho \vec{v}dA \Delta t \quad (2.6)$$

reemplazando cada termino se obtiene

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{N_s}{\Delta t} = \int_{\Gamma_s} \rho \vec{v} dA \quad (2.7)$$

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{N_i}{\Delta t} = - \int_{\Gamma_i} \rho \vec{v} dA \quad (2.8)$$

El signo negativo es el resultado del producto punto entre los vectores normal a la superficie y la velocidad, que para este caso tienen direcciones opuestas. Reemplazando cada resultado de las expresiones 2.3, 2.7 y 2.8 en 2.2 se obtiene la ecuación

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \eta\rho d\Omega + \int_{\Gamma_c} \eta\rho \vec{v} dA + \int_{\Gamma_a} \eta\rho \vec{v} dA \quad (2.9)$$

Las integrales sobre las fronteras Γ_s y Γ_i corresponden a la evaluación sobre las superficies del volumen de control, por lo que sus aportes se pueden escribir como una sola integral sobre toda la superficie Γ .

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \eta\rho d\Omega + \int_{\Gamma} \eta\rho \vec{v} d\Gamma \quad (2.10)$$

El resultado anterior es el teorema de transporte de Reynolds donde se relaciona la tasa de cambio de una propiedad extensiva N con la correspondiente propiedad intensiva dentro de un volumen de control Ω . El primer miembro del lado derecho indica la tasa de incremento de N dentro de un volumen de control y el segundo determina el flujo neto a través de las fronteras de Ω . En la física del transporte de la propiedad intensiva η , los flujos aparecen a partir de contribuciones debidas al transporte advectivo y difusivo presentes en los fluidos en

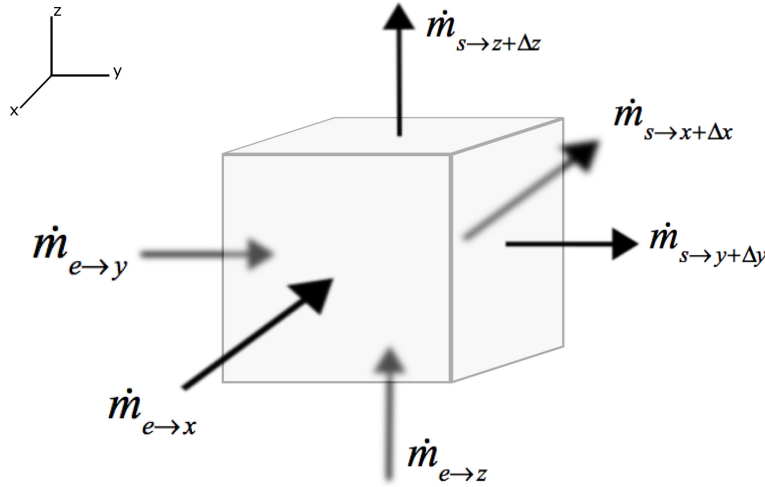


Figura 2.2: Volumen Diferencial de tamaño $dx dy dz$ en coordenadas rectangulares.

movimiento y por agitaciones moleculares (incluso aún en fluidos en reposo), respectivamente.

Como ejemplo del teorema resultante de la expresión 2.10 se puede establecer la formulación de la conservación de la masa en su forma integral conservativa, para esto se sabe que la propiedad extensiva es $N = m$ en tanto que la intensiva corresponde a $\eta = 1$ y si se considera que la masa de un sistema permanece constante $\frac{dM}{dt} = 0$, se obtiene:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Omega} \rho d\Omega + \int_{\Gamma} \rho \vec{v} d\Gamma = 0 \quad (2.11)$$

2.1.1. Conservación de la Masa de la forma diferencial

Al finalizar la sección anterior se encontró por medio del teorema de transporte de Reynolds la ley de la conservación de la masa en su forma integral conservativa. Aquí se discutirá brevemente dos modelos para llegar a su forma diferencial conservativa. El primero es basado en un modelo de elemento infinitesimal de tamaño $dx dy dz$ de fluido fijo en coordenadas rectangulares por el cual existe un flujo a través de todas sus caras como se muestra en la figura 2.2.

Las propiedades del flujo en la salida de cada cara se obtienen a partir de las series de Taylor alrededor del origen. Realizando un balance de los flujos máxicos \dot{m} de entrada y salida en todas las direcciones, donde se obtiene que

$$\dot{m}_{e \rightarrow x} = (\rho V_x) dz dy \quad \dot{m}_{s \rightarrow x + \Delta x} = \left(\rho V_x + \frac{\partial(\rho V_x)}{\partial x} dx \right) dz dy \quad (2.12)$$

$$\dot{m}_{e \rightarrow y} = (\rho V_y) dz dx \quad \dot{m}_{s \rightarrow y + \Delta y} = \left(\rho V_y + \frac{\partial(\rho V_y)}{\partial y} dy \right) dz dx \quad (2.13)$$

$$\dot{m}_{e \rightarrow z} = (\rho V_z) dy dx \quad \dot{m}_{s \rightarrow z + \Delta z} = \left(\rho V_z + \frac{\partial(\rho V_z)}{\partial z} dz \right) dy dx \quad (2.14)$$

El balance neto de los flujos sobre el elemento infinitesimal en todas las direcciones debe garantizar $\dot{m}_{out} = \dot{m}_{in}$, si se simplifica y agrupa se llega a

$$\left(\frac{\partial(\rho V_x)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho V_y)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho V_z)}{\partial z} \right) dx dy dz = 0 \quad (2.15)$$

Esta ultima una expresión corresponde al termino de aportes en las fronteras, expresada en su forma integral mediante $\int_{\Gamma} \rho \vec{v} d\Gamma$. La tasa total de cambio dentro del volumen esta dada por

$$\int_{\Omega} \rho d\Omega = \frac{d\rho}{dt} dx dy dz \quad (2.16)$$

con los cual se llega al planteamiento de la ley de la conservación de la masa en su forma diferencial 2.16 donde la operación divergencia ($\nabla \cdot ()$), permite escribirla en su forma compacta por medio de la expresión 2.17.

$$\frac{d\rho}{dt} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{V}) = 0 \quad (2.17)$$

Una alternativa para llegar a la ecuación anterior es utilizando el teorema de la divergencia [61] el cual establece que si F un campo vectorial que pasa por una superficie S que encierra región Q , entonces existe una relación entre la integral sobre la región Q y la integral de superficie de S como:

$$\int_Q \nabla \cdot \mathbf{F} dV = \int_S \mathbf{F} \cdot \mathbf{N} dS \quad (2.18)$$

Con base en lo anterior, la integral que determina los aportes en las fronteras en el volumen de control se puede relacionar de la siguiente forma

$$\int_{\Gamma} \rho \vec{v} d\Gamma = \int_{\Omega} \nabla \cdot (\rho \mathbf{V}) d\Omega \quad (2.19)$$

Considerando lo anterior, la expresión 2.11 se puede plantear como una suma de integrales sobre la región Ω y dado que el integrando es cero cuando la integral sobre la región es cero, se llega a una ecuación similar a la de 2.16.

$$\frac{d\rho}{dt} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{V}) = 0 \quad (2.20)$$

El primer término relaciona el cambio de la densidad en el tiempo y el segundo determina el fenómeno de transporte de la sustancia.

2.2. Ecuación Difusión - Advección - Reacción

En la sección anterior se estableció que el transporte de la propiedad intensiva η se puede dar por contribuciones advectivas, debidas al flujo másico local ($\rho \mathbf{V}$), y difusivas que se presentan por diferencias en las concentraciones resultando en un flujo opuesto y proporcional al gradiente de concentración. La Ley de Fick representa esta situación por medio de $-\kappa \nabla \rho$, donde κ es un coeficiente de difusión. Si la ecuación 2.20 es expresada en función de estas contribuciones se obtiene la ecuación diferencial de *difusión-advención* para la densidad ρ , de modo general, para alguna especie ϕ tal y como se representa en 2.21. Diversos fenómenos en la naturaleza han sido estudiados con base en 2.21, por ejemplo, una solución analítica 1D con coeficientes variables por la transformada de Laplace fue obtenida para el transporte de solutos en medios porosos por [62] donde planteaban dominios homogéneos e inhomogéneos, en este último la velocidad variaba espacialmente. Mientras que una deposición temporal de partículas de un flujo Rayleigh-Bénard en espacio cilíndrico se plantea para estudios de dinámica de flujos y aerosoles producidos en los sistemas de enfriamiento pasivo de los reactores nucleares [63]. En [64] presentan una formulación útil para la evaluación distribuciones de concentración de gases contaminantes.

$$\frac{d\phi}{dt} + \nabla \cdot (\phi \mathbf{V}) - \nabla \cdot (\kappa \nabla \phi) = 0 \quad (2.21)$$

La forma de la expresión 2.21 garantiza que el transporte de la cantidad de interés se conserve, sin embargo existen situaciones donde el sistema está expuesto a una fuente de generación o sumidero $F(\vec{x})$ de modo que ahora debe plantearse por medio de la ecuación 2.22. En [65] un modelo 2D solucionado por el método de diferencias finitas es propuesto para el estudio de la distribución temporal de la concentración del aire contaminado bajo condiciones atmosféricas estables, inestables y neutras a diferentes niveles de altura, para ese estudio $F(\vec{x})$ hace referencia a una fuente de aire contaminante.

$$\frac{d\phi}{dt} + \nabla \cdot (\phi \mathbf{V}) - \nabla \cdot (\kappa \nabla \phi) = F(\vec{x}) \quad (2.22)$$

Existen fenómenos de transporte que dada su naturaleza presentan una interacción por medio de la cual durante su proceso se producen o disipan las especies, las reacciones químicas son

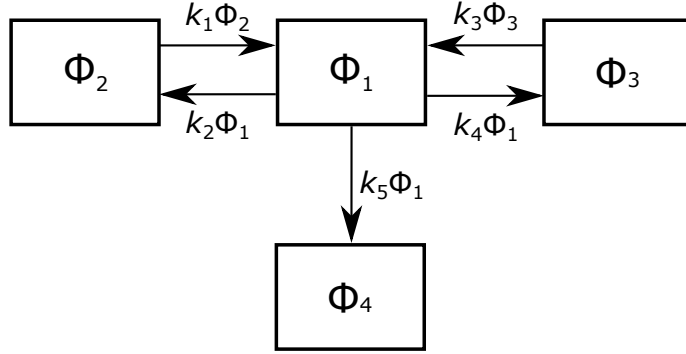


Figura 2.3: Esquema de un modelo compartimental

un ejemplo de esa situación. Para representar ésta condición se adiciona un termino reactivo a la expresión 2.22 de manera que se obtiene como resultado la ecuación de *Difusión - Advección - Reacción*, 2.23. Si $f(x)$ es positivo se produce la cantidad ϕ y si es negativo se disipa.

$$\frac{d\phi}{dt} + \nabla \cdot (\phi \mathbf{V}) - \nabla \cdot (\kappa \nabla \phi) + f(\vec{x}) = F(\vec{x}) \quad (2.23)$$

Algunas áreas donde esta expresión ha sido utilizada comprende estudios de contaminación, biomecánica y propagación de enfermedades. El comportamiento dinámico de la distribución en un ecosistema de dos especies compitiendo por los mismos recursos es estudiado por un sistema Lotka-Volterra (Depredador - presa) y extendido con las ecuaciones de difusión - advección - reacción [66]. Las características de propagaciones de enfermedades depende de las condiciones específicas, el modelo epidemiológico *SIS* (susceptible-infectious-susceptible) describe la dispersión de una enfermedad en una población susceptible de tamaño N . En [67] trabajan el modelo *SIS* el cual es planteado por medio de 2.23, encontrando que la advección puede acelerar la eliminación de las enfermedades. En el campo de la biomédica esta formulación ha sido aplicada en cirugías de baypass cardiopulmonar, en donde los niveles de oxígeno en la sangre son esenciales. Un modelo simple es planteado en [68] para mejorar la difusión de oxígeno en la sangre mientras éste es contenido en el oxigenador de sangre artificial.

2.3. Modelos compartimentales

La construcción de modelos matemáticos de fenómenos caracterizados por procesos que ocurren en etapas se pueden representar por esquemas compartimentales, los cuales se representan gráficamente por medio de compartimientos conectados por flechas que indican la dirección de flujo de una cantidad ϕ_i con una frecuencia dominada por un parámetro k_i , figura 2.3. Si la tasa k_i con la que ϕ_i sale de una caja son proporcionales entre sí se dice

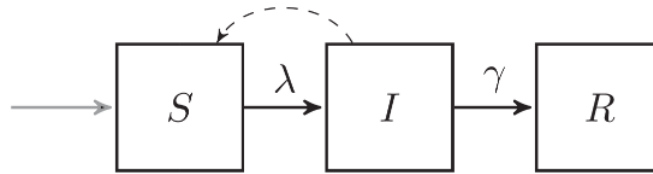


Figura 2.4: Modelo compartimental SIR. Tomado de [1]

que el MC (modelo compartimental) es lineal. Este tipo de concepto representa la forma de como distintas especies o una misma con dinámicas diferentes interactúan en el tiempo entre sí. Los parámetros generalmente se encuentran a partir de observaciones experimentales del fenómeno de interés determinando la frecuencia con la que ϕ_i cambia de un estado a otro. En el planteamiento matemático se realiza un balance de entradas y salidas ajustándolo al correspondiente modelo de transporte, obteniendo una ecuación por cada compartimiento dando como resultado en un sistema de ecuaciones. Estos modelos son usados generalmente en campos como:

- En el estudio de enfermedades infecciosas y la dinámica de su transmisión. Un modelo particular es el 'susceptible - infectado - recuperado' (SIR por sus siglas en inglés) el cual describe el comportamiento en un ambiente humanos - enfermedades, proporcionando características de su comportamiento actual y sobre el cual se pueden realizar inferencias que resulten en una planificación para su respectivo control. El esquema del modelo SIR, figura 2.4, es presentado en [1], en ésta representación se tienen tres compartimientos cada uno indicando la cantidad correspondiente a cada población (susceptible, infectado, recuperado), λ es la fuerza de infección y γ es la tasa de recuperación. En [69] modifican el modelo al adicionar un estado que considera los sintomáticos para el estudio del COVID-19.

- En algunas áreas de la farmacología los MC son ampliamente usados. El estudio de la dinámica de un fármaco específico durante el paso por el cuerpo es abordado por la farmacocinética. En [2] presentan un modelo lineal con dos, tres y cuatro compartimientos junto con su sistema de ecuaciones. Específicamente, para el modelo de tres compartimientos, los autores obtienen un esquema y un conjunto de ecuaciones como se muestra a continuación. Los parámetros k_{ij} corresponden a las tasas de transporte y son proporcionales a la concentración Q_i del respectivo compartimiento, los subíndice i y j indican la salida y llegada, respectivamente, 0 es una salida del organismo.

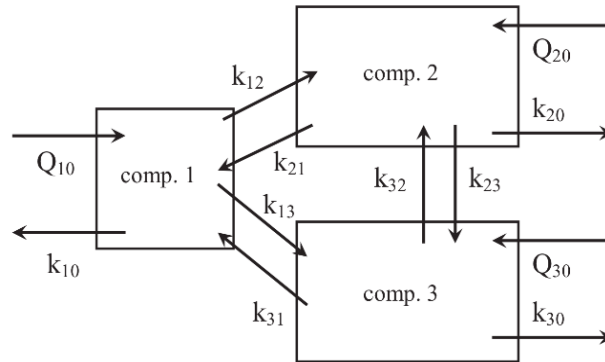


Figura 2.5: Esquema de 3 compartimientos para estudios en la farmacocinética. Tomado de [2]

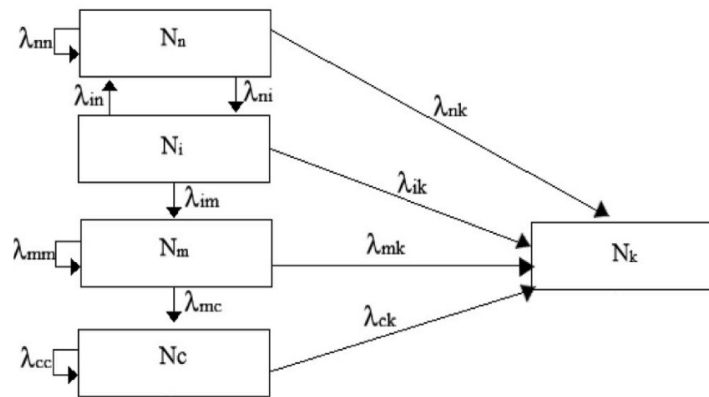


Figura 2.6: Modelo compartimental de cinco estados representando un proceso de carcinogénesis propuesto en [3]

$$\begin{aligned}\frac{dQ_1}{dt} &= -Q_{t1} \cdot K_1 + Q_{t2} \cdot k_{21} + Q_{t3} \cdot k_{31} \\ \frac{dQ_2}{dt} &= Q_{t1} \cdot K_{12} - Q_{t2} \cdot K_2 + Q_{t3} \cdot k_{32} \\ \frac{dQ_3}{dt} &= Q_{t1} \cdot K_{13} + Q_{t2} \cdot k_{23} - Q_{t3} \cdot K_3\end{aligned}$$

- Después de un tratamiento por quimioterapia, se realiza un procedimiento denominado irradiación corporal total con el fin de eliminar cualquier rastro de células cancerígenas. A la fecha no hay un protocolo que determine la manera más adecuada de proceder y que conlleve a un proceso eficiente. En [3] plantean un MC no lineal de carcinogénesis de cinco estados, figura 2.6, correspondientes a poblaciones normales, enfermas, mutantes y cancerosas.

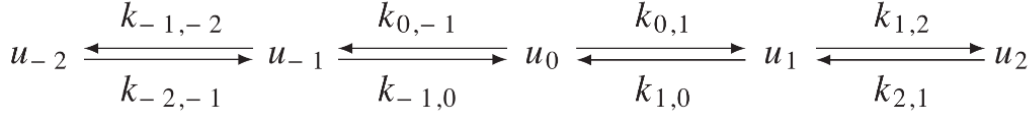


Figura 2.7: Estados cinéticos que representan el flujo de proteínas en el transporte axonal para el modelo propuesto en [4].

2.4. Modelo matemático para el transporte axonal

Representaciones matemáticas del transporte axonal han sido planteadas desde hace ya tres décadas. La existencia de una relación entre las observaciones experimentales y resultados matemáticos, las limitaciones tecnológicas que han fracasado en los objetivos de capturar la naturaleza del TA y las propias dinámicas del fenómeno, no han permitido proponer un modelo universal que limite los esfuerzos experimentales y reproduzca las características propias del TA. A continuación se discutirán brevemente algunos modelos planteados y posteriormente se desarrollará el modelo matemático que se trabajará durante todo este trabajo.

Un modelo basado en la teoría macroscópica de transporte en términos de las leyes de difusión y cinética se propuso en [46]. La relación proteínas- motores moleculares se representa por medio de una partícula que se encuentra en difusión libremente o se mueve sobre los MT con términos cinéticos que determinan cada estado. El sistema de ecuaciones propuesto es mostrado en 2.24.

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_o(x,t)}{\partial t} - D \frac{\partial^2 n_o(x,t)}{\partial x^2} &= -(k_+ + k_-)n_o + k'_+ n_+ + k'_- n_- \\ \frac{\partial n_{\pm}(x,t)}{\partial t} - v \pm \frac{\partial n_{\pm}(x,t)}{\partial x} &= k_{\pm} n_o - k'_{\pm} n_{\pm} \end{aligned} \quad (2.24)$$

En [4] plantean un modelo para el transporte de NF considerándolos una estructura que se desplaza bidireccionalmente sobre MT y potenciados por motores moleculares. El modelo no considera los mecanismos de acople y desacople de los motores a los MT. El planteamiento matemático es basado en el transporte *advección - reacción* y sus ecuaciones se plantean con base en un MC lineal como se muestra en la figura 2.7. Los parámetros $k_{i,j}$ son las tasas de cambio de un estado a otro y fueron determinados experimentalmente y por tanteo.

En [47] se introduce el modelo refinado de Smith y Simmons, conservando características como la del estudio de la evolución temporal de una función de densidad $f(x)$ cuyo desplazamiento, para Friedman esta mediado por la Kinesina. La proteínas pueden unirse de manera irreversible hasta por dos motores, su acople a los MT se hace una vez exista un sistema 'Motor - Cargo' y debido a que se asume que éstos están relativamente esparcidos

solo toman en cuenta un MT. La cantidad de motores y los sitios de unión a MT no tienen restricción. Esto último son hipótesis que se consideran en los estudios de obstrucciones del TA [70]. A diferencia de los modelos planteados anteriormente, en el estado de partículas libres éstas pueden experimentar un fenómeno de difusión en las tres direcciones. El conjunto de ecuaciones diferenciales propuesto, y que se muestra en la ecuación 2.25, se basa en la conservación de la masa donde el primer y segundo subíndice indica cuántos motores están acoplados a las proteínas y de estos cuántos se acoplan al MT, el término que relaciona la integral corresponde a la difusión en la sección transversal de un cilindro y D es el coeficiente de difusión longitudinal.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial u_{00}}{\partial t} &= D\Delta u_{00} - 2\lambda_1\Delta u_{00} \\
\frac{\partial u_{10}}{\partial t} &= D\Delta u_{10} + 2\lambda_1\Delta u_{00} - \lambda_1 u_{10} - \lambda_2 u_{10} + k u_{11} \\
\frac{\partial u_{20}}{\partial t} &= D\Delta u_{20} + \lambda_1 u_{10} - 2\lambda_2 u_{20} + k u_{21} \\
\frac{\partial u_{11}}{\partial t} &= -v \frac{\partial u_{11}}{\partial x} + \frac{\lambda_2}{B} \int_1^b u_{10} r dr - \lambda_1 u_{11} - k u_{11} \\
\frac{\partial u_{21}}{\partial t} &= -v \frac{\partial u_{21}}{\partial x} + \lambda_1 u_{11} + \frac{2\lambda_2}{B} \int_1^b u_{20} r dr - \lambda_2' u_{21} + 2k u_{22} - k u_{21} \\
\frac{\partial u_{22}}{\partial t} &= -v \frac{\partial u_{22}}{\partial x} + \lambda_2' u_{21} - 2k u_{22}
\end{aligned} \tag{2.25}$$

La representación matemática de la dinámica del TA para este proyecto se desarrolla con base en la hipótesis *para y avanza* propuesta por Anthony Brown [33]. Esta hipótesis, originalmente planteada para el TA lento y posteriormente aplicada al TA rápido, sugiere que las proteínas experimentan movimientos bidireccionales, intermitentes y asincrónicos, donde éstas permanecen en estado de pausa durante gran parte de su recorrido en el axón. Las principales suposiciones que se toman para el planteamiento matemático del TA son tomadas a partir de la literatura anteriormente abordada que se simplifican a continuación:

- La interacción 'Carga - Motor molecular' se considera como una partícula que mimetiza la relación entre la 'kinesina - Dineína - Cargos' obteniendo como características movimientos bidireccionales [46].
- Los MT son 'carreteras' continuas que van desde el soma hasta la terminal axonal, su distribución espacial es espaciada de modo que no existe una influencia de MT vecindarios [47].
- Para las partículas que se encuentran desacopladas de los MT su transporte está dado por difusión y pueden estar en un estado anterógrado (unidas a la kinesina) o en un estado retrógrado (unidas a la dineína).

- En el soma, las partículas se encuentran en un estado de difusión hasta que logran acoplarse al MT.
- Debido a la dificultad de rastrear las partículas de manera individual, se estudia un conjunto de éstas por medio de una función de densidad [46, 47]. Para esta suposición en [71] sugirieron que la forma de la condición inicial del problema no tenía relevancia en el TA ya que el fenómeno tiende alcanzar su equilibrio, en los resultados se analizará brevemente esta situación. Para el proyecto se analizan dos condiciones dadas por funciones de distribución Normal 2.26 y Gamma 2.27:

$$\phi(t(0), x(0)) = f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{x - \mu}{\sigma}\right)^2\right) \quad (2.26)$$

La distribución Normal es la de mayor uso en diferentes campos. Es considerada parte fundamental para la estadística inferencial al plantear, por el teorema de limite central, que cualquier muestra conforme aumenta su tamaño (> 30) su comportamiento se aproxima a una simetría. Lo anterior indica que las medidas de tendencia central son iguales y su forma esta dada por la media μ y la desviación estándar σ .

$$\phi(t(0), x(0)) = f(x; \alpha, \theta) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)\theta^\alpha} x^{\alpha-1} \exp\left(-\frac{x}{\theta}\right) \quad (2.27)$$

Con respecto a la distribución Gamma, su forma esta caracterizada por los términos θ y α que determinan la escala y la forma, respectivamente. Sus campos de aplicación son amplios debido la variedad de perfiles se pueden obtener al controlar sus parámetros [72, 73, 74].

- Las partículas no pueden cambiar la dirección si están en movimiento o presentan difusión, lo anterior considerando que para revertir su desplazamiento es necesario establecer una pausa en su recorrido para lograr modificar el sentido de traslación.

La naturaleza de la hipótesis 'para y avanza' es representada por medio de un modelo compartimental lineal como se muestra en la figura 2.8.

Con base en la figura 2.8 todo el material puede experimentar movimientos anterógrados o retrógrados potenciados por motores moleculares, cada una con tres posibles estados de movimiento, pausa o difusión. ϕ_2 , ϕ_1 y ϕ_0 representan lss cargos que se desplazan sobre los MT, que están desacopladas de los MT y en difusión en la dirección anterógrada, respectivamente. En tanto que ϕ_{2a} , ϕ_{1r} y ϕ_{0r} representan los mismos estados para las proteínas que se desplazan retrógradamente. Con respecto a los términos reactivos se tienen en total 12 e indican la frecuencia con la que las proteínas cambian de estado. De manera estándar

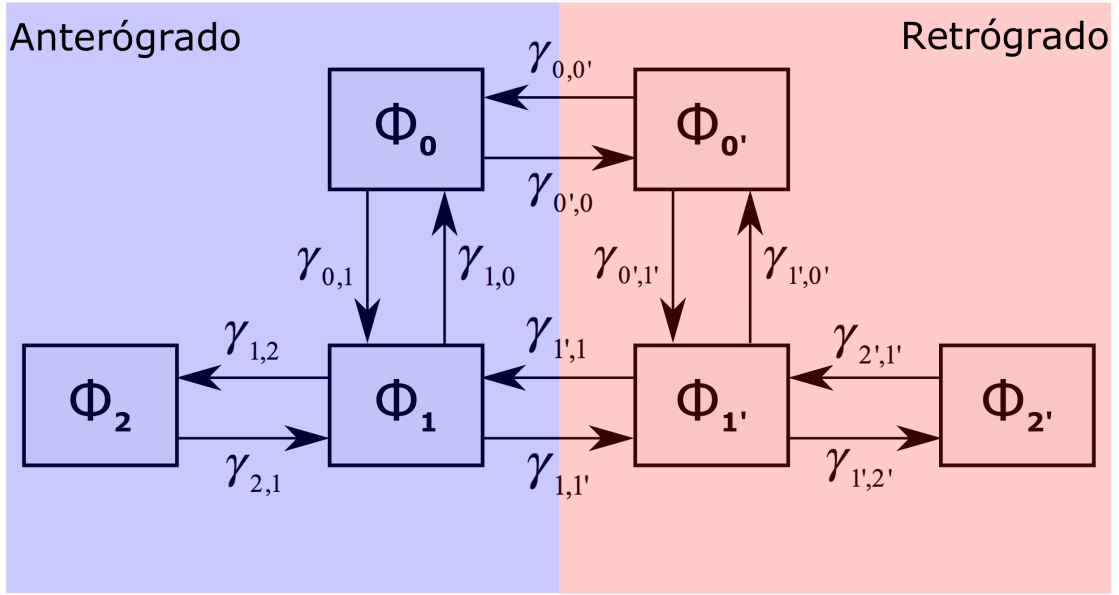


Figura 2.8: Estados cinéticos del transporte axonal representados como un modelo compartimental propuestos por [5].

se pueden expresar como $\gamma_{1,j}$, donde el primer subíndice señala el compartimiento de salida cargo, el subíndice j al estado que llega y la comilla significa que se encuentran en acoplados a un motor retrógrado.

El sistema de ecuaciones del modelo compartimental se obtiene al plantear de forma general el modelo de transporte de *Difusión - Advección - Reacción* donde se debe simplificar los términos según las siguientes dinámicas:

- En el compartimiento ϕ_2 , los materiales son potencializados principalmente por la Kinesina, de modo tal que presenta una velocidad v_a . Dado que esta acoplado al MT, no presenta Difusión y debe detenerse para lograr desacoplarse, por lo que en este caso solo se puede mudar a un estado de pausa.
- Los compartimientos ϕ_1 y ϕ_1' presentan características similares al estar en estados de no movimiento, pero se distinguen por el motor molecular que interactúa en su momento. Se debe tener presente que a un cargo se le puede acoplar tanto la Kinesina y la Dineína, su dirección estará dada por un balance respectivo: mayor número de motores de Kinesina provoca una traslación retrógrada y viceversa. Dado que están sobre los MT y no presentan movimiento, el termino advectivo se desprecia al igual que el difusivo. Extensiones de algunos modelos han incorporado la difusión aún cuando están sobre el MT [75]. En estos estados, el cargo puede presentar un cambio de dirección sobre su desplazamiento o desacoplarse del MT y entrar en un proceso de difusión.

- los estados ϕ_0 y $\phi_{0'}$ son caracterizados por su fenómeno de transporte difusivo, lo cual es una diferencia con el modelo de Jung y Brown. Ya que no existe la interacción 'motores moleculares - MT' no presenta desplazamiento por contribuciones advectivas, por lo tanto es despreciado. En estos estados el cargo puede difundirse en la dirección contraria o acoplarse nuevamente al MT si presentar traslación.
- El compartimiento $\phi_{2'}$ se comporta de manera similar que las proteínas en ϕ_2 , sin embargo su desplazamiento es debido a la Dineína con velocidad v_r y solo puede cambiar a un estado de pausa.
- el coeficiente de difusión para los estados anterógrado y retrogrado se consideran iguales.

Teniendo en cuenta las simplificaciones anteriores, el sistema de ecuaciones diferenciales parciales que se obtienen son las siguientes:

$$\frac{\partial \phi_2}{\partial t} + u_a \frac{\partial \phi_2}{\partial x} + \gamma_{1,2} \phi_1 - \gamma_{2,1} \phi_2 = 0 \quad (2.28)$$

$$\frac{\partial \phi_1}{\partial t} + \gamma_{2,1} \phi_2 + \gamma_{0,1} \phi_0 + \gamma_{1',1} \phi_{1'} - (\gamma_{1,2} + \gamma_{1,0} + \gamma_{1,1'}) \phi_1 = 0 \quad (2.29)$$

$$\frac{\partial \phi_0}{\partial t} - D \frac{\partial^2 \phi_0}{\partial x^2} + \gamma_{0',0} \phi_{0'} + \gamma_{1,0} \phi_1 - (\gamma_{0,1} + \gamma_{0,0'}) \phi_0 = 0 \quad (2.30)$$

$$\frac{\partial \phi_{0'}}{\partial t} + D \frac{\partial^2 \phi_{0'}}{\partial x^2} + \gamma_{0,0'} \phi_0 + \gamma_{1',0'} \phi_{1'} - (\gamma_{0',0} + \gamma_{0',1'}) \phi_{0'} = 0 \quad (2.31)$$

$$\frac{\partial \phi_{1'}}{\partial t} + \gamma_{1,1'} \phi_1 + \gamma_{0',1'} \phi_{0'} + \gamma_{2',1'} \phi_{2'} - (\gamma_{1',0'} + \gamma_{1',2'} + \gamma_{1',1}) \phi_{1'} = 0 \quad (2.32)$$

$$\frac{\partial \phi_{2'}}{\partial t} + u_r \frac{\partial \phi_{2'}}{\partial x} + \gamma_{1',2} \phi_{1'} - \gamma_{2',1'} \phi_{2'} = 0 \quad (2.33)$$

Solución numérica del modelo de transporte axonal

En el capítulo 2 se abordaron algunos modelos construidos para el estudio de la dinámica del TA junto con las suposiciones y el respectivo planteamiento del modelo matemático que se discutirá en esta investigación, el cual está basado en: la hipótesis 'pare y avanza' [33], la ecuación de *Difusión - Advección- Reacción* y en modelos compartimentales, obteniendo como resultado un sistema de seis ecuaciones diferenciales parciales (EDP) acopladas. Para las propuestas que se han sugerido para el modelamiento del TA se han obtenido las soluciones analíticas en su estado estable [76, 75, 56] y en su respectivo estado transitorio [49, 4, 54], en tanto que en [57] abordan el problema desde una perspectiva numérica para el modelo de tres estados presentado en [46]. Este capítulo inicia con la discretización espacial del sistema de ecuaciones 2.28 - 2.29 por medio del método de residuos ponderados de Galerkin (Método de Elementos Finitos FEM), posteriormente los esquemas de avance temporal para la solución transitoria son introducidos y evaluados para propuesta del transporte axonal.

Debido a la naturaleza del fenómeno (movimientos intermitentes rápidos y bidireccionales), se presupone que el tamaño del elemento de la malla del dominio y de paso temporal deben ser lo suficientemente pequeños para lograr capturar las características más relevantes del TA y evitar oscilaciones numéricas. Dado lo anterior y considerando que en estudios experimentales encontrados en la literatura se observan actividades de rastreo que llegan a durar hasta de seis semanas [6], se plantea una solución numérica con mallado adaptativo que reduzca la densidad de la discretización sin afectar las variables de solución y minimice los tiempos de simulación, esto se presentará en la sección 3.3. Finalmente los resultados donde se evidencia el comportamiento por estados y por concentración total son mostrados y comparados con respecto a las soluciones en estudios similares.

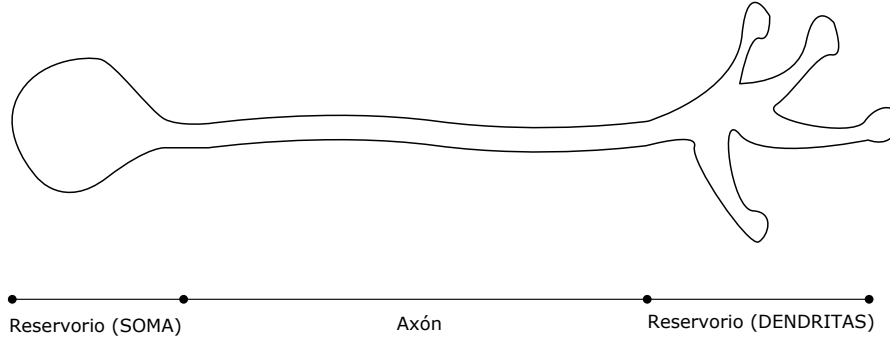


Figura 3.1: Configuración espacial de la neurona para la simulación por elementos finitos. El soma y las dendritas funcionarán como un reservorio, en tanto que el axón es la zona de transporte de proteínas.

3.1. Discretización espacial por el Método de los Residuos Ponderados - Elementos Finitos

El sistema de ecuaciones presentado en 2.28 - 2.33 reproduce el comportamiento del TA construido a partir de un modelo compartimental que se basa en un fenómeno de transporte mediado por la ecuación de *Difusión - Advección - Reacción* y que representa la hipótesis '*pare y avanza*'. La solución por el método de elementos finitos es realizada de manera individual para cada EDP, posteriormente se propone el acople correspondiente que se va a programar en el software Matlab.

El dominio espacial del problema dispuesto en esta investigación se muestra en la figura 3.1. Aquí, el Soma y la dendritas son representados por reservorios los cuales se establecen como las fronteras para las condiciones iniciales del planteamiento matemático. La parte del axón es la región espacial por donde la función de distribución se propagará y junto con los fronteras se discretizará para la solución numérica del modelo del TA al dividir el dominio en elementos de tamaño h . Para evitar inestabilidades numéricas se establece el tamaño de los reservorio los suficientemente grandes ($50mm$) de modo que no se presente una reincorporación al axón de alguna proteína. La longitud de este último se establece de ($50mm$) teniendo en cuenta que el resultado de los desplazamiento de materiales en algunos estudios [57, 71, 4] no superan esta magnitud y al considerar las magnitudes de las velocidades promedio y los tiempos de simulación.

La construcción de la solución aproximada de cada una de las EDP es planteada mediante el método de Residuos Ponderados [77, 78, 79]. Tomando a ϕ_e ($e = 2, 1, 0, 0', 1', 2'$) como la variable solución de las concentraciones de cada uno de los estados para uno de los tramos divididos del dominio Ω^e , figura 3.2, y a $\hat{\phi}_e$ como su respectiva aproximación, el residuo para cada uno de los elementos $R_{e,\Omega}$ es definido como la diferencia entre ϕ_e y $\hat{\phi}_e$:

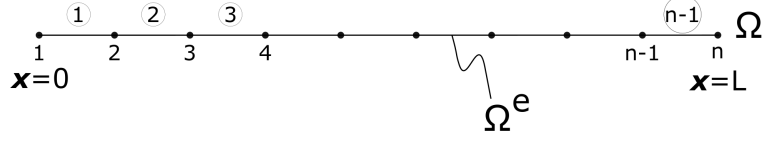


Figura 3.2: División del dominio Ω con n nodos y $n - 1$ elementos

$$R_{\Omega}^e = \|\phi_e - \hat{\phi}_e\| \quad (3.1)$$

Debido a que la minimización de R_{Ω}^e conlleva a la mejor aproximación, una forma de lograrlo es garantizando que $\phi_e \approx \hat{\phi}_e$ y que $R_{\Omega}^e = 0$. A partir de lo anterior y considerando que la sumatoria de cada residuo elemental multiplicado por una función de ponderación W , que evita que residuos con signo contrario se cancelen, proporciona el grado de aproximación obtenido sobre todo el segmento Ω^e , se puede plantear la siguiente expresión:

$$\int_{\Omega^e} W R_{\Omega}^e d\Omega^e = \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_e d\Omega^e = 0 \quad (3.2)$$

Si la expresión 3.2 es sustituida en cada ecuación del modelo del TA y se simplifica al realizar las respectivas operaciones con el objetivo de plantear los términos acumulativos, advectivos y reactivos de forma separada se obtiene el sistema mostrado en las ecuaciones 3.3 - 3.8 el cual representa el planteamiento para un elemento interno del dominio del axón Ω^e . Cada uno de los parámetros reactivos $\gamma_{i,j}$ son constantes y $\mathcal{R}_1 = \gamma_{1,2} + \gamma_{1,0} + \gamma_{1,1'}$, $\mathcal{R}_2 = \gamma_{0,1} + \gamma_{0,0'}$, $\mathcal{R}_3 = \gamma_{0',0} + \gamma_{0',1'}$ y $\mathcal{R}_4 = \gamma_{1',0'} + \gamma_{1',2'} + \gamma_{1',1}$.

$$\int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_2}{\partial t} d\Omega^e + u_a \int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_2}{\partial x} d\Omega^e + \gamma_{1,2} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_1 d\Omega^e - \gamma_{2,1} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_2 d\Omega^e = 0 \quad (3.3)$$

$$\int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_1}{\partial t} d\Omega^e + \gamma_{2,1} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_2 d\Omega^e + \gamma_{0,1} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_0 d\Omega^e + \gamma_{1',1} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{1'} d\Omega^e - \mathcal{R}_1 \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_1 d\Omega^e = 0 \quad (3.4)$$

$$\int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_0}{\partial t} d\Omega^e - D \int_{\Omega^e} W \frac{\partial^2 \hat{\phi}_0}{\partial x^2} d\Omega^e + \gamma_{1,0} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_1 d\Omega^e + \gamma_{0',0} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{0'} d\Omega^e - \mathcal{R}_2 \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_0 d\Omega^e = 0 \quad (3.5)$$

$$\int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_{0'}}{\partial t} d\Omega^e - D \int_{\Omega^e} W \frac{\partial^2 \hat{\phi}_{0'}}{\partial x^2} d\Omega^e + \gamma_{0,0'} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_0 d\Omega^e + \gamma_{1',0'} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{1'} d\Omega^e - \mathcal{R}_3 \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{0'} d\Omega^e = 0 \quad (3.6)$$

$$\int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_{1'}}{\partial t} d\Omega^e + \gamma_{0',1'} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{0'} d\Omega^e + \gamma_{2',1'} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{2'} d\Omega^e + \gamma_{1,1'} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_1 d\Omega^e - \mathcal{R}_4 \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{1'} d\Omega^e = 0 \quad (3.7)$$

$$\int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_{2'}}{\partial t} d\Omega^e - u_r \int_{\Omega^e} W \frac{\partial \hat{\phi}_{2'}}{\partial x} d\Omega^e + \gamma_{1',2'} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{1'} d\Omega^e - \gamma_{2',1'} \int_{\Omega^e} W \hat{\phi}_{2'} d\Omega^e = 0 \quad (3.8)$$

Para garantizar que las aproximaciones empleadas correspondan al espacio Sobolev $W^{2,2}$ y así obtener una matriz simétrica, los términos difusivos de las ecuaciones 3.5 y 3.6 son debilitados siguiendo el procedimiento detallado en el anexo A. Como consecuencia de este desarrollo los aportes difusivos se puede expresar como 3.9:

$$\int_{\Omega^e} W \frac{\partial^2 \hat{\phi}}{\partial x^2} d\Omega^e = - \int_{\Omega^e} \frac{\partial W}{\partial x} \frac{\partial \hat{\phi}}{\partial x} d\Omega^e + \int_{\Gamma} W \frac{\partial \hat{\phi}}{\partial x} d\Gamma \quad (3.9)$$

Cada $\hat{\phi}_e$ del anterior sistema de ecuaciones es una función polinómica que aproxima el valor de la variable concentración y se caracterizan por ser ortogonales, algunas utilizadas son: los Polinomios Legendre, de Laguerre, de Hermite y de Lagrange. Específicamente, los polinomios de Lagrange permiten construir una función de aproximación para cada elemento a través de una combinación lineal de polinomios que pasan por un conjunto de puntos como se muestra a continuación

$$\hat{\phi}_e = \sum_{l=0}^m \phi_l N_l = \phi_i N_i + \phi_j N_j, \quad (3.10)$$

donde m indica el grado del polinomio, ϕ_l son los respectivos coeficientes de la concentración del elemento que deberán ser determinados y N_l son las bases polinómicas que se evalúa como

$$N_i(x) = \prod_{j=0, j \neq i}^m \frac{x - x_j}{x_i - x_j}. \quad (3.11)$$

A partir de lo expuesto, cuando se reemplacen las funciones de aproximación $\hat{\phi}_e$ (ecuación

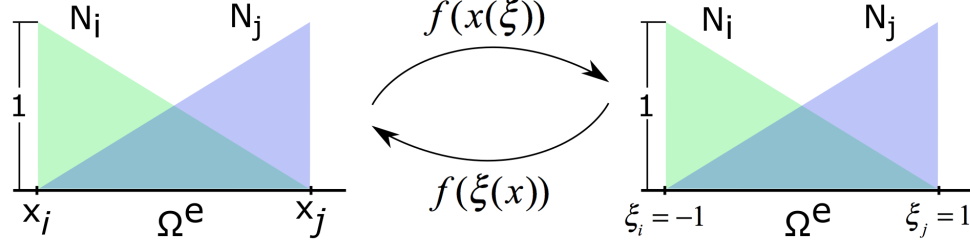


Figura 3.3: Transformación lineal de coordenadas globales a coordenadas locales para un elemento Unidimensional

3.10) junto con las respectivas bases, dadas por la expresión 3.11, para los tramos del dominio Ω se tendrá como resultado un sistema donde cada una de las integrales a resolver esta en función de las coordenadas del elemento. Esta situación implica que se deberán evaluar elemento a elemento. Una alternativa para generalizar este planteamiento y simplificar el procedimiento es a partir de una transformación de coordenadas globales a locales ($x \rightarrow \xi$) a través de un mapeo geométrico, figura 3.3.

En el Anexo B se detalla el proceso para la transformación de coordenadas que permite garantizar un sistema único que se evaluará una vez para todo el dominio, cuyos resultados mostrados en las ecuaciones B.5 y B.6 y ajustados a la variable concentración ϕ_e son

$$dx = \frac{2}{h}d\xi \quad \frac{\partial \hat{\phi}_i}{\partial x} = \frac{2}{h} \frac{\partial \hat{\phi}_i}{\partial \xi} \quad (3.12)$$

en tanto que ahora las funciones base en términos de ξ están dadas por

$$N_1(\xi) = \prod_{i=1, i \neq j}^2 \frac{\xi - \xi_i}{\xi_j - \xi_i} = \frac{1}{2}(1 - \xi); \quad N_2(\xi) = \prod_{i=1, i \neq j}^2 \frac{\xi - \xi_i}{\xi_j - \xi_i} = \frac{1}{2}(1 + \xi); \quad (3.13)$$

Al reemplazar los resultados anteriores para el mapeo geométrico en cada una de las ecuaciones de concentración 3.3 - 3.8 y simplificando, se llega ahora un sistema que está en función de las coordenadas ξ .

$$\frac{h}{2} \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_2}{\partial t} d\xi + u_a \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_2}{\partial \xi} d\xi + \frac{\gamma_{1,2}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_1 d\xi - \frac{\gamma_{2,1}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_2 d\xi = 0 \quad (3.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_1}{\partial t} d\xi + \frac{\gamma_{2,1}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_2 d\xi + \frac{\gamma_{0,1}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_0 d\xi + \\ \frac{\gamma_{1',1}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{1'} d\xi - \frac{\mathcal{R}_1 h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_1 d\xi = 0 \end{aligned} \quad (3.15)$$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_0}{\partial t} d\xi + \frac{2D}{h} \int_{-1}^1 \frac{\partial W}{\partial \xi} \frac{\partial \hat{\phi}_0}{\partial \xi} d\xi + \frac{\gamma_{1,0}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_1 d\xi + \\ \frac{\gamma_{0',0}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{0'} d\xi - \frac{\mathcal{R}_2h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_0 d\xi = 0 \end{aligned} \quad (3.16)$$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_{0'}}{\partial t} d\xi - \frac{2D}{h} \int_{-1}^1 \frac{\partial W}{\partial \xi} \frac{\partial \hat{\phi}_{0'}}{\partial \xi} d\xi + \frac{\gamma_{0,0'}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_0 d\xi + \\ \frac{\gamma_{1',0'}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{1'} d\xi - \frac{\mathcal{R}_3h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{0'} d\xi = 0 \end{aligned} \quad (3.17)$$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_{1'}}{\partial t} d\xi + \frac{\gamma_{1,1'}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_1 d\xi + \frac{\gamma_{0',1'}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{0'} d\xi + \\ \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{2'} d\xi - \frac{\mathcal{R}_4h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{1'} d\xi = 0 \end{aligned} \quad (3.18)$$

$$\frac{h}{2} \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_{2'}}{\partial t} d\xi - u_r \int_{-1}^1 W \frac{\partial \hat{\phi}_{2'}}{\partial \xi} d\xi + \frac{\gamma_{1',2}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{1'} d\xi - \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} \int_{-1}^1 W \hat{\phi}_{2'} d\xi = 0. \quad (3.19)$$

Este sistema describe el modelo del TA para un elemento interno del dominio Ω . Por esta razón no se ha involucrado el término correspondiente a los aportes de la frontera Γ que resultaron naturalmente del proceso de debilitación, 3.9, o por alguna imposición producto de la naturaleza del fenómeno. Sin embargo debido a que se considero que las fronteras del dominio del problema son reservorios de gran tamaño, no es necesario incluir alguna condición de contorno. Lo anterior sugiere que la conservación de proteínas existirá mientras el flujo se desplace dentro de Ω y cuando alcance los reservorios se plantea un mecanismo de reciclaje o de transferencia a otra neurona. De este modo y teniendo en cuenta que una opción de escribir de manera compacta este sistema es haciendo uso de la notación de producto interno¹, se puede sintetizar de la siguiente manera

$$\frac{h}{2} \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_2}{\partial t} \right\rangle + u_a \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_2}{\partial x} \right\rangle + \frac{\gamma_{1,2}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_1 \rangle - \frac{\gamma_{2,1}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_2 \rangle = 0 \quad (3.20)$$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_1}{\partial t} \right\rangle + \frac{\gamma_{2,1}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_2 \rangle + \frac{\gamma_{0,1}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_0 \rangle + \\ \frac{\gamma_{1',1}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{1'} \rangle - \frac{\mathcal{R}_1h}{2} \langle W, \hat{\phi}_1 \rangle = 0 \end{aligned} \quad (3.21)$$

¹El producto interno de dos funciones contenidos dentro del espacio de Hilbert L^2 puede plantearse como $\langle f, g \rangle = \int_a^b f(x)g(x)dx$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_0}{\partial t} \right\rangle + \frac{2D}{h} \left\langle \frac{\partial W}{\partial \xi}, \frac{\partial \hat{\phi}_0}{\partial \xi} \right\rangle + \frac{\gamma_{1,0}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_1 \rangle + \\ \frac{\gamma_{0',0}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{0'} \rangle - \frac{\mathcal{R}_2h}{2} \langle W, \hat{\phi}_0 \rangle = 0 \end{aligned} \quad (3.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_{0'}}{\partial t} \right\rangle + \frac{2D}{h} \left\langle \frac{\partial W}{\partial \xi}, \frac{\partial \hat{\phi}_{0'}}{\partial \xi} \right\rangle + \frac{\gamma_{0,0'}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_0 \rangle + \\ \frac{\gamma_{1',0'}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{1'} \rangle - \frac{\mathcal{R}_3h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{0'} \rangle = 0 \end{aligned} \quad (3.23)$$

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_{1'}}{\partial t} \right\rangle + \frac{\gamma_{1,1'}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_1 \rangle + \frac{\gamma_{0',1}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{0'} \rangle + \\ \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{2'} \rangle - \frac{\mathcal{R}_4h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{1'} \rangle = 0 \end{aligned} \quad (3.24)$$

$$\frac{h}{2} \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_{2'}}{\partial t} \right\rangle - u_r \left\langle W, \frac{\partial \hat{\phi}_{2'}}{\partial \xi} \right\rangle + \frac{\gamma_{1',2'}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{1'} \rangle - \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} \langle W, \hat{\phi}_{2'} \rangle = 0 \quad (3.25)$$

Las funciones $\hat{\phi}_e$ de cada una de estas ecuaciones son sustituidas por una combinación lineal polinómica representada en la ecuación 3.10. Para la discretización planteada aquí se utilizarán aproximaciones de primer orden por lo que $m = 1$, obteniendo así dos incógnitas ϕ_e^i y ϕ_e^j . En tanto que para las ponderaciones W se aplica el método el Galerkin el cual las sustituye por las mismas funciones de aproximación, de este modo se garantiza que se tendrán tantas ecuaciones como variables de concentración a determinar se tengan para cada elemento del dominio. A partir de lo anterior y despejando el factor que contiene la derivada temporal, la ecuación 3.20 puede ser planteada como un sistema matricial de productos internos de la forma

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_j, N_i \rangle & \langle N_j, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\phi_2^i}{dt} \\ \frac{\phi_2^j}{dt} \end{pmatrix} = -u_a \begin{pmatrix} \left\langle N_i, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle N_i, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \\ \left\langle N_j, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle N_j, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_2^i \\ \phi_2^j \end{pmatrix} \\ + \frac{\gamma_{1,2}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1^i \\ \phi_1^j \end{pmatrix} - \frac{\gamma_{2,1}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_2^i \\ \phi_2^j \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3.26)$$

donde la particularidad resulta al observar que las matrices de las términos acumulativos y reactivos son iguales y solo se diferencian de las constantes que las multiplican, en tanto que la matriz advectiva su producto interno se multiplica por la derivada del polinomio $N_{i,j}$ con

respecto a ξ . Para la ecuación de concentración 3.21 debido a que es un estado de transición no presenta aportes por fenómenos de transporte, por lo tanto solo se tendrán productos de matrices de la forma acumulativa y las constantes reactivas, es decir:

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_j, N_i \rangle & \langle N_j, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\phi_1^i}{dt} \\ \frac{\phi_1^j}{dt} \end{pmatrix} &= \frac{\gamma_{2,1}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_2^i \\ \phi_2^j \end{pmatrix} \\ + \frac{\gamma_{0,1}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_0^i \\ \phi_0^j \end{pmatrix} &+ \frac{\gamma_{1',1}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{1'}^i \\ \phi_{1'}^j \end{pmatrix} \\ &- \frac{\mathcal{R}_1h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1^i \\ \phi_1^j \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3.27)$$

La ecuación 3.22 representa el estado desacoplado de las proteínas unidas a la Kinesina teniendo como consecuencia un transporte difusivo, el resultado de este termino fue producto del debilitamiento. Con relación a las expresiones anteriores esta es la única matriz que resulta en un producto interno entre las derivadas de las funciones base N_i y N_j , en tanto que los demás factores toman la misma estructura ya que se utilizan términos reactivos y acumulativos multiplicados por diferentes constantes. Al plantear su sistema matricial se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_j, N_i \rangle & \langle N_j, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\phi_0^i}{dt} \\ \frac{\phi_0^j}{dt} \end{pmatrix} &= -\frac{2D}{h} \begin{pmatrix} \left\langle \frac{\partial N_i}{\partial \xi}, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial N_i}{\partial \xi}, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \\ \left\langle \frac{\partial N_j}{\partial \xi}, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial N_j}{\partial \xi}, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{d\phi_0^i}{dt} \\ \frac{d\phi_0^j}{dt} \end{pmatrix} + \\ \frac{\gamma_{1,0}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1^i \\ \phi_1^j \end{pmatrix} &+ \frac{\gamma_{0',0}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{0'}^i \\ \phi_{0'}^j \end{pmatrix} - \\ &\frac{\mathcal{R}_2h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_0^i \\ \phi_0^j \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (3.28)$$

Con respecto a las ecuaciones 3.20, 3.21 y 3.22, éstas representan el comportamiento advectivo, difusivo e intermitente anterógrado del transporte axonal para un elemento del dominio. La representación retrógrada está dada por las expresiones 3.23, 3.24 y 3.25 y en conjunto modelan la dinámica asincrónica, intermitente y bidireccional. Ambas componentes presentan similitud en su estructura por lo que el planteamiento de las matrices resulta ser análogo y su diferencia esta centrada nuevamente en las constantes, en este sentido se llega a:

$$\begin{aligned}
 \frac{h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_j, N_i \rangle & \langle N_j, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\phi_{0'}^i}{dt} \\ \frac{\phi_{0'}^j}{dt} \end{pmatrix} &= -\frac{2D}{h} \begin{pmatrix} \left\langle \frac{\partial N_i}{\partial \xi}, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial N_i}{\partial \xi}, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \\ \left\langle \frac{\partial N_j}{\partial \xi}, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial N_j}{\partial \xi}, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{d\phi_{0'}^i}{dt} \\ \frac{d\phi_{0'}^j}{dt} \end{pmatrix} + \\
 \frac{\gamma_{0,0'}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_0^i \\ \phi_0^j \end{pmatrix} &+ \frac{\gamma_{1',0'}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{1'}^i \\ \phi_{1'}^j \end{pmatrix} - \\
 &\frac{\mathcal{R}_3 h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{0'}^i \\ \phi_{0'}^j \end{pmatrix}
 \end{aligned} \tag{3.29}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_j, N_i \rangle & \langle N_j, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\phi_{1'}^i}{dt} \\ \frac{\phi_{1'}^j}{dt} \end{pmatrix} &= \frac{\gamma_{1,1'}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1^i \\ \phi_1^j \end{pmatrix} \\
 + \frac{\gamma_{0',1}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{0'}^i \\ \phi_{0'}^j \end{pmatrix} &+ \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{2'}^i \\ \phi_{2'}^j \end{pmatrix} \\
 &- \frac{\mathcal{R}_4 h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{1'}^i \\ \phi_{1'}^j \end{pmatrix}
 \end{aligned} \tag{3.30}$$

$$\begin{aligned}
 \frac{h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_j, N_i \rangle & \langle N_j, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\phi_{2'}^i}{dt} \\ \frac{\phi_{2'}^j}{dt} \end{pmatrix} &= u_r \begin{pmatrix} \left\langle N_i, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle N_i, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \\ \left\langle N_j, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle N_j, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{2'}^i \\ \phi_{2'}^j \end{pmatrix} \\
 + \frac{\gamma_{1',2'}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{1'}^i \\ \phi_{1'}^j \end{pmatrix} &- \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_{2'}^i \\ \phi_{2'}^j \end{pmatrix}
 \end{aligned} \tag{3.31}$$

Con el fin escribir cada uno de estos resultados de una forma compacta se propone la siguiente notación: las matrices acumulativa y reactiva por medio de $[\mathbf{C}]$, a la advectiva por $[\mathbf{A}]$ y a la difusiva como $[\mathbf{D}]$, en tanto que a los vectores columna que contienen las variables de concentración $\phi_e^{i,j}$ y a sus derivadas temporales $\frac{d\phi_e^{i,j}}{dt}$ mediante $[\phi_e]$ y $\left[\frac{d\phi_e}{dt}\right]$, respectivamente. De acuerdo a lo anterior el planteamiento de las ecuaciones en su notación compacta es:

$$\frac{h}{2}[\mathbf{C}] \left[\frac{d\phi_2}{dt}\right] = - \left(u_a[\mathbf{A}] + \frac{\gamma_{2,1}h}{2}[\mathbf{C}] \right) [\phi_2] + \frac{\gamma_{1,2}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_1] \tag{3.32}$$

$$\frac{h}{2}[\mathbf{C}] \left[\frac{d\phi_1}{dt}\right] = \frac{\gamma_{2,1}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_2] - \frac{\mathcal{R}_1 h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_1] + \frac{\gamma_{0,1}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_0] + \frac{\gamma_{1',1'}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_{1'}] \tag{3.33}$$

$$\frac{h}{2}[\mathbf{C}] \left[\frac{d\phi_0}{dt} \right] = \frac{\gamma_{1,0}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_1] - \left(\frac{2D}{h}[\mathbf{D}] + \frac{\mathcal{R}_2h}{2}[\mathbf{C}] \right) [\phi_0] + \frac{\gamma_{0',0}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_{0'}] \quad (3.34)$$

$$\frac{h}{2}[\mathbf{C}] \left[\frac{d\phi_{0'}}{dt} \right] = \frac{\gamma_{0,0'}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_0] - \left(\frac{2D}{h}[\mathbf{D}] + \frac{\mathcal{R}_3h}{2}[\mathbf{C}] \right) [\phi_{0'}] + \frac{\gamma_{1',0'}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_{1'}] \quad (3.35)$$

$$\frac{h}{2}[\mathbf{C}] \left[\frac{d\phi_{1'}}{dt} \right] = \frac{\gamma_{1,1'}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_1] + \frac{\gamma_{0',1}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_{0'}] - \frac{\mathcal{R}_4h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_{1'}] + \frac{\gamma_{2',1'}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_{2'}] \quad (3.36)$$

$$\frac{h}{2}[\mathbf{C}] \left[\frac{d\phi_{2'}}{dt} \right] = \frac{\gamma_{1',2'}h}{2}[\mathbf{C}] [\phi_{1'}] + \left(u_r[\mathbf{A}] - \frac{\gamma_{2',1'}h}{2}[\mathbf{C}] \right) [\phi_{2'}] \quad (3.37)$$

Al reescribir el sistema con la notación propuesta se observa que en general el modelo esta descrito por las matrices elementales capacitiva $[\mathbf{C}]$, advectiva $[\mathbf{A}]$ y difusiva $[\mathbf{D}]$. La solución de los productos internos para cada matriz, con N_i y N_j representados por la ecuación 3.13, son ampliamente abordados en la literatura. Las expresiones 3.38 - 3.40 muestran los resultados de su respectiva evaluación junto con una modificación al considerar que en la implementación se incluye un método donde el tamaño de los elementos no es constante, por el contrario, varían en función de los gradientes de las variables concentración ϕ_e en cada avance temporal lo cual implica tener matrices diferentes.

$$[\underline{\mathbf{C}}] = \frac{h}{2} \begin{pmatrix} \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \\ \langle N_i, N_i \rangle & \langle N_i, N_j \rangle \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{h}{3} & \frac{h}{6} \\ \frac{h}{6} & \frac{h}{3} \end{pmatrix} \quad (3.38)$$

$$[\underline{\mathbf{AD}}] = \begin{pmatrix} \left\langle N_i, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle N_i, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \\ \left\langle N_j, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle N_j, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.39)$$

$$[\underline{\mathbf{DI}}] = \begin{pmatrix} \left\langle \frac{\partial N_i}{\partial \xi}, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial N_i}{\partial \xi}, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \\ \left\langle \frac{\partial N_j}{\partial \xi}, \frac{\partial N_i}{\partial \xi} \right\rangle & \left\langle \frac{\partial N_j}{\partial \xi}, \frac{\partial N_j}{\partial \xi} \right\rangle \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{h} & -\frac{1}{h} \\ -\frac{1}{h} & \frac{1}{h} \end{pmatrix} \quad (3.40)$$

Las expresiones (3.32 - 3.37) forman un conjunto de 12×12 ecuaciones para un elemento k -ésimo del dominio discretizado Ω que está formado por los nodos i, j , los cuales contienen la información sobre la solución de los seis estados dinámicos del TA, figura 3.4. Una alternativa para representar de forma agrupada el modelo consiste en construir un sistema matricial acoplado donde cada uno de sus elementos corresponden a los términos de las ecuaciones 3.32 - 3.37 y sus vectores contienen las respectivas variables de estado ϕ_e y $\frac{d\phi_e}{dt}$. a partir

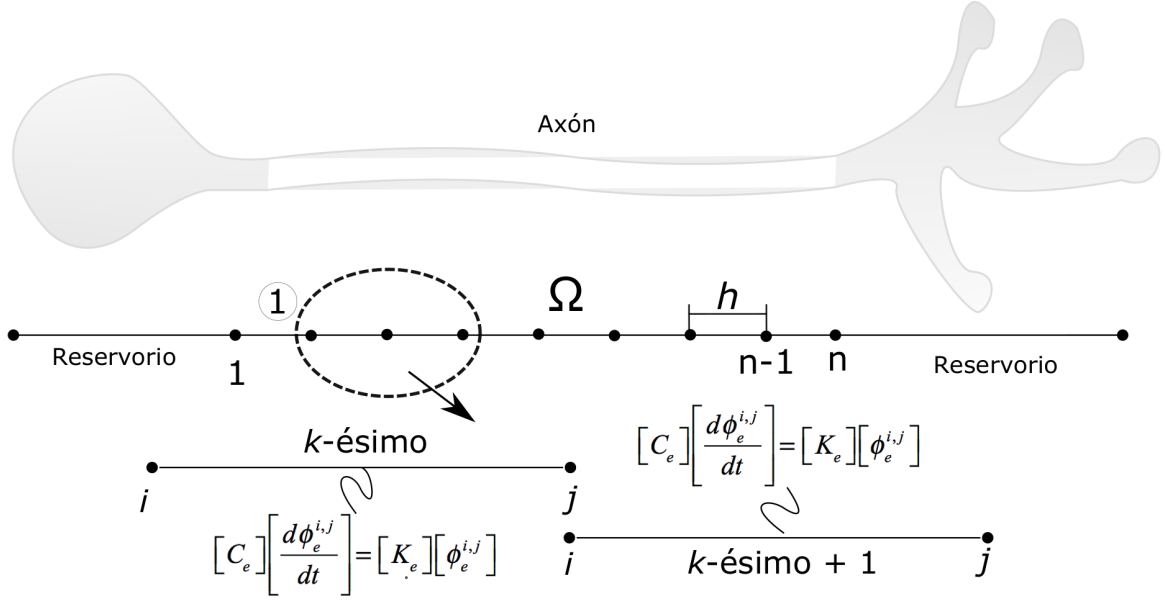


Figura 3.4: Discretización espacial del dominio Ω .

de lo expresado el miembro izquierdo se representa por medio de 3.41, mientras que el lado derecho es planteado como 3.42.

$$\begin{pmatrix} [C] & [0] & [0] & [0] & [0] & [0] \\ [0] & [C] & [0] & [0] & [0] & [0] \\ [0] & [0] & [C] & [0] & [0] & [0] \\ [0] & [0] & [0] & [C] & [0] & [0] \\ [0] & [0] & [0] & [0] & [C] & [0] \\ [0] & [0] & [0] & [0] & [0] & [C] \end{pmatrix}_{12 \times 12} \begin{pmatrix} \left[\frac{\phi_2}{dt} \right] \\ \left[\frac{\phi_1}{dt} \right] \\ \left[\frac{\phi_0}{dt} \right] \\ \left[\frac{\phi_{0'}}{dt} \right] \\ \left[\frac{\phi_{1'}}{dt} \right] \\ \left[\frac{\phi_{2'}}{dt} \right] \end{pmatrix}_{12 \times 1} \quad (3.41)$$

$$\begin{pmatrix} [\mathcal{A}_1] & \gamma_{1,2} [C] & [0] & [0] & [0] & [0] \\ \gamma_{2,1} [C] & -\mathcal{R}_1 [C] & \gamma_{0,1} [C] & [0] & \gamma_{1',1} [C] & [0] \\ [0] & \gamma_{2,1} [C] & [\mathcal{A}_2] & \gamma_{0',0} [C] & [0] & [0] \\ [0] & [0] & \gamma_{0,0'} [C] & [\mathcal{A}_3] & \gamma_{1',0} [C] & [0] \\ [0] & \gamma_{1,1'} [C] & [0] & \gamma_{0',1} [C] & [\mathcal{R}_4] & \gamma_{2',1'} [C] \\ [0] & [0] & [0] & [0] & \gamma_{1',2'} [C] & [\mathcal{A}_4] \end{pmatrix} \begin{pmatrix} [\phi_2] \\ [\phi_1] \\ [\phi_0] \\ [\phi_{0'}] \\ [\phi_{1'}] \\ [\phi_{2'}] \end{pmatrix} \quad (3.42)$$

Para esta representación, $[0]$ indica que es una matriz 2×2 de ceros, a 3.41 se le conoce como la matriz capacitiva elemental y se representa por $[C_e]$. Con respecto a 3.42 se le denomina matriz de rigidez elemental $[K_e]$ y con el ánimo de simplificar su construcción se han establecido los las constantes expresadas en 3.43.

$$\begin{aligned}
[\mathcal{A}_1] &= -\frac{u_a}{2} [AD] - \gamma_{2,1} [C] \\
[\mathcal{A}_2] &= -D [\underline{\underline{DI}}] - \mathcal{R}_2 [\underline{\underline{C}}] \\
[\mathcal{A}_3] &= -D [\underline{\underline{DI}}] - \mathcal{R}_3 [\underline{\underline{C}}] \\
[\mathcal{A}_4] &= \frac{u_r}{2} [AD] - \gamma_{2',1'} [C]
\end{aligned} \tag{3.43}$$

Todo lo detallado hasta aquí puede ahora ser resumido por medio de la expresión 3.44, representado así un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias temporales para un elemento del dominio.

$$[C_e] \left[\frac{\phi_e}{dt} \right] = [K_e] [\phi_p] \tag{3.44}$$

Cuando se enmalla el dominio se asegura una conexión adecuada entre los tramos formados. Para un problema unidimensional dos elementos comparten un nodo específico el cual contiene parte de la solución de cada segmento, figura 3.4. Resulta claro entonces que al momento de plantear la expresión 3.44 para cada elemento del dominio existirán nodos donde una ecuación se acoplará con otra. Para garantizar en esta situación un ensamble adecuado de la matriz capacitiva y de rigidez elemental, se organizan de manera que en las primeras filas se ubiquen los aportes de cada estado en el primer nodo i y las siguientes a su respectivo nodo j . A continuación se muestra de manera esquemática la forma en el que quedan organizados cada uno de los elementos de las matrices, $[C_e]$ y $[K_e]$, donde los subíndices indica fila y columna de los sistemas originalmente planteados.

$$\begin{pmatrix}
 c_{1,1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{1,2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & c_{3,3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{3,4} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & c_{5,5} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{5,6} & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & c_{7,7} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{7,8} & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & c_{9,9} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{9,10} & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{11,11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{11,12} \\
 c_{2,1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{2,2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & c_{4,3} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{4,4} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & c_{6,5} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{6,6} & 0 & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & c_{8,7} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{8,8} & 0 & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & c_{10,9} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{10,10} & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{12,11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{12,12}
 \end{pmatrix}
 \begin{pmatrix}
 \hat{\phi}_2^i \\
 \hat{\phi}_1^i \\
 \hat{\phi}_0^i \\
 \hat{\phi}_{0'}^i \\
 \hat{\phi}_{1'}^i \\
 \hat{\phi}_{2'}^i \\
 \hat{\phi}_2^j \\
 \hat{\phi}_1^j \\
 \hat{\phi}_0^j \\
 \hat{\phi}_{0'}^j \\
 \hat{\phi}_{1'}^j \\
 \hat{\phi}_{2'}^j
 \end{pmatrix}
 \quad (3.45)$$

$$\begin{pmatrix}
 k_{1,1} & k_{1,3} & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{1,2} & k_{1,4} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 k_{3,1} & k_{3,3} & k_{3,5} & 0 & k_{3,9} & 0 & k_{3,2} & k_{3,4} & k_{3,6} & 0 & k_{3,10} & 0 \\
 0 & k_{5,3} & k_{5,5} & k_{5,7} & 0 & 0 & 0 & k_{5,4} & k_{5,6} & k_{5,8} & 0 & 0 \\
 0 & 0 & k_{7,5} & k_{7,7} & k_{7,9} & 0 & 0 & k_{7,6} & k_{7,8} & k_{7,10} & 0 & 0 \\
 0 & k_{9,3} & 0 & k_{9,7} & k_{9,9} & k_{9,11} & 0 & k_{9,4} & 0 & k_{9,8} & k_{9,10} & k_{9,12} \\
 0 & 0 & 0 & 0 & k_{11,9} & k_{11,11} & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{11,10} & k_{11,12} \\
 k_{2,1} & k_{2,3} & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{2,2} & k_{2,4} & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 k_{4,1} & k_{4,3} & k_{4,5} & 0 & k_{4,9} & 0 & k_{4,2} & k_{4,4} & k_{4,6} & 0 & k_{4,10} & 0 \\
 0 & k_{6,3} & k_{6,5} & k_{6,7} & 0 & 0 & 0 & k_{6,4} & k_{6,6} & k_{6,8} & 0 & 0 \\
 0 & 0 & k_{8,5} & k_{8,7} & k_{8,9} & 0 & 0 & 0 & k_{8,6} & k_{8,8} & k_{8,10} & 0 \\
 0 & k_{10,3} & 0 & k_{10,7} & k_{10,9} & k_{10,11} & 0 & k_{10,4} & 0 & k_{10,8} & k_{10,10} & k_{10,12} \\
 0 & 0 & 0 & 0 & k_{12,9} & k_{12,11} & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{12,10} & k_{12,12}
 \end{pmatrix}
 \begin{pmatrix}
 \phi_2^i \\
 \phi_1^i \\
 \phi_0^i \\
 \phi_{0'}^i \\
 \phi_{1'}^i \\
 \phi_{2'}^i \\
 \phi_2^j \\
 \phi_1^j \\
 \phi_0^j \\
 \phi_{0'}^j \\
 \phi_{1'}^j \\
 \phi_{2'}^j
 \end{pmatrix}
 \quad (3.46)$$

El procedimiento para acoplar las matrices elementales para cada uno de los segmentos que constituyen el dominio Ω y que implicarán obtener un sistema que representa la solución total del modelo es planteado a continuación. A partir de la figura 3.4 se observa que para un elemento k -ésimo el nodo j es común con el que es el nodo i del elemento contiguo, por lo tanto los términos que corresponden a las variables ϕ_e^j de $[C_e]$ y $[K_e]$ de las expresiones 3.45 y 3.46 coinciden con ϕ_e^i de las matrices del siguiente segmento. De forma representativa se muestra un ejemplo del ensamble de las matrices de rigidez elemental para dos elementos adyacentes y que comparten un nodo específico, las cantidades en negrilla corresponden a los aportes del tramo vecino.

$$\begin{pmatrix} \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & k_{2,2} + \mathbf{k}_{1,1} & k_{2,4} + \mathbf{k}_{1,3} & 0 & 0 & 0 & \dots \\ \dots & k_{4,2} + \mathbf{k}_{3,1} & k_{4,4} + \mathbf{k}_{3,3} & k_{4,6} + \mathbf{k}_{3,5} & 0 & k_{4,10} + \mathbf{k}_{3,9} & \dots \\ \dots & 0 & k_{6,4} + \mathbf{k}_{5,3} & k_{6,6} + \mathbf{k}_{5,5} & k_{6,8} + \mathbf{k}_{5,7} & 0 & \dots \\ \dots & 0 & 0 & k_{8,6} + \mathbf{k}_{7,5} & k_{8,8} + \mathbf{k}_{7,7} & k_{8,10} + \mathbf{k}_{7,9} & \dots \\ \dots & 0 & k_{10,4} + \mathbf{k}_{9,3} & 0 & k_{10,8} + \mathbf{k}_{9,7} & k_{10,10} + \mathbf{k}_{9,9} & \dots \\ \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{12,10} + \mathbf{k}_{11,9} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \dots \\ \phi_2 \\ \phi_1 \\ \phi_0 \\ \phi_{0'} \\ \phi_{1'} \\ \phi_{2'} \\ \dots \end{pmatrix} \quad (3.47)$$

De manera similar se acopla las matrices capacitivas elementales. A los resultados anteriores se les conocen como matriz de rigidez $[K]$ y capacitiva $[C]$ global, respectivamente. Nuevamente en notación matricial este sistema se expresa como 3.48, el cual representa un conjunto de ecuación diferenciales ordinarias temporales $[\dot{\phi}_e]$ para todo el dominio Ω y su respectiva solución es construida a partir de esquemas de avance temporal.

$$[C] [\dot{\phi}_e] = [K] [\phi_e] \quad (3.48)$$

3.2. Discretización temporal

El sistema planteado en la sección anterior por medio de la ecuación 3.48 corresponde a la solución transitoria del modelo del TA o a su forma estable si se hace $[\dot{\phi}_e] = 0$. Para evaluar las derivadas temporales se usará el método de las diferencias finitas, en el que se considera que el valor de una función, continua y diferenciable dentro de un intervalo, en el punto $x_o + \Delta x$ se puede estimar por medio de las series de Taylor alrededor de x_o como:

$$f(x_o + \Delta x) = f(x_o) + \left. \frac{df}{dx} \right|_{x_o} \Delta x + \left. \frac{d^2 f}{dx^2} \right|_{x_o} \frac{\Delta x^2}{2} + \dots + \left. \frac{d^n f}{dx^n} \right|_{x_o} \frac{\Delta x^n}{n!}. \quad (3.49)$$

Al conocer los valores de la función en los puntos x_o y $x_o + \Delta x$ se puede encontrar la primera derivada al despejarla de la expresión 3.49, lo cual resulta en:

$$\left. \frac{df}{dx} \right|_{x_o} = \frac{f(x_o + \Delta x) - f(x_o)}{\Delta x} - \left. \frac{d^2 f}{dx^2} \right|_{x_o} \frac{\Delta x^2}{2} - \dots - \left. \frac{d^n f}{dx^n} \right|_{x_o} \frac{\Delta x^n}{n!} \quad (3.50)$$

Si el error de truncamiento es planteado a partir del incremento Δx se puede expresar 3.50 de forma aproximada por medio de la ecuación 3.51.

$$\left. \frac{d\phi}{dx} \right|_{x_o} \approx \frac{\phi^{\Delta x + x_o} - \phi^{x_o}}{\Delta x} \quad (3.51)$$

la cual se conoce como la aproximación de la derivada por una diferencia finita hacia adelante. Si se realiza el mismo procedimiento pero ahora las series se evalúan alrededor de $x_o + \Delta x$ se obtiene una diferencia finita hacia atrás.

$$\left. \frac{d\phi}{dx} \right|_{x_o + \Delta x} \approx \frac{\phi^{\Delta x + x_o} - \phi^{x_o}}{\Delta x} \quad (3.52)$$

Algunas variantes pueden ser realizadas con el fin de mejorar el error de truncamiento. Por ejemplo, errores de la magnitud de Δx^2 son obtenidos por medio de las diferencias finitas centradas o con métodos de dos niveles como el de Crank-Nicolson que se consigue al realizar un promedio entre las ecuaciones 3.51 y 3.52. Específicamente, para este estudio se propone un planteamiento general a partir de un parámetro κ el cual determina la construcción de un esquema particular para la solución transitoria del problema.

Si para el conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias representadas por el sistema 3.48, el vector que contiene las derivadas temporales se evalúa a partir de una aproximación por medio de diferencias finitas hacia adelante se obtiene:

$$[C] \frac{\phi^{t_o + \Delta t} - \phi^{t_o}}{\Delta t} = [K] [\phi]^{t_o} \quad (3.53)$$

Debido a que el interés está dirigido en encontrar la magnitud de las variables concentración ϕ_e en un tiempo $t_o + \Delta t$ posterior, de la ecuación 3.53 se despeja $\phi^{t_o + \Delta t}$

$$[C] \phi^{t_o + \Delta t} = (\Delta t [K] + [C]) [\phi]^{t_o} \quad (3.54)$$

a éste método se le conoce como Euler hacia adelante (*Forward-Euler*) el cual es un esquema explícito, condicionalmente estable, donde se necesita de un valor de tamaño de paso temporal máximo Δt para garantizar una condición de estabilidad. Planteando ahora el sistema 3.48 a partir de las diferencias finitas hacia atrás se llega a:

$$[C] \frac{\phi^{t_o + \Delta t} - \phi^{t_o}}{\Delta t} = [K] [\phi]^{t_o + \Delta t} \quad (3.55)$$

al agrupar los términos correspondientes a $\phi^{t_o + \Delta t}$ se obtiene el método de Euler hacia atrás (*Backward-Euler*) siendo éste un esquema implícito incondicionalmente estable, libre de oscilaciones.

$$([C] - \Delta t [K]) [\phi]^{t_o + \Delta t} = [C] [\phi]^{t_o} \quad (3.56)$$

Al realizar un promedio de los métodos presentados en las ecuaciones 3.54 y 3.56 se obtiene el esquema de Crank-Nicolson:

$$\left([C] - \frac{1}{2} \Delta t [K] \right) [\phi]^{t_o + \Delta t} = \left(\frac{1}{2} \Delta t [K] + [C] \right) [\phi]^{t_o} \quad (3.57)$$

Finalmente, la construcción de una formulación general que permita determinar cualquiera de los esquemas anteriores a través de un parámetro κ es planteada a partir de la ecuación 3.58. El ajuste de κ con valores de $\kappa = 0$, $\kappa = 1$ y $\kappa = \frac{1}{2}$ resulta en esquemas explícito, implícito y semi-implícito (Crank-Nicolson), respectivamente.

$$([C] - \kappa \Delta t [K]) [\phi]^{t_o + \Delta t} = ((1 - \kappa) \Delta t [K] + [C]) [\phi]^{t_o} \quad (3.58)$$

3.3. Mallado adaptativo

En el método de elementos finitos, el dominio espacial del problema es discretizado en sub-dominios que se obtienen al dividirlo en elementos compuestos por nodos formando una malla (figura 3.4). Los costos computacionales del problema están vinculados, entre otras cosas, al enmallado espacial que además de influir en la demanda computacional se relaciona directamente con las propiedades y características de la solución obtenida. Una malla muy gruesa puede producir soluciones inexactas o generar oscilaciones artificiales, en tanto que una muy fina lleva a demandas computacionales muy grandes que en algunos casos pueden llegar a ser innecesarias. El tamaño adecuado del elemento puede determinar la convergencia, consistencia y estabilidad del modelo. Una situación clara es que el tamaño del elemento esta en función de los gradientes de las variables solución, por ejemplo, en CFD (*Computational Fluid Dynamic*) sectores dentro del dominio que presenten turbulencias se requiere de una malla muy fina con el fin lograr de capturar el fenómeno, en tanto que en zonas laminares se puede establecer una malla menos densa. En deformaciones de solidos, geometrías inhomogéneas requieren un discretización muy fina que sea capaz de modelar correctamente la geometría [80]. Una alternativa para mejorar los costos computacionales sin afectar los resultados numéricos es por medio una densificación dinámica de elementos en el dominio dependiendo de los gradientes presentes. La adaptación de la malla planteada en este trabajo se basa en el procedimiento realizado en [80].

El producto del gradiente del campo de la variable de estudio por el tamaño del elemento y su error local son parámetros que permiten establecer una correcta discretización espacial, para ambos casos deben permanecer constantes para todo el dominio Ω . El criterio para elegir el tamaño de elementos es

$$c(\phi) = h_{ep} \|\phi\| = C \quad (3.59)$$

donde h_{ep} es el tamaño adecuado del elemento a evaluar, $\|\phi\|$ es la norma euclidiana de la variable concentración y C se toma como una constante determinada por

$$c = \frac{\lambda}{N_e} \sum_e h_e \|\phi\| \quad (3.60)$$

siendo h_e y N_e el tamaño y la cantidad total de elementos de la malla actual, respectivamente. A partir de la ecuación 3.59 se establece el tamaño ideal por medio de la expresión 3.61, donde se han incluido la longitud máxima h_{max} y mínima h_{min} que puede tomar un elemento con el fin de asegurar valores dentro de un intervalo adecuado y así evitar magnitudes por fuera de lo normal.

$$h_{ep} = \frac{C}{\max \left\{ \min \left\{ \|\phi\|, \frac{C}{h_{min}} \right\}, \frac{C}{h_{max}} \right\}} \quad (3.61)$$

La cantidad máxima de elementos N_{max} que puede admitir el modelo debe ser especificada con el fin de garantizar que el proceso de refinamiento esté siempre controlado. El factor λ de la ecuación 3.60 garantiza que si $N_{ep} < N_{max}$ el proceso puede admitir más elementos, su evaluación es a través de

$$\lambda = \max \left\{ \frac{N_{ep}}{N_{max}}, 1 \right\} \quad (3.62)$$

El número de elementos actuales N_{ep} se obtiene al establecer la relación entre la longitud actual l_a y la calculada l_{ep} por medio de

$$N_{ep} = \sum_e \frac{l_a}{l_{ep}} \quad (3.63)$$

La expresión anterior muestra que el valor de λ estará siempre entre un valor de $[0, 1]$, si el valor es más cercano a cero indica que más elementos va admitir la malla. El valor de cero se obtiene al considerar que la cantidad N_{max} es tan grande que el denominador de la fracción de la expresión 3.62 se acerca a ∞ . Para este trabajo se plantea un numero muy grande de elementos permitidos por lo que lambda tomará valores entre $\lambda = [0, 1]$ y se mantendrá constante para cada avance de tiempo. La estrategia programada aquí se enumera a continuación:

1. Se evalúa el tamaño correcto del elemento a partir de las expresiones 3.61 y 3.60.
2. Con el tamaño correcto de los elementos h_{ep} se establecen los criterios que determinan si un elemento debe ser refinado o no. Es decir, si $h_{ep} < h_e$ se debe refinar o si existen nodos que deben ser removidos cuando $h_{ep} > h_e$.
3. La solución de las variables concentración ϕ_j debe ser interpolada a la nueva malla.

Este proceso se debe repetir en cada solución temporal de manera que la discretización se acopla al comportamiento de la solución específica agrupando los nodos en zonas donde se encuentra la función de distribución.

3.4. Implementación

Hasta aquí se abordaron las bases necesarias para el desarrollo y solución del modelo dinámico del transporte axonal. A continuación se planteará los aspectos y condiciones establecidas para la programación en el software Matlab.

- La dinámica del TA representada por las ecuaciones diferenciales parciales (2.28 - 2.33) son aproximadas y simuladas espacialmente por el sistema matricial dado por la expresión 3.48 y su estado transitorio es construido a partir de un esquema general determinado por el parámetro κ , ecuación 3.58.
- Las condiciones iniciales del problema son planteadas considerando dos casos. En el primero, las proteínas liberadas al axón se modelan por medio de una función de distribución Normal dada por la expresión 2.26, y el segundo, su disposición se representa a través de la función de distribución Gamma 2.27. Estas funciones son aplicadas en $\phi_0(x, 0)$ con $x = 50$, teniendo en cuenta la configuración del dominio Ω , figura 3.1. Para los demás estados se tiene que $\phi_e(x, 0) = 0$ considerando que luego de sintetizadas su único mecanismo de transporte es difusivo hasta que se logran acoplar a un motor molecular y un MT, respectivamente.
- Debido a que los parámetros del modelo han sido determinados en ordenes de $x10^{-9}$, el tamaño de la malla debe ser lo suficientemente pequeño para lograr capturar el fenómeno y evitar inestabilidades numéricas. Establecer un tamaño del elemento h muy pequeño convierte al sistema computacionalmente pesado, provocando aumentos en los tiempos de simulación. Por lo tanto se construye un mallado adaptativo que es aplicado en cada paso de tiempo de manera que la discretización adecuada se determina en función del gradiente de la variable concentración. Para este procedimiento se toma como $h_{min} = 6,31524 \text{ mm}$ y $h_{min} = 0,002464 \text{ mm}$ los valores de la ecuación 3.61.
- Las magnitudes de los parámetros son tomados a partir de datos experimentales. De [32] la velocidad anterógrada $u_a = 0,51 \mu\text{ms}^{-1}$ y velocidad retrograda $u_r = 0,51 \mu\text{ms}^{-1}$. Para la difusión, la cual no fue originalmente incluida en algunos estudios propuestos, su papel es observado en [53] tomando valores de $0,1 \mu\text{m}^2/\text{s}$, $1 \mu\text{m}^2/\text{s}$, $10 \mu\text{m}^2/\text{s}$, $100 \mu\text{m}^2/\text{s}$ en tanto que en [57] las magnitudes variaban entre $0,04 - 0,4 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Para este trabajo se establece inicialmente un valor de $1 \mu\text{m}^2/\text{s}$, si se tiene en cuenta que es un punto intermedio y que los datos de [57] fueron planteados para observaciones experimentales específicas. Con respecto a los términos reactivos $\gamma_{i,j}$ estos son basados en los utilizados

por [49]: $\gamma_{1,2} = \gamma_{1',2'} = 0,064 s^{-1}$, $\gamma_{2,1} = \gamma_{2',1'} = 0,140 s^{-1}$, $\gamma_{1,1'} = \gamma_{0,0'} = 4,2e - 6 s^{-1}$, $\gamma_{1',1} = \gamma_{0',0} = 1,75e - 5 s^{-1}$, $\gamma_{0,1} = \gamma_{0',1'} = 2,75e - 4 s^{-1}$ y $\gamma_{1,0} = \gamma_{1',0'} = 4,45e - 3 s^{-1}$. En esta investigación se sugiere trabajar con las unidades mm/día lo cual permite la manipulación de números con mayor precisión.

- Los resultados obtenidos son comparados con los datos experimentales del transporte axonal en el nervio ciático de un ratón desarrollado por [6] donde observan perfiles de concentración de neurofilamentos y tubulin por seis semanas. Estos hallazgos son usados por [49] para realizar una prueba del modelo *para y avanza* solucionado estocásticamente.
- Basados en el punto anterior, la solución numérica es planteada para un total de seis semanas. El tamaño de avance temporal debe garantizar que los resultados estén libres de oscilaciones y que los tiempos de simulación sean minimizados. Se inició con un valor $\Delta t = 0,06s$, sin embargo algunas perturbaciones se evidenciaron y fueron superadas con un $\Delta t = 0,02s$
- Como post-procesamiento se obtienen gráficas de concentraciones totales y por estados para las dos funciones de distribuciones Normal y Gamma. Debido a que algunos estudios han sido enfocados en observar el porcentaje de proteínas en los diferentes estados, los datos que proporcionan información de permanencia de las proteínas son obtenidos para su respectiva comparación. Finalmente, para analizar la eficiencia del mallado adaptativo, la cantidad de nodos utilizados para cada paso de tiempo durante toda la simulación son almacenados.

3.5. Resultados

A partir de los avances satisfactorios en la búsqueda de identificar patrones característicos del TA [28] y como sus defectos contribuyen en las enfermedades neurodegenerativas [7, 81, 82], se han surgido diferentes propuestas que intentan modelar matemáticamente su dinámica, por ejemplo la hipótesis *para y avanza* [33] y el modelo tire y afloje [58, 83]. Estos modelos coinciden en un comportamiento asincrónico, intermitente y bidireccional mediados por la iteración: motores moleculares, cargos y microtúbulos. Para esta investigación se tomó como base la hipótesis 'para y avanza' junto con el modelo sugerido que ha sido refinado en diferentes investigaciones, el cual está fundamentado en una representación compartimental mediadas por la ecuación de transporte *Difusión - Advección - Reacción*.

En esta sección se presentan los resultados correspondientes a las concentraciones de las proteínas en cada uno de los estados y la respectiva concentración total al finalizar cada una de las seis semanas al usar como condición inicial la funciones de distribución Gamma 2.27 y de distribución Normal 2.26. Estas comparaciones permiten validar lo sugerido por otros

autores al plantear que en el tiempo la distribución alcanza el equilibrio sin importar la condición inicial establecida [71]. Las funciones de densidad que representan las concentraciones totales se muestran junto con los resultados experimentales de [6] y estandarizados en [49] logrando así observar el comportamiento del modelo numérico del sistema 3.58. Las fracciones de proteínas de cada estado al finalizar cada una de las seis semanas de observación son obtenidas, estos resultados permiten cuantificar la cantidad de cargos que se encuentran en las componentes anterógrada y retrograda y hacer la respectiva comparación con estudios publicados. Finalmente, la cantidad de nodos empleados para cada caso se analizará con el fin de establecer un parámetro de medición con respecto a las duraciones de las simulaciones. Lo anterior considerando que un aporte importante en relación a estudios ya planteados es proponer un modelo que represente el comportamiento de la dinámica del transporte axonal con tiempos de simulación mínimos.

3.5.1. Concentración de cada estado

Los resultados de las concentraciones por cada estado se muestran desde la figura 3.5 hasta la 3.10, cada imagen representa los estados del modelo compartimental presentado en 2.8 para el final de cada una de las seis semanas. La abscisa representa la neurona, los extremos corresponden a los reservorios (Soma y Dendritas) y en la parte central el Axón. Toda función de densidad de probabilidad por definición garantiza que su área bajo la curva es igual a uno ($= 1$), por lo que la densidad de material liberada desde el soma, equivalente al 100%, es tomada como una fracción máxima de 1.

La función de distribución Normal tiene gran aceptación en diversas áreas de aplicación, para este estudio es considerada con el objetivo de obtener comparaciones con respecto a la función gamma ya que mientras la primera es simétrica la segunda presenta características asimétricas al manipular sus parámetros.

El esquema de avance temporal establecido para la solución del modelo fue el método de Euler hacia atrás, que al ser incondicionalmente estable, garantiza que no se presenten oscilaciones artificiales debido al tamaño del elemento o de paso temporal Δt . La configuración anterior fue planteada al considerar que durante las simulaciones se presentaron algunas perturbaciones en zonas de altos gradientes al utilizar un tamaño de avance temporal $\Delta t = 0,06$ con $\kappa = 0,5$ y se eliminaban al reducir el Δt , sin embargo esto incrementaba los tiempos de simulación. El cambio de esquema numéricamente implica una reducción en el error de truncamiento, no obstante esta modificación no comprometió la solución obtenida. Para verificar lo expuesto, en el anexo C se relacionan las mismas secuencias de imágenes usando el método de Crank-Nicolson.

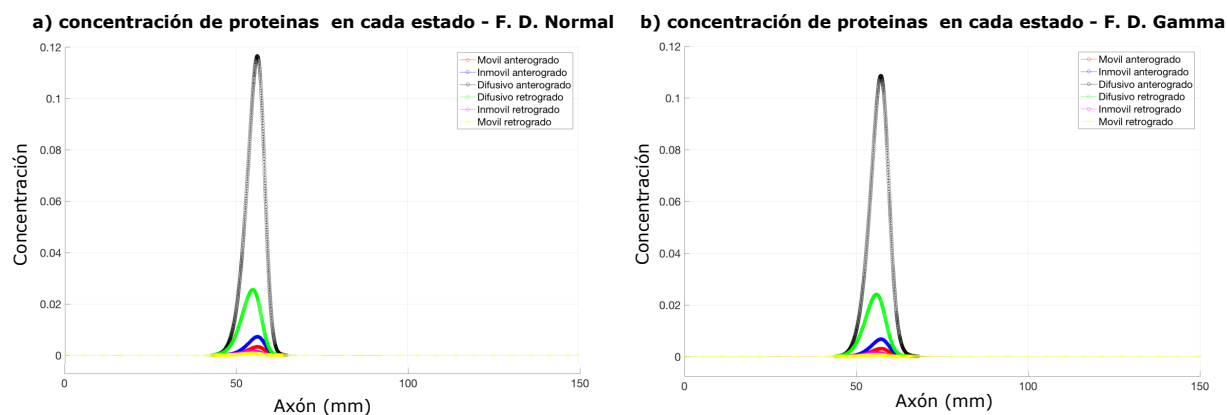


Figura 3.5: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 1** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

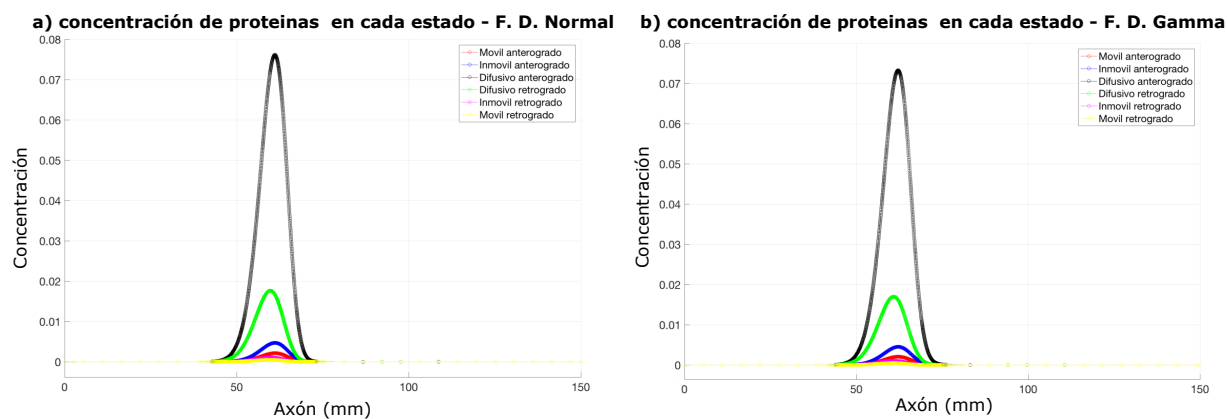


Figura 3.6: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 2** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

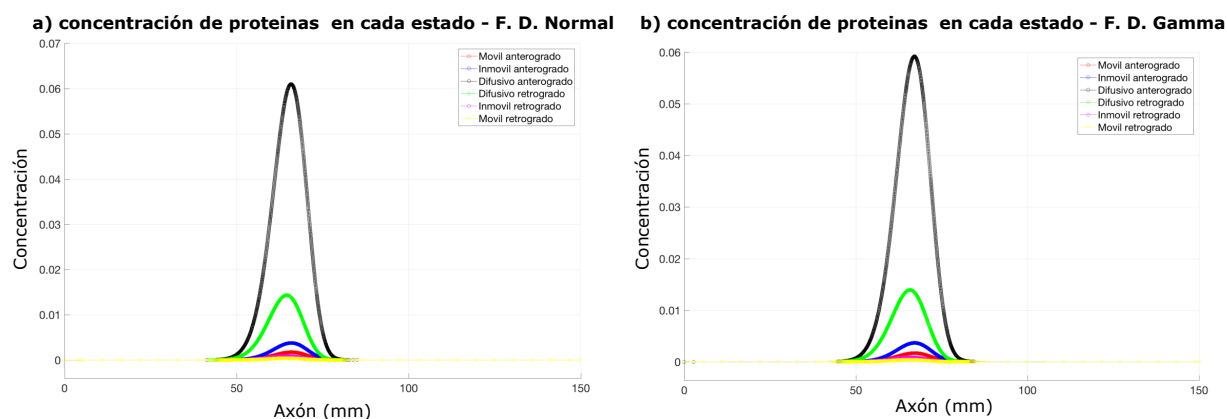


Figura 3.7: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 3** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

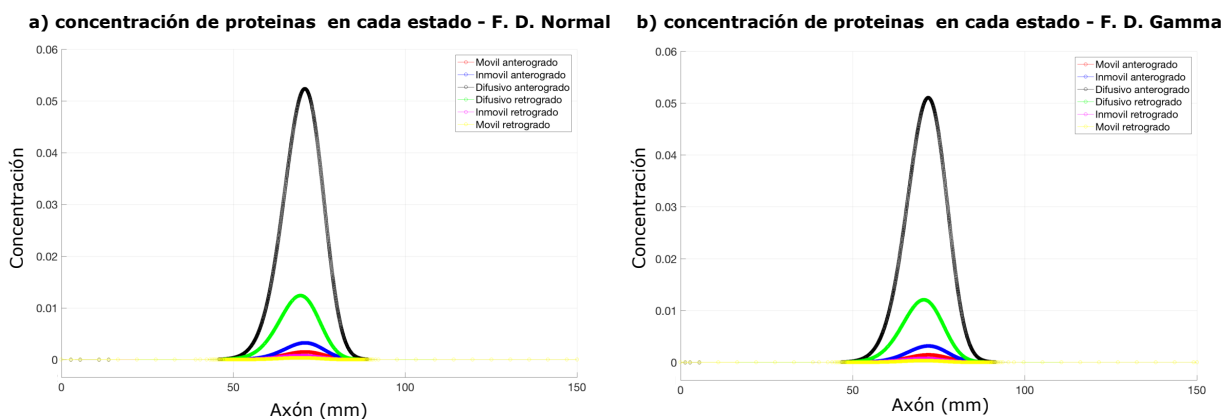


Figura 3.8: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 4** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

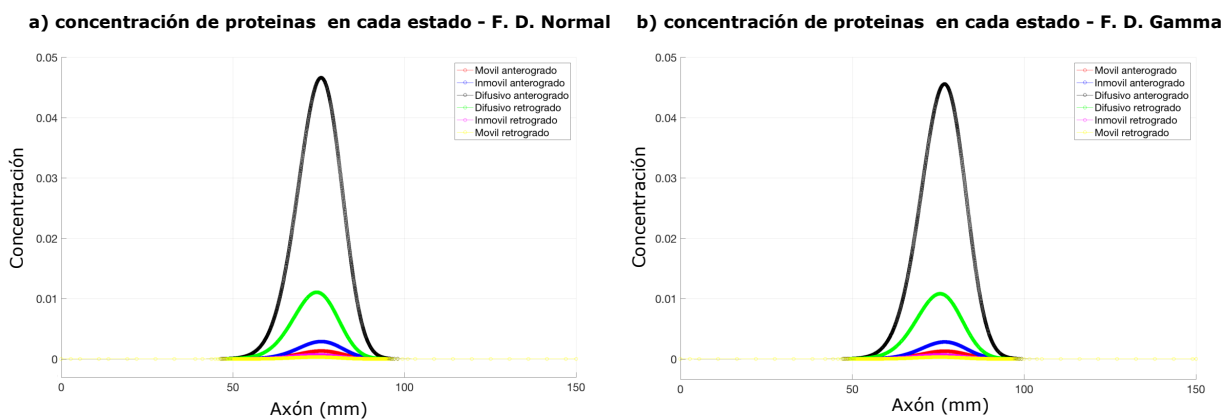


Figura 3.9: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 5** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

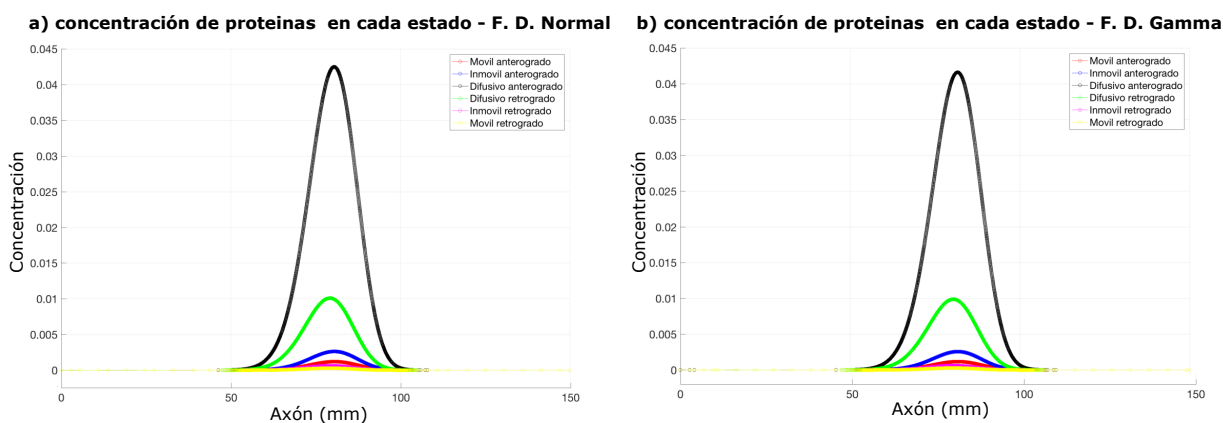


Figura 3.10: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 6** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

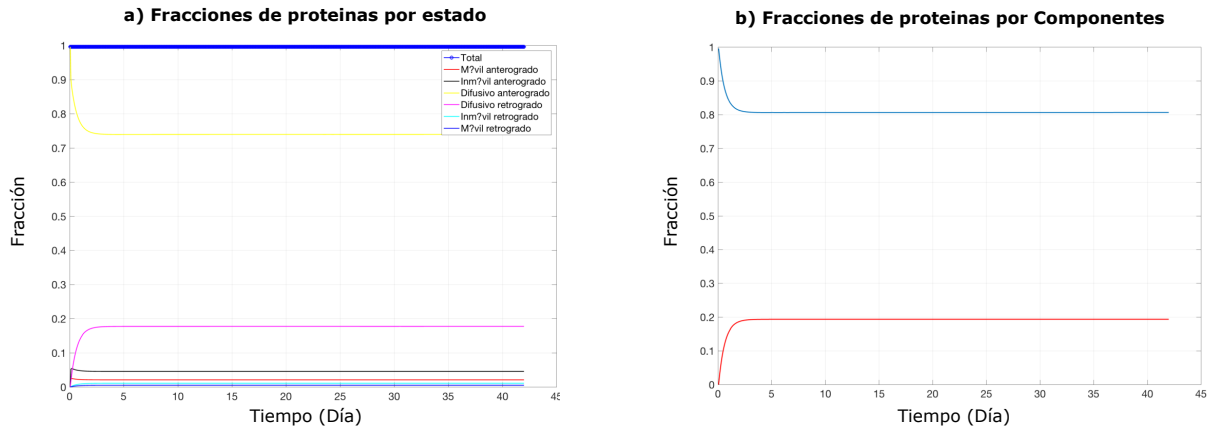


Figura 3.11: Fracciones de concentración de proteínas para **a)** cada uno de los estados y **b)** para las componentes anterógrada (azul) y retrógrada (roja).

Las fracciones de proteínas que se desplazan en las componentes anterógrada y retrógrada ha sido analizadas y cuantificadas en diferentes estudios [6, 34], logrando determinar el porcentaje de material que se encuentra en cada una. En la figura 3.11 se expone el comportamiento de las fracciones de material transportado por cada uno de los estados y las componentes para la función de distribución Gamma. Además, es posible demostrar que la formulación de la conservación de masa se cumple al observar que para todo instante de tiempo la sumatoria de las proteínas de cada estado es $= 1$, verificando así una consistencia en el modelo numérico. Los resultados correspondientes para la función de distribución Normal no son incluidos ya que presentan un comportamiento similar.

3.5.2. Concentración Total de Proteínas

En investigaciones experimentales los datos que se registran corresponden a una fracción de proteínas que fueron inyectadas en un lugar específico de la neurona [34, 38, 59] y con base en la información recolectada se realizan análisis estadísticos [75]. En los modelos matemáticos se propone como alternativa, en lugar de representar a cada cargo, una función de densidad que interprete a todo el material transportado por la neurona logrando así una mejor comprensión sobre los patrones generales del desplazamiento en el TA [46]. La concentración total de los cargos etiquetados al finalizar cada semana son mostrados en las figuras 3.12 - 3.17, donde se evidencian las diferentes disposiciones características de las funciones de distribución utilizadas en la medida que se propagan junto con los datos experimentales de [6] con el objetivo de comparar el ajuste del modelo.

En el planteamiento inicial la discretización del dominio fue considerada con 3500 nodos, sin embargo el mallado adaptativo los minimizó en una primera etapa, en la cual se generaba la condición inicial eliminando elementos en zonas donde la función era cero (re-

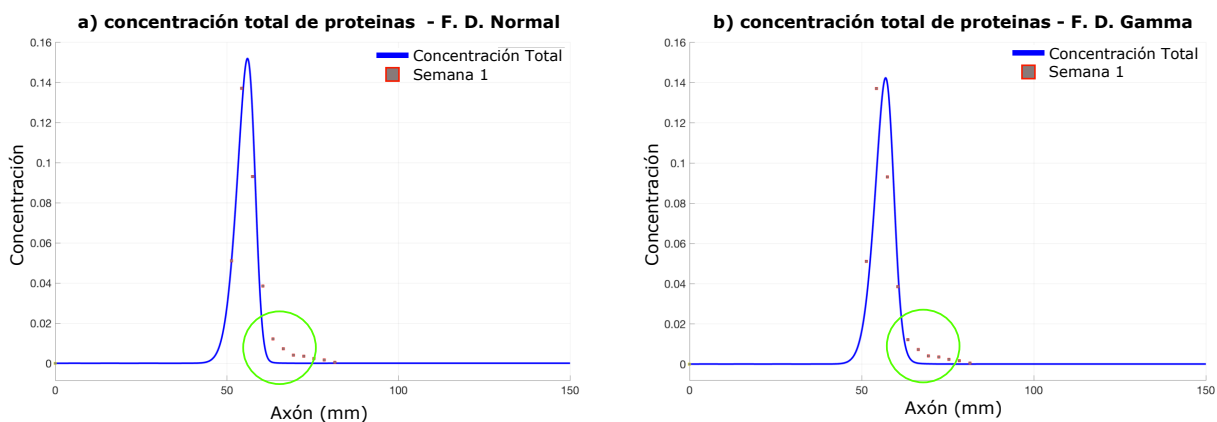


Figura 3.12: Concentración total de proteínas para la **semana 1** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)**

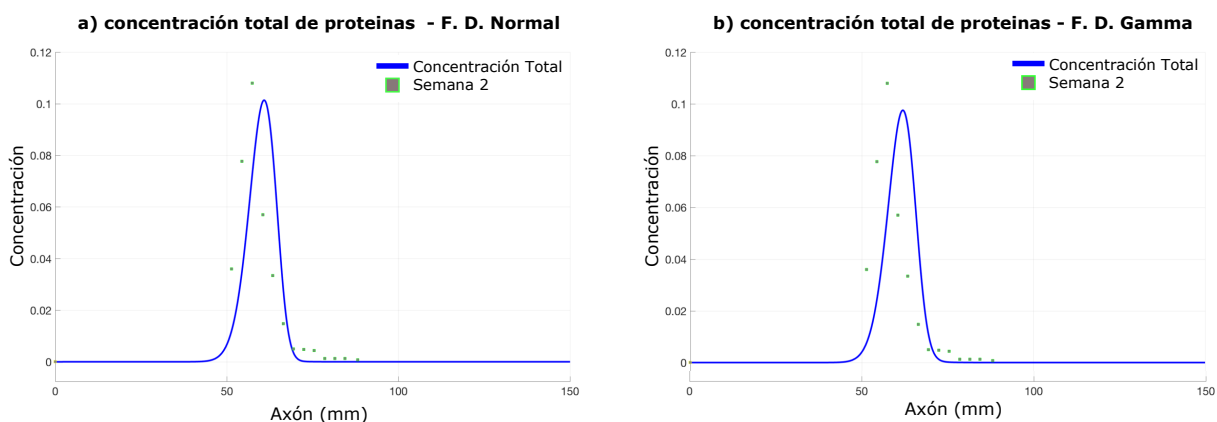


Figura 3.13: Concentración total de proteínas para la **semana 2** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)**

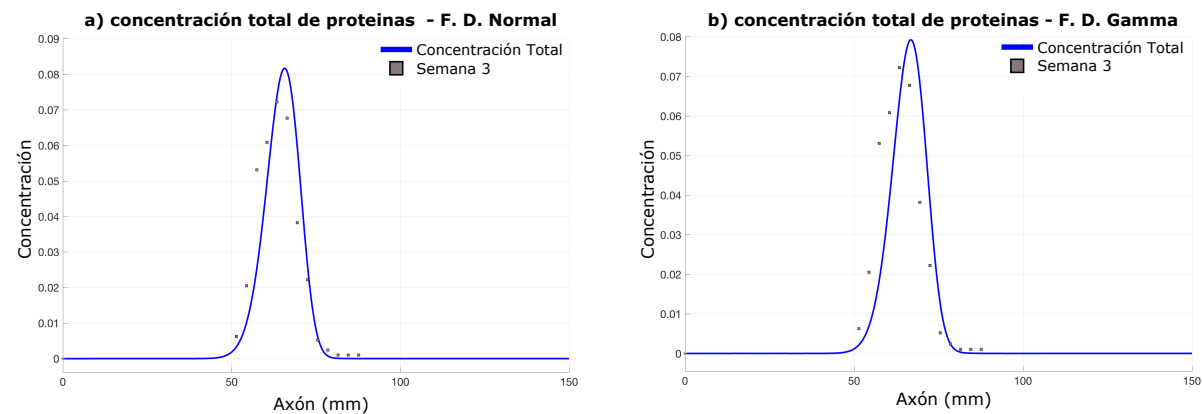


Figura 3.14: Concentración total de proteínas para la **semana 3** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)**

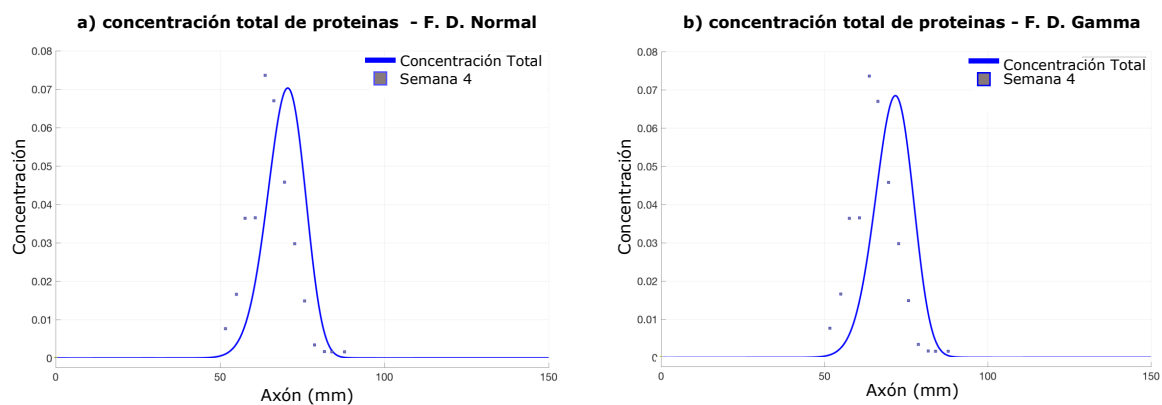


Figura 3.15: Concentración total de proteínas para la **semana 4** usando como condición inicial la función a) Normal y b)

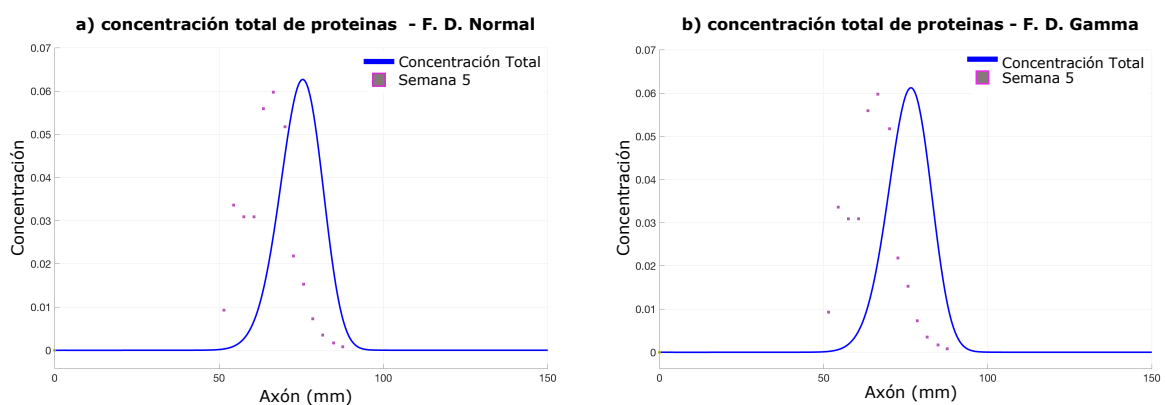


Figura 3.16: Concentración total de proteínas para la **semana 5** usando como condición inicial la función a) Normal y b)

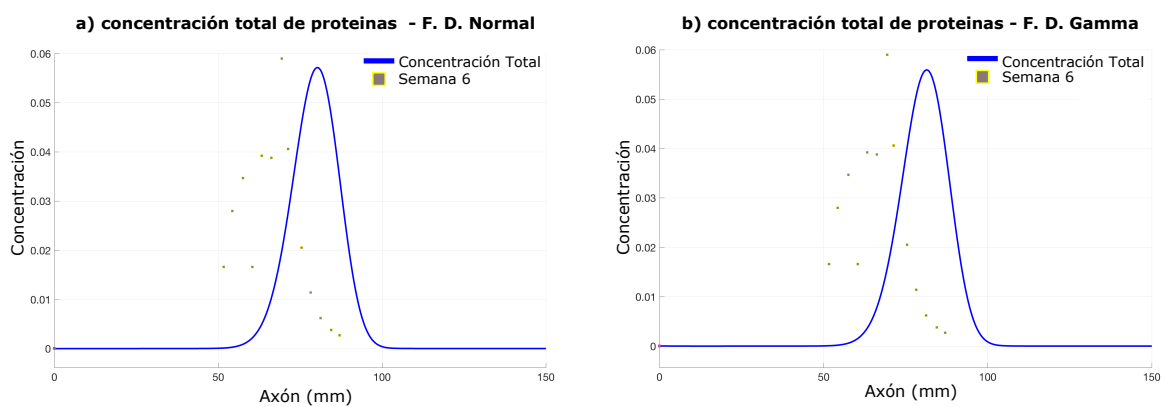


Figura 3.17: Concentración total de proteínas para la **semana 6** usando como condición inicial la función a) Normal y b)

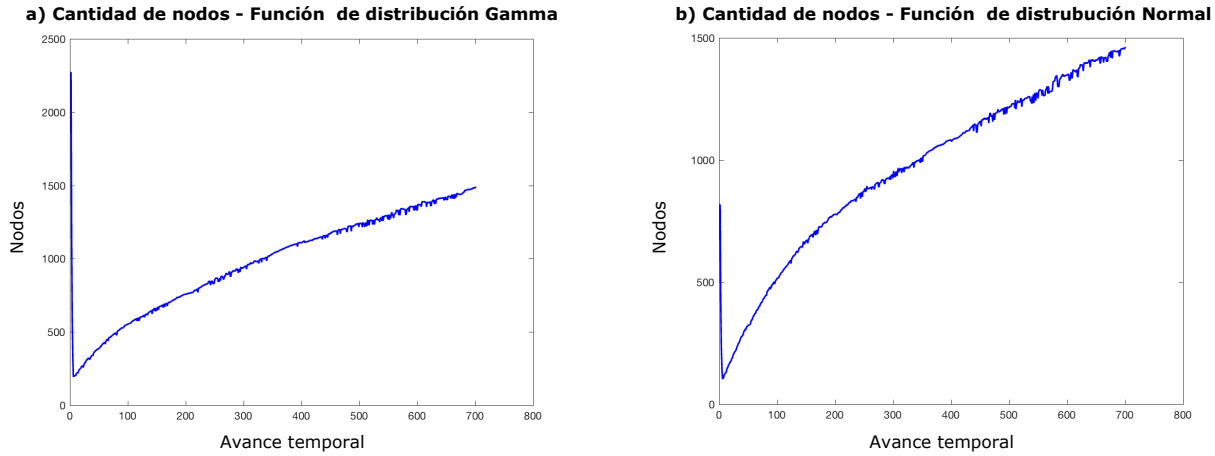


Figura 3.18: Cantidad de nodos en cada paso de tiempo Δt . Cada paso de tiempo corresponde a $\Delta t = 0,06$. Todas las condiciones iniciales se configuraron de forma similar para los dos casos.

servorios), logrando así un enmallado hasta con 500 nodos. Al iniciar el avance temporal se presentan refinamientos debido a la propagación de la función hasta que finalmente se llega aproximadamente a 1500, en la figura 3.18 se muestra esta tendencia.

3.6. Análisis de resultados

Los resultados anteriores fueron obtenidos implementado como condición inicial dos funciones de distribución muy utilizadas en diferentes áreas, en especial la distribución Gaussiana, las cuales representan la cantidad total de material liberado por el cuerpo neuronal luego que se estos han sido sintetizados. De esta manera se presuponía que los cargos en el soma experimentaban desplazamientos mediados por un fenómeno de difusión (el estado correspondiente a ϕ_0 en el modelo compartimental del la figura 2.3) hasta que logrará acoplarse al conjunto motor molecular - MT. Cada una de las figuras 3.5 - 3.10 comparan los resultados al utilizar las funciones de distribución Normal y Gamma, respectivamente, para cada una de las seis semanas donde se puede identificar: **1.** la forma de la función en cada intervalo de tiempo estudiado parecer tener el mismo comportamiento para los seis estados planteados y **2.** los picos de concentración para γ_0 varían en las primeras dos semanas siendo más alto en la función gamma, sin embargo después de la tercera semana esta diferencia ya no es notable. Para los demás los máximos eran aproximadamente iguales.

Las condiciones iniciales parecen no tener relevancia con respecto al perfil de concentración de las proteínas, sugiriendo, hasta aquí, que es una etapa que no debe centrar esfuerzos al momento de establecer el modelo del TA, ya que finalmente termina llegando a un estado de equilibrio cuyo comportamiento se aproxima a una distribución normal, coincidiendo con

los resultados obtenidos en estudios como los que desarrollaron en [38, 84, 51]. El estado de equilibrio indicado fue mencionado en [71] donde basados en un análisis similar para un modelo de dos etapas sugieren que el modelo olvida las condiciones iniciales de forma parecida a los sistemas termodinámicos. No obstante es importante resaltar que, aunque en el tiempo alcanza un equilibrio aparentemente simétrico para cada uno de los estados y la concentración total (3.12 - 3.17), las observaciones de diferentes autores han demostrado que la predisposición de los datos presentan una asimetría por su naturaleza bidireccional, asincrónica e intermitente, por ejemplo: en [4] la gráfica azul de la figura 3 no logra ajustarse correctamente precisamente por la uniformidad de la función, en [37] el transporte de NF tienen una organización espacial irregular, en la solución de modelos matemáticos con parámetros experimentales los perfiles para cada concentración muestran tendencias similares [85]. La figura 3.12 representa la concentración total de los materiales para la semana 1 y muestra una coincidencia con las publicaciones anteriores el evidenciar que la zona indicada con color verde carece de un buen ajuste a pesar de que en la función Gamma sutilmente es mejor. Si se considera que esta última función posibilita tener mayores alternativas para ajustarse al controlar los parámetros de forma y escala (θ, α) , entonces se debería tener en cuenta una etapa en donde se estudie el efecto de éstos sobre la convergencia del modelo con los resultados experimentales.

A partir de las figuras 3.5 - 3.10 se puede establecer que las concentraciones con mayores fracciones corresponden a los estados que caracterizan las proteínas que están desacopladas en difusión γ_0 y $\gamma_{0'}$, en tanto que la menor densidad la presentan los cargos con traslaciones anterógradas y retrógradas durante cada una de las seis semanas. El estado difusivo ha sido considerado un aporte importante en el transporte de cargos tal y como lo plantean en [17] donde indican que en alcances cortos e intermedios este es el mecanismo que permite explicar algunos aspectos de la distribución para el Tau, en tanto que en grandes distancias la contribución esta dada por el transporte activo de motores moleculares. Sobre la base del planteamiento de Konzack en [17] y de la imagen 3.11a se puede evidenciar que efectivamente los estados con mayores gradientes lo presentaron γ_0 y $\gamma_{0'}$ en los primeros tres días, sin embargo se esperaba una disminución de estos aportes de forma tal que fueran los estados móviles y de pausa los que dominaran el transporte, una posible explicación está fundamentada al considerar que los términos reactivos $\gamma_{i,j}$ se mantienen constantes imponiendo al sistema un estado de equilibrio, por lo tanto se supone un escenario donde los parámetros $\gamma_{i,j}$ son dinámicos con el fin de garantizar los diferentes requerimientos en la neurona.

Investigaciones experimentales han permitido cuantificar los porcentajes de concentración de distintas proteínas para diferentes estados y direcciones de movimiento. En este estudio la evaluación cuantificada de las fracciones en movimiento y pausa se evalúan a partir de la figura 3.11a y se considera, para este último, que los estados ϕ_1 , ϕ_0 , $\phi_{1'}$ y $\phi_{0'}$ son tomados como cargos que no presentan desplazamiento. Los porcentajes de material con traslación

presentaron variaciones de 0 – 2 % y en pausa oscilaron entre 100 – 98 %. Estos valores pueden ser validados si se tiene en cuenta que los NF experimentan movimientos rápidos e interrumpidos por periodos extensos de pausa que están entre el 83 – 99 % del tiempo total del recorrido [34, 33]. Con respecto a las fracciones anterógradas y retrógradas sus porcentajes variaron entre 100 – 82 % y 0 – 18 %, respectivamente, coincidiendo nuevamente con lo expuesto en [32] donde exponen valores de 47 % y 53 %. Otras conclusiones de las dinámicas en los diferentes estados indican que durante los movimientos bidireccionales de los filamentos el 83 % se daba en la dirección anterógrada con tiempos de pausa de 73 % [34] en tanto que en [35] evidencian que el 69 % presentan una dirección anterógrada, algunos de ellos mostrando cambios momentáneos de dirección y en un 67 % del tiempo no presentaban movimientos, sin embargo estos resultados están subestimados debido a que el rastreo de los elementos etiquetados por fuera de las zonas de observación no son tenidos en cuenta. Para las características cinéticas de las mitocondrias se tiene que la fracción que permanece en pausa es de 40 – 75 % [86, 87], el 30 % presentan translación direccional mientras que el restante permanecían sin exhibir desplazamientos [88] con una predominancia de la componente anterógrada del 20 %. Aunque los resultados aquí se encuentran dentro de lo observado en [32], es evidente a partir de 3.11a que la variación de las densidades se presentaron en los tres primeros días producto de las magnitudes de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$, posteriormente el sistema alcanzó el equilibrio y los porcentajes se mantuvieron constantes, de esta forma el comportamiento bidireccional característico no logra ser modelado adecuadamente. Se debe prestar atención a la proporción de material en difusión (92 %) después de los tres días, ya que a pesar de que este tiene aportes importantes en el TA, su papel tienen una mayor relevancia en periodos cortos e intermedios [17, 57]. Las situaciones anteriores nuevamente son la consecuencia de tener parámetros $\gamma_{i,j}$ constantes.

Las estrategias propuestas en los estudios experimentales están en función de las variables y proteínas que se desean examinar. Los parámetros de mayor interés en el transporte axonal están categorizados en: velocidades, movilidad, estados de pausa y direcciones de desplazamiento. Cada uno de éstos han sido observados por medio de técnicas *in-vitro* durante varios años y sus datos han sido corroborados y cuestionados en si estos sistemas reproducen correctamente situaciones obtenidas recientemente mediante métodos *in-vivo*, ya que según se expresa en [28] se considera que los resultados de los primeros presentaban ruidos posiblemente por las configuraciones establecidas, por los puntos temporales y espaciales de observación y/o la misma morfología neuronal; cada uno de estos siendo superados con procedimientos *in-vivo*. Un interesante desafío en el rastreo el TA involucra estudios en escalas *temporo - espaciales* grandes. Los modelos matemáticos propuestos han permitido extraer información acerca de la dinámica del TA en escalas de tiempo grandes a partir de parámetros cinéticos encontrados experimentalmente, relacionando el desplazamiento de una población con base en el comportamiento que presentan en cada uno de los diferentes estados propuestos (ver figura 2.8).

Las figuras (3.12 - 3.17) representan el comportamiento de NF inyectados formando un pulso característico en su distribución en la medida que se desplaza en el axón debido a fenómenos advectivos y difusivos, permitiendo así analizar atributos propios de la movilidad a partir de los estados establecidos. Los instantes capturados corresponden al finalizar cada una de las seis semanas simuladas y se comparan junto con las datos experimentales de [6] y normalizados para la evaluación de la solución estocástica del modelo *pare y avanza* en [49]. Con respecto a las semanas 1, 2 y 3 (Figuras 3.12, 3.13 y 3.14) se puede evidenciar que el modelo tentativamente mostró indicios de reproducir los datos fielmente, las mejores aproximaciones se presentaron en las semanas 1 y 3. Esta particularidad lleva a creer que existió alguna condición física en la semana 2 originando que la tendencia en la disposición temporal de los cargos se modificará [6], ya que si se considera que la función después de 4 días experimenta un desplazamiento continuo dado que se ha alcanzado el equilibrio (ver 3.11) y los parámetros se mantienen constantes, entonces los ajustes deberían tener un aspecto similar en esta semana si el TA se comportara de la misma forma. Esta situación puede ser explicado al tener en cuenta que los requerimientos energéticos en la neurona cambian y para cumplir estas demandas es necesario tener la virtud de variar su cinemática. En tanto que para las semanas 4, 5 y 6 (Figuras 3.15, 3.16 y 3.17)) la convergencia del modelo falla totalmente mostrando que la función de distribución continuó avanzando, donde su valor máximo se reducía con velocidad constante pero se ensancha debido a los efectos de difusión, mientras que la tendencia de los datos indicaba una desaceleración del TA. En contraste a los resultados de [49] (Figura 6) se logra observar que las únicas semanas que se intentan ajustar son la 1 y 3, sin embargo es importante mencionar que los autores modifican las velocidades al interactuar con los términos reactivos de tal manera que obtienen un ajuste para las primeras tres semanas y realizan otra modificación para las demás llegando así a concluir que los NF presentan una desaceleración durante su recorrido logrando avanzar cerca de 14 mm. Dado que para las simulaciones de esta investigación todos los términos $\gamma_{i,j}$ se mantuvieron constantes desde luego el comportamiento desacelerado no puede ser capturado, consiguiendo un desplazamiento de 31 mm, y no es posible realizar una comparación de la convergencia del modelo con lo expuesto en [6, 49].

La situación anterior plantea un escenario donde el comportamiento del TA se ve afectado por una variación en las velocidades de transporte durante todo su recorrido. En un principio el factor del envejecimiento fue atribuido a esta situación, sin embargo un estudio realizado en [89] se encontró que no existen diferencias significativas en los estados de pausa y velocidad en endosomas durante el envejecimiento, no obstante es importante obtener imágenes con otros cargos para determinar si esta condición se presenta para materiales específicos. Diferentes líneas han sido propuestas para entender el mecanismo por el cual se presentan los cambios de velocidad, el más aceptado hasta la fecha indica que a un mismo cargo se acoplan simultáneamente los motores moleculares kinesina y dineína y están coor-

dinados por un complejo sistema que garantiza la activación de un motor mientras desactiva el otro [14, 90]. Se cree que esta dinámica está fundamentada en las demandas energéticas de la neurona. Por lo tanto, el cambio de velocidades sugerido en [49] y que se pueden observar en los resultados de las figuras 3.12 - 3.17 se explica al considerar que la cantidad de NF se regula a partir de movimientos bidireccionales que controla los estados anterógrado, retrógrado y de pausa donde en momentos específicos la dineína predominó sobre éstos. Con respecto al complejo mecanismo de iteración de *Motores moleculares - Microtúbulo - Cargo* existe una relación con acumulaciones encontradas en el axón en patologías de enfermedades neurodegenerativas, lo cual podría ser una consecuencia de una alteración en el sistema que coordina los motores, resultando en una aglomeración de proteínas en zonas espaciales específicas produciendo embotellamientos. Esta situación es la causa de inflamaciones observadas en los axones [91, 42] y ha sido un tema de interés por ejemplo en las enfermedades de Alzheimer [70, 92] y del glaucoma [93, 94, 82].

Las diferencias con respecto al uso de las funciones de distribución Normal y Gamma en la condición inicial ya fueron establecidas en relación a los comportamientos por estado. Un análisis de su influencia sobre la concentración total se obtienen a partir de las figuras 3.12-3.17. Cada imagen permite realizar una comparación de las dos funciones para cada semana y de sus principales diferencias, encontrando que: **1.** el recorrido del pico para las dos funciones fue aproximadamente igual a $31mm$, **2.** el mayor desplazamiento lo expuso la función Gamma en las primeras tres semanas, posteriormente la función Normal se acercó, presuntamente por alcanzar un equilibrio como fue mencionado anteriormente y **3.** al terminar la primera semana la función Normal presentó mejores ajustes a los datos experimentales, sin embargo la función Gamma tiene una aproximación sutilmente mejor en la parte cóncava (indicada por un círculo verde), dando a entender que el control de los parámetros de la función posiblemente permita corregir la convergencia.

Hasta aquí un análisis biológico con respecto a los datos fue realizado, sin embargo se cree pertinente realizar una valoración desde un punto de vista numérico al tener en cuenta que un aporte importante es una propuesta computacional que solucione la formulación matemática que modela el TA bajo diferentes dinámicas, en escalas temporales grandes y cuyos requerimientos se minimicen. En [57] plantean un esquema por elementos finitos para un modelo de tres estados y simulan hasta 26 días. Los tiempos de solución de las seis semanas fueron de 19 y 15 minutos para las funciones Gamma y Normal, respectivamente. Con respecto a la discretización espacial, la cantidad de nodos presentó una característica donde inicialmente tomaba el valor configurado (3500) y luego tuvo una fuerte reducción producto de una primera etapa donde se construía la función de distribución y se ajustaba la malla logrando menos de 500 elementos en ambos casos. Posteriormente ocurrió un refinamiento en zonas donde naturalmente la función que se iba propagando a lo largo del dominio Ω dejaba de ser cero hasta llegar a un máximo de aproximadamente 1500 nodos. El comportamiento descrito

es el resultado de la programación del método FEM con un mallado adaptativo, donde las variables que se manipulaban correspondían al tamaño mínimo y máximo del elemento y al criterio de control de nodos λ , los cuales fueron establecidos de manera tentativa, estos hallazgos podrían ser mejorados al plantear una evaluación donde se identifique la magnitud correspondiente que permita reducir aún más los tiempo de solución. En tanto a la discretización temporal, el sistema inicialmente fue configurado con el esquema de avance Crank-Nikolson. Para esta situación algunas perturbaciones numéricas debido al tamaño de avance temporal $\Delta t = 0,06$ se presentaron, en especial en las transiciones entre semanas. La solución se encontró al reducir $\Delta t = 0,005$, sin embargo los tiempos aumentaban en un 50 %. Para superar esta dificultad sin afectar la duración de las simulaciones, se plantea el esquema implícito (Euler hacia atrás) con el cual se garantizó resultados libres de oscilaciones y los ajustes no presentaron variaciones significantes.

Capítulo 4

Optimización y Análisis de sensibilidad

En el capítulo anterior, se solucionó numéricamente el modelo dinámico del TA por el método de elementos finitos. Se propusieron dos casos de estudio y para cada uno se analizaron: el comportamiento de las distribuciones para los estados establecidos y para la concentración total, las fracciones de las variables tanto para los estados como para las componentes y la cantidad de nodos al sugerirlos como un parámetro importante al momento de evaluar los tiempos de simulación al usar una técnica de mallado adaptativo. Aspectos importantes que se encontraron hacían referencia a la convergencia del modelo en algunos instantes temporales con los datos de [6] y su directa relación con los términos reactivos $\gamma_{i,j}$ del sistema que fueron asumidos como constantes. Lo anterior plantea un posible escenario donde cada término es modificado a partir de los requerimientos específicos de la neurona. Con respecto a las condiciones iniciales establecidas, la función Gamma presenta la característica de adaptar su forma por medio de una manipulación de sus parámetros, ecuación 2.27, y posiblemente presente un mejor ajuste con los datos que se encuentran en las zonas cóncavas hacia arriba.

Este capítulo está dividido en dos partes principales. La primera parte se concentra en plantear un proceso de optimización de los términos del sistema representado por la expresión 3.48, debido a que en los estudios realizados en [4, 49] se evidencia que la convergencia con los datos experimentales arrojan buenos resultados en la medida que los parámetros del modelo son ajustados. Zadeh en [57] analiza numéricamente el transporte axonal a partir de un modelo de tres estados y sugiere un análisis de sensibilidad que permite identificar la importancia de las variables sobre la física del TA, motivando así una serie de recomendaciones para investigaciones experimentales. Considerando lo anterior la segunda parte del capítulo se enfoca en el planteamiento de un análisis de sensibilidad.

4.1. Optimización

En esta sección se realizará un proceso de optimización con el fin de encontrar: **1.** el tamaño máximo y mínimo de los elementos en los procesos de refinamiento de la malla que resulten en la reducción de los tiempos de simulación, **2.** la magnitud de los parámetros del modelo que permitan un ajuste adecuado con los datos experimentales y **3.** la proporción de los términos θ y α de la función de distribución Gamma que logren maximizar dicha convergencia.

4.1.1. Algoritmo Nelder-Mead

Es un método de búsqueda directa sin restricciones basado en el algoritmo de Nelder-Mead el cual intenta minimizar una función con n variables reales. Los valores de referencia se toman como puntos muestrales y se utilizan para continuar el proceso. Este procedimiento es muy usado ya que requiere de menos iteraciones que otras alternativas, haciéndolo atractivo en situaciones donde la función objetivo es computacionalmente costosa.

Nelder-Mead es basado en un simplex de n dimensiones, en 2D es un triángulo y en 3D es una pirámide, diferenciándose por los vectores que se ubican en sus vértices y el cual se plantea como su dominio de búsqueda. En cada iteración, dentro o cerca del simplex se genera un punto donde la función objetivo es evaluada y comparada con los valores de referencia de manera que uno de éstos es reemplazado, obteniendo así un nuevo dominio. El procedimiento anterior se repite hasta que su diámetro sea menor que la tolerancia especificada. Este algoritmo se resume en cuatro etapas que ocurren durante las iteraciones: reflexión, expansión, contracción y reducción [95]. En matlab es usado por medio `fminsearch`.

4.1.2. Algoritmo de patrón búsqueda generalizado

Es un algoritmo de patrón búsqueda generalizado para la minimización, libre de gradientes y sin restricciones. En este método se genera iterativamente una búsqueda basada en dos etapas principales. En la primera se determina un conjunto de puntos finitos sobre un malla con los cuales la función objetivo será evaluada y se establece si se obtiene una solución óptima. Si durante este proceso no se detecta un valor que minimice la función, la malla es refinada al generar números vecinos alrededor de los actuales y se evalúa si alguno conduce a obtener un valor de función más bajo, esto ultimo es considerado la segunda etapa y debe ocurrir para declarar una iteración fallida. Cuando se encuentra el valor, se plantea como referencia y se continua con otra iteración manteniendo o modificando los parámetros de la malla.

Un algoritmo basado en un patrón de búsqueda generalizado [96] debe contener: **1** una iniciación en la cual se establece un vector que contiene los valores de referencia x_o de la

función objetivo, adicionalmente se define la malla sobre la cual se plantea el conjunto de puntos finitos de prueba, **2.** se realiza la búsqueda del valor x_k que minimiza la función y si es el caso el refinamiento de malla por medio de las dos etapas descritas anteriormente y **3.** si con un valor se obtiene que $f(x_0) > f(x_k)$, entonces se toma como referencia y se continua con la siguiente iteración. En Matlab es usado por medio **patternsearch**.

4.1.3. Optimización: Modelo del transporte axonal

Los resultados obtenidos en la solución numérica del transporte axonal indicaron que la función de distribución tiene la capacidad de converger con los resultados experimentales, sin embargo ocurren en instantes temporales diferentes y variaban en la medida que los parámetros de los términos reactivos se modifican. Una estimación importante se encontró al establecer que los términos reactivos no tenían que ser constantes para que la función representará los resultados semana a semana. A partir de lo anterior y teniendo en cuenta el comportamiento asincrónico, intermitente y bidireccional, se sugiere que los parámetros del modelo son dinámicos y no constantes como se asumieron en la solución original. Este sugerencia explica la parte biológica si se tiene presente que el TA axonal esta en función de la demanda energética y condiciones de entorno de la neurona.

Por todo lo expuesto, la optimización de los términos reactivos, advectivos y difusivos que permiten obtener una convergencia entre los resultados experimentales y computacionales durante las seis semanas son estudiados en este capítulo; incluyendo, además, en el planteamiento para la primera semana los parámetros que permiten construir la función de distribución Gamma. Asimismo, con el objetivo reducir los tiempos de simulación, se considera previamente un análisis del tamaño de elementos adecuados durante el mallado adaptativo.

La convergencia de los resultados es medida por medio de una función objetivo que cuantifica el error del ajuste de la curva entre los datos experimentales y el modelo computacional como:

$$\delta = \sum_{i=1}^n (\phi_i^{exp} - \phi(\mathbf{x})_i^{com})^2 \quad (4.1)$$

donde ϕ_i^{exp} son los datos experimentales de (42) y $\phi(\mathbf{x})_i^{com}$ corresponden a los resultados numéricos interpolados en las coordenadas específicas con \mathbf{x} siendo los parámetros del modelo $(\gamma_{i,j}, va, vr, D)$. Con base a la Fig. 4.1 y a la Ec. 4.1 es evidente que el mejor ajuste de la curva se presenta cuando $\delta \rightarrow 0$.

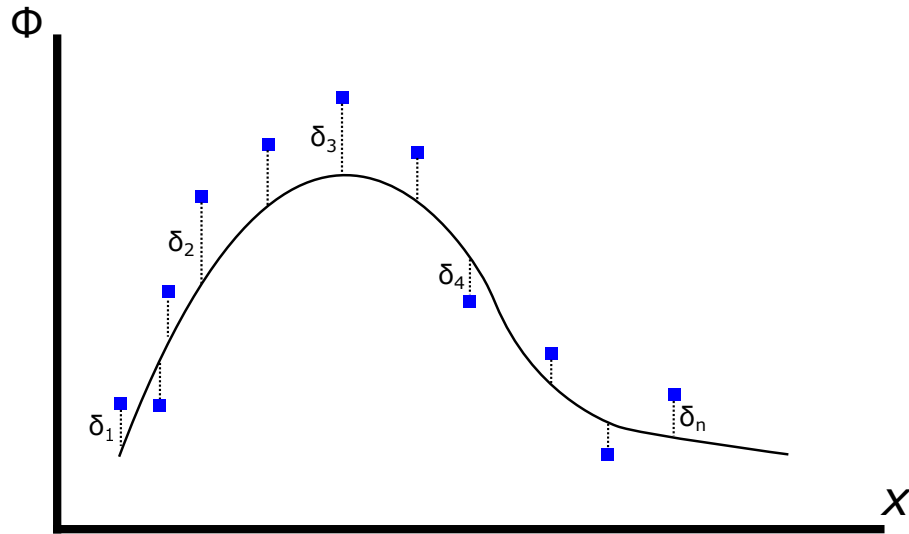


Figura 4.1: Representación gráfica de la función objetivo planteada. La optimización tiene como objetivo minimizar el error entre el modelo numérico y observaciones experimentales

4.1.4. Implementación

La implementación considerada para la optimización está basada en un conjunto de etapas que tienen como objetivo simplificar computacionalmente el modelo y minimizar el error planteado en 4.1 con respecto a los datos experimentales de [6]. Dos funciones disponibles en el software Matlab, **fminsearch** y **pattersearch**, fueron inicialmente utilizadas y al evidenciar que la búsqueda realizada por cada una resultaba en una variación característica de los parámetros, entonces fueron incluidas en cada fase del proceso, logrando así relacionarlas desde el aspecto físico del TA. A continuación se enumeran los puntos principales implementados para la respectiva solución.

- La primera etapa que se plantea tiene como propósito optimizar la cantidad de nodos requeridos, los cuales están directamente relacionados en el mallado adaptativo con el tamaño de los elementos h . En la programación del modelo se contempla inicialmente la generación de la función de distribución, la cual por conservación de masa deberá ser igual a uno ($= 1$) y constante dadas las características de las distribuciones de probabilidad, por lo tanto se tiene que determinar el tamaño adecuado de h que permita construir correctamente la condición $f(x(50), t(0))$ y a su vez minimice el número inicial de nodos. La función objetivo sugerida es similar a la expresada en 4.1 donde el término experimental es reemplazado por la función Gamma evaluada analíticamente. Los parámetros objetivo son: cantidad inicial de nodos y tamaño mínimo y máximo de elementos, con valores de referencia de 3500, 0,02464 mm y 6,3152 mm, respectivamente.
- Después de construir la condición inicial garantizando el número mínimo de nodos, es

importante determinar el tamaño óptimo de h con el cual se desarrollará el mallado adaptativo durante la simulación. Una segunda etapa es realizada para precisar que límites h_{max} y h_{min} de la ecuación 3.61 son los indicados para asegurar que la solución obtenida en el capítulo 3 no se vea afectada. Los valores de referencia son los del ítem 1. Estas dos primeras etapas permiten establecer un modelo con tiempos computacionales reducidos.

- Una secuencia de optimizaciones se plantean para determinar los valores de los parámetros del modelo del TA con los cuales la minimización del error de la ecuación 4.1 resulte aceptable. Los análisis son basados en la modificación del vector que contiene los puntos iniciales de la búsqueda para cada algoritmo, estableciendo: **1.** únicamente los términos reactivos $\gamma_{i,j}$ y **2.** todos los parámetros difusivos, advectivos y reactivos del modelo. Esta disposición es realizada para cada semana, actualizando las condiciones iniciales con los resultados que se van obteniendo. Para la primera semana, además de las variables consideradas, se adicionan los términos α y θ de la función de distribución Gamma 2.27.
- En el algoritmo **pattersearch** se deben indicar los límites con los cuales se restringe la búsqueda. Para el límite inferior se toma como cero teniendo en cuenta que no pueden existir valores negativos, en tanto que para el superior se elige una magnitud relativamente grande en comparación a los valores típicos, esto con el fin de ampliar su campo de búsqueda (aunque esto aumente los tiempos de solución).
- El post-procesamiento está basado principalmente en la comparación de los resultados de los dos algoritmos usados con respecto a los del capítulo 3 para la concentración total de proteínas y porcentajes en las componentes anterógrada y retrógrada. Con respecto al mallado adaptativo y al impacto de las primeras optimizaciones descritas en los ítem 1 y 2, se elaboran gráficas comparativas que facilitan el análisis con relación a los efectos en la modificación del tamaño de los elementos. Finalmente se realiza una evaluación de las variaciones de las magnitudes de los parámetros obtenidos con **fminsearch** y **pattersearch**.

4.1.5. Resultados

Una construcción correcta de la función de distribución es verificada por medio de la integración de la misma y asegurándose un resultado = 1. Para lo anterior una etapa del código implementado consta de evaluar y asignar al estado correspondiente la condición inicial. Durante éste proceso se obtiene la cantidad de nodos con los que se inicia la simulación. La primera optimización propuesta tiene como objetivo desarrollar la función adecuada con una discretización lo menos densa posible por medio de una evaluación del tamaño máximo y mínimo de los elementos de la ecuación 3.61. Los resultados mostrados en la figura 4.2

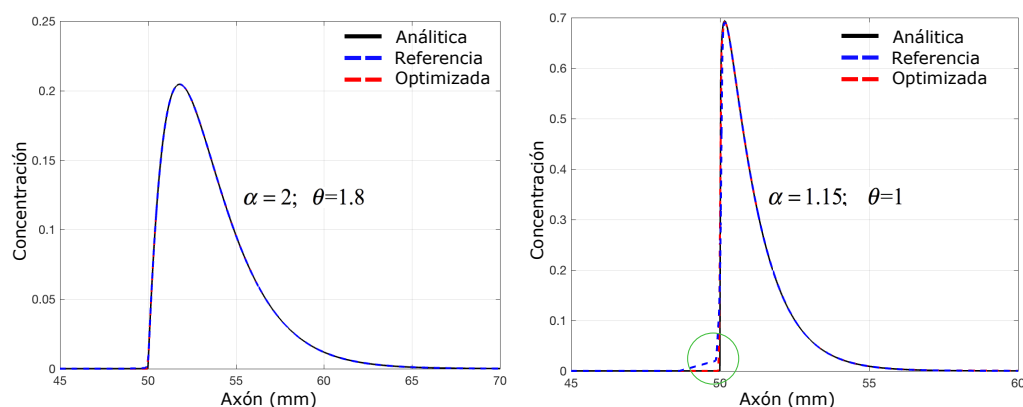


Figura 4.2: Resultado de la optimización de la cantidad de nodos y tamaño mínimo y máximo de elementos que permiten formar la función de distribución. La imagen de la izquierda corresponde a un caso propuesto donde se garantiza suavidad en su forma. La imagen de la derecha corresponde a las condiciones originalmente planteadas en el problema.

Solución	h_{max}	h_{min}	Nodos	Error	Tiempo (min)
Sin optimizar	5,082	0,051	1477	-	12
Optimizado	3,832	0,0277	1094	$8,29 \times 10^{-5}$	8

Tabla 4.1: Resultado de optimizar el tamaño máximo y mínimo de los elementos.

reflejan como se logró formar la función aún cuando se presentan zonas de altos gradientes o discontinuidades. Para validar los valores obtenidos, la forma de $f(x(50), t(0))$ es modificada y no se evidencia algún tipo de perturbación (figura del lado izquierdo). En las configuraciones establecidas en el capítulo 3 los parámetros de la ecuación 2.27 fueron $\alpha = 1,15$ y $\theta = 1$ con lo cual se obtenía 621 nodos, luego de evaluar el tamaño de los elementos se llega a 221 nodos.

Ahora se examina que restricciones en el tamaño de los elementos en el mallado adaptativo es requerido llegar a la misma solución pero reduciendo la demanda de la cantidad de nodos, como consecuencia los tiempo de simulación inherentemente serán mejorados. La tabla 4.1 contiene las comparaciones entre las configuraciones inicialmente planteadas y los resultados de la respectiva optimización. La columna de los errores hace referencia a la convergencia resultante cuando se modifica la malla. Los tiempos de solución incluyen etapas de post-procesamiento.

Hasta aquí el código ha sido mejorado computacionalmente en términos de los tiempos de solución, permitiendo iniciar los procesos de optimización para la minimización de los errores entre la solución numérica y los datos experimentales. Las diferentes iteraciones planteadas para los algoritmos **fminsearch** y **pattersearch** fueron discutidas en la sección anterior.

Parámetros	Sem.1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem.6
Reactivos	$6,73x10^{-5}$	$2,08x10^{-4}$	$2,03x10^{-4}$	$3,48x10^{-4}$	$5,61x10^{-4}$	$7,63x10^{-4}$
Todos	$5,46x10^{-5}$	$2,04x10^{-4}$	$2,28x10^{-4}$	$3,24x10^{-4}$	$5,78x10^{-4}$	$6,91x10^{-4}$

Tabla 4.2: Errores de ajuste para cada una de las semanas usando el algoritmo **fminsearch**.

Parámetros	Sem.1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem.6
Reactivos	$8,08x10^{-5}$	$2,51x10^{-4}$	$2,40x10^{-4}$	$3,25x10^{-4}$	$5,70x10^{-4}$	$7,22x10^{-4}$
Todos	—	—	—	—	—	—

Tabla 4.3: Error de ajuste para cada una de las semanas el algoritmo **patternsearch**.

La función objetivo a minimizar es sugerida por la ecuación 4.1 la cual proporciona el error del ajuste de la curva. En las tablas 4.2 y 4.3 se presentan los resultados obtenidos semana a semana. Los valores registrados por — indican que se demando tiempos de simulaciones muy extensos (mayores a tres días) y no se observaba un progreso en la magnitud en el error del ajuste, por lo tanto se daba por terminada la simulación.

A partir de la tabla 4.2 resulta evidente que incluir los términos advectivos y difusivos en los procesos de optimización no mejoran los ajustes de forma considerable. Los resultados obtenidos, luego de las optimizaciones establecidas para los términos reactivos $\alpha_{i,j}$ y que conllevaron a obtener los errores representados en las tablas 4.2 y 4.3, junto con las soluciones del Capítulo 3 se muestran en las figuras 4.3-4.5. Esta comparación permite apreciar la manera de como se logró ajustar de forma adecuada el modelo a los datos experimentales.

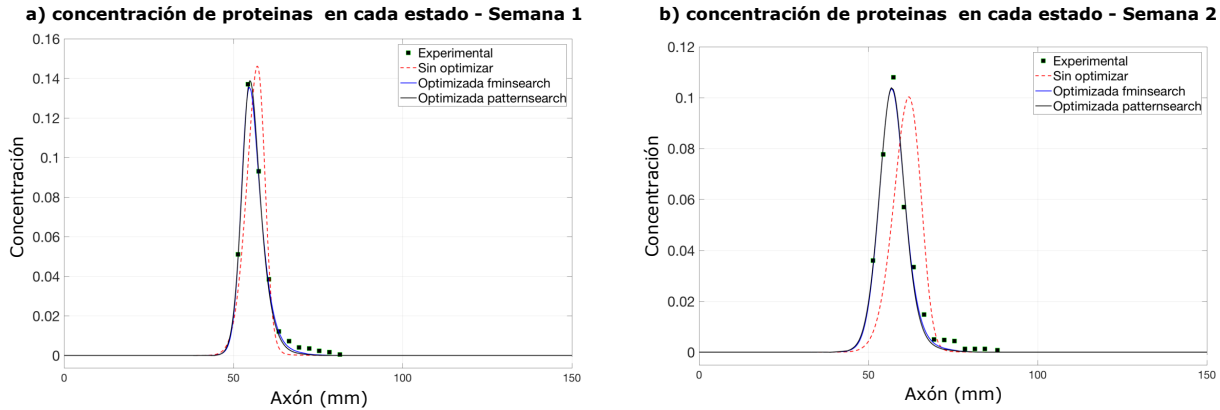


Figura 4.3: Comparación de los resultados de los ajustes numéricos sin optimizar y optimizadas para las funciones utilizadas con respecto a los datos experimentales a) para la semana 1 y b) para la semana 2.

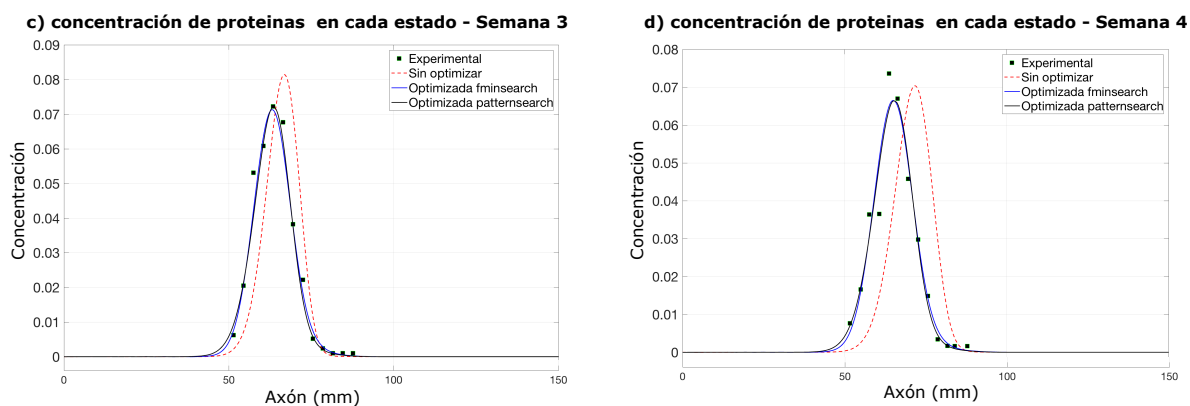


Figura 4.4: Comparación de los resultados de los ajuste de las curvas numéricas sin optimizar y optimizadas para las funciones utilizadas con respecto a los datos experimentales c) para la semana 3 y d) para la semana 4.

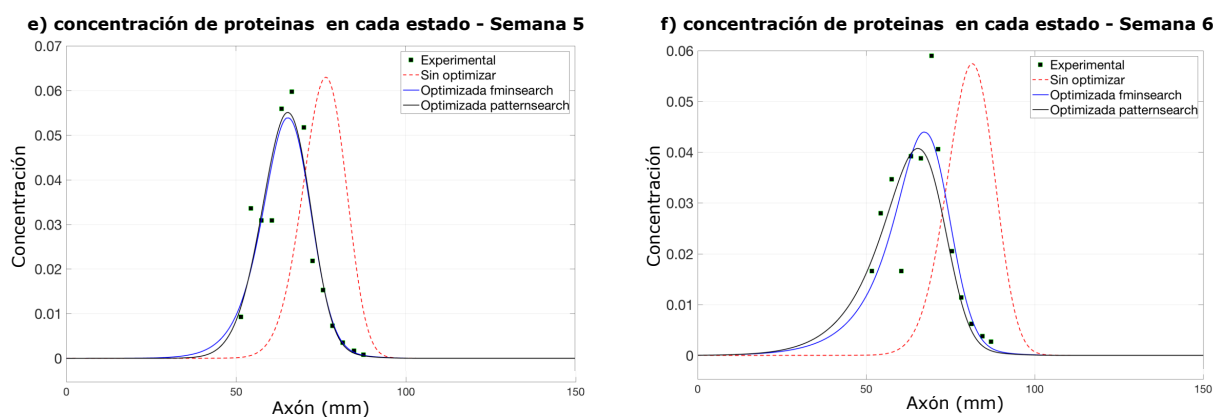


Figura 4.5: Comparación de los resultados de los ajuste de las curvas numéricas sin optimizar y optimizadas para las funciones utilizadas con respecto a los datos experimentales e) para la semana 5 y f) para la semana 6.

Parámetros	Sem.1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem.6
$\gamma_{2,1}$	13835,55	14002,26	5208,41	6335,89	3103,76	2914,66
$\gamma_{1,2}$	2971,81	3278,28	3559,15	2142,10	7525,35	9330,69
$\gamma_{2',1'}$	12713,51	11354,35	14355,70	15511,90	2856,69	2934,34
$\gamma_{1',2'}$	6060,61	6711,11	7264,35	8206,26	820,14	1214,72
$\gamma_{0,1}$	21,05	22,92	23,24	18,43	2,40	3,02
$\gamma_{0',1'}$	20,89	21,78	14,63	12,95	7,71	10,91
$\gamma_{1,1'}$	0,39	0,37	0,66	0,54	0,12	0,08
$\gamma_{1',1}$	1,61	1,37	0,90	1,09	2,96	2,23
$\gamma_{1,0}$	366,72	377,86	348,51	395,27	798,01	918,41
$\gamma_{1',0'}$	509,25	466,83	547,24	611,65	0,04	0,03

Tabla 4.4: Variación de los parámetros ajustados semana a semana usando el algoritmo **fminsearch**. *Las unidades de los valores están en dia^{-1}

Las variabilidad de la magnitud de los parámetros que permitieron minimizar el error de la ecuación 4.1 son mostrados en las tablas 4.4 y 4.5. Debido a que no fue posible obtener resultados por **patternsearch** al incluir en el vector \mathbf{x} los términos advectivos y difusivos, no es posible realizar una comparación y por lo tanto no se incluyen en los resultados. Con respecto a las variables de la función de distribución Gamma, en la primera semana se obtienen magnitudes de $\gamma = 1,90$, $\theta = 2,11$ y $\gamma = 1,79$, $\theta = 2,00$ para **fminsearch** y **patternsearch**, respectivamente.

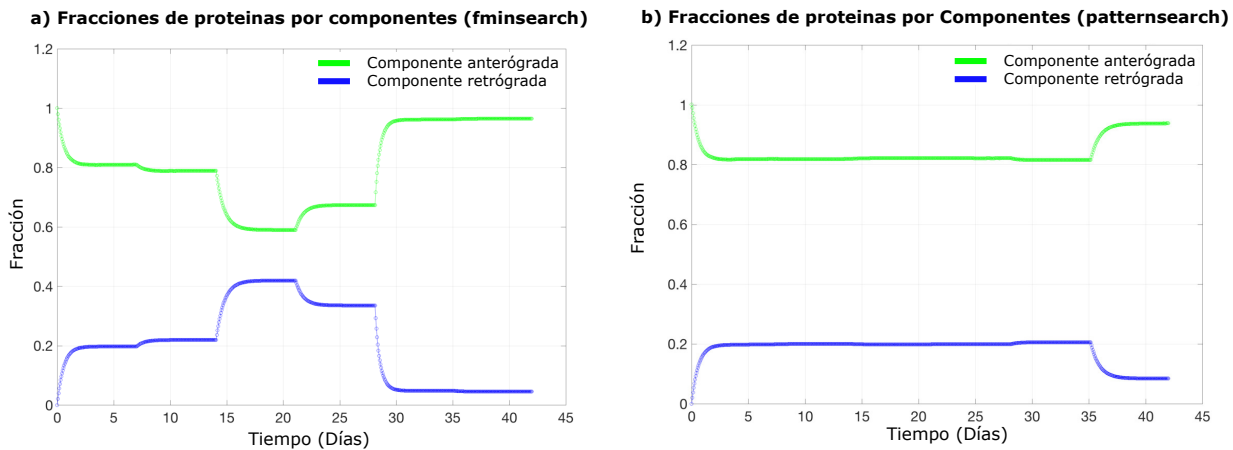


Figura 4.6: Fracción de material en las componentes anterógrada y retrógrada obtenidas con a) la función **fminsearch** b) la función **patternsearch**.

Los porcentajes de las fracciones de proteínas en las componentes anterógrada y retrógrada son variables de interés en estudios experimentales [32] y son mostrados en la figura 4.6. Después de evaluar las magnitudes de los términos reactivos que permiten ajustar el modelo

Parámetros	Sem.1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem.6
$\gamma_{2,1}$	24000,00	23872,00	15937,00	33888,00	14784,00	26784
$\gamma_{1,2}$	5498,60	5498,60	9592,60	7800,60	3704,60	4530,60
$\gamma_{2',1'}$	15084,00	14060,00	10220,00	18348,00	8108,00	3736,00
$\gamma_{1',2'}$	5723,60	7641,60	7673,72	7881,47	9609,47	14945,47
$\gamma_{0,1}$	23,76	23,76	23,76	23,76	23,76	23,76
$\gamma_{0',1'}$	23,76	23,76	23,76	23,76	23,76	23,76
$\gamma_{1,1'}$	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,11
$\gamma_{1',1}$	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,57
$\gamma_{1,0}$	388,48	388,48	388,48	388,48	388,48	408,48
$\gamma_{1',0'}$	400,48	400,48	400,48	400,48	402,47	398,47

Tabla 4.5: Variación de los parámetros ajustados semana a semana usando el algoritmo **patternsearch**. Las unidades de los valores están en día^{-1} .

numérico a los datos experimentales, es posible extraer la información necesaria que permita comparar las diferentes características que resultan de tener parámetros que cambian en el tiempo y de esta manera validar si se encuentran dentro de los porcentajes ya sugeridos. Con respecto a las cuantificaciones de los porcentajes de los cargos que permanecen en algún estado específico durante el desplazamiento a lo largo de axón los resultados obtenidos son mostrados en la figura 4.7.

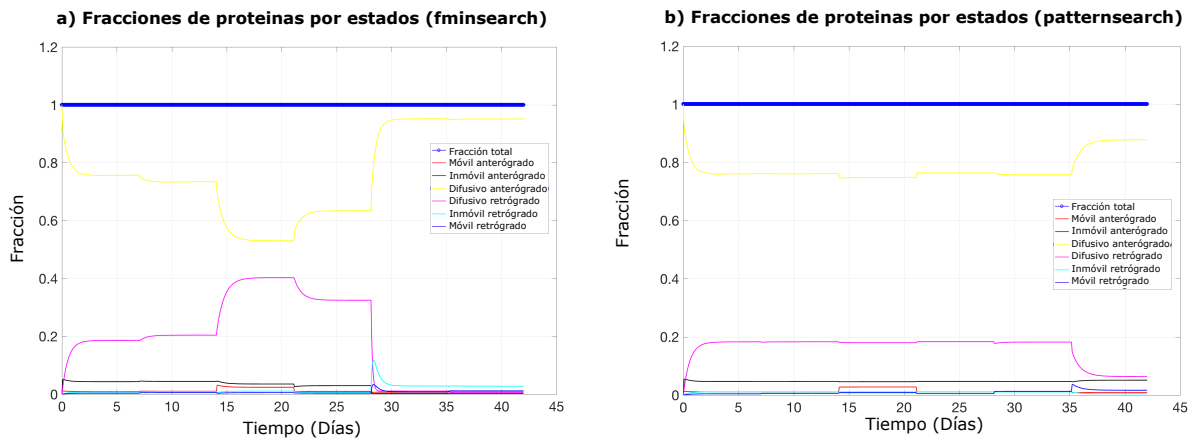


Figura 4.7: Fracción de material en los diferentes estados obtenidas con **a)** la función **fminsearch** **b)** la función **patternsearch**.

Finalmente, una aspecto importante durante esta investigación se enfoca en el desarrollo de un código que permita modelar la dinámica del transporte axonal para diferentes observaciones experimentales con etapas de procesamiento simples y que estén directamente

relacionadas con un consumo computacional bajo. La tendencia en el incremento de la densidad de la malla debido a la propagación de las proteínas fue controlado al determinar el tamaño máximo y mínimo del elemento en el mallado adaptativo. El comportamiento de la cantidad de nodos utilizados para la discretización del dominio Ω durante la simulación, luego de realizar las respectivas optimizaciones, es mostrado en la figura 4.8.

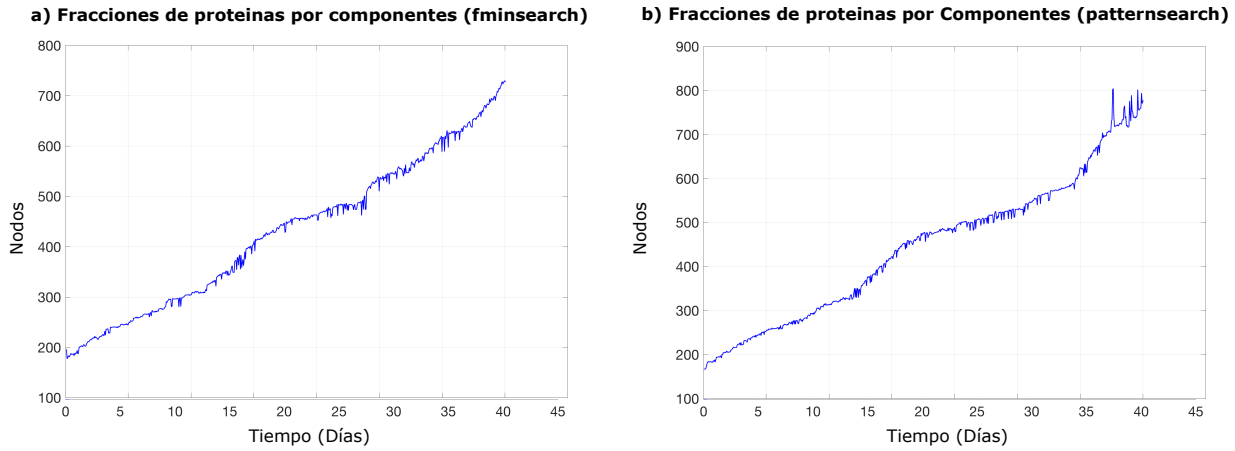


Figura 4.8: Comportamiento de la cantidad de nodos en la solución del modelo del transporte axonal usando al optimizar los parámetros **a)** la función **fminsearch** **b)** la función **patternsearch**.

4.1.6. Análisis de resultados

La cantidad de nodos y el tamaño máximo y mínimo de los elementos de referencia para la primera optimización fueron planteados inicialmente de manera tentativa como 3000 para la cantidad inicial, $0,0246\text{ mm}$ el tamaño mínimo y $6,315\text{ mm}$ el máximo. Los resultados indican que al sustituirlos por 3459, $0,0511\text{ mm}$ y $5,082\text{ mm}$ se logra ajustar con respecto a la función analítica en zonas de altos gradientes independientemente de los parámetros θ y α usados para la función de densidad 2.27 (ver marcación verde en la figura derecha de 4.2). La diferencia en los resultados radica en aumentar 459 la cantidad inicial de nodos y en reducir la distancia del rango de búsqueda del tamaño de elemento adecuado de $6,2904\text{ mm}$ a $5,0309\text{ mm}$, con esto se logró conseguir que al comenzar la simulación se pasará de 250 a 150, figuras 3.18(izquierda) y 4.8. Esta situación además de encontrar los valores que reduzcan la densidad de malla, también permite reconocer que los resultados del capítulo 3, al no lograr una construcción homogénea en zonas discontinuas, la fracción total de proteínas fue > 1 .

Las configuraciones planteadas en el Capítulo 3 demandaban tiempos de simulación de 12 min . La segunda optimización propuesta conduce a los resultados mostrados en la tabla 4.1 lo cuales representaron una reducción de 4 minutos con un error de $8,29 \times 10^{-5}$ con

respecto a la solución mostrada en la figuras 3.12 - 3.17. El rango de restricción del tamaño de elemento h_{ep} pasó de 5,081 a 3,795 permitiendo así una diferencia de 400 nodos al finalizar las seis semanas los cuales reflejan el tiempo mencionado. Mas adelante se discutirán los efectos de estos escenarios sobre el modelo del TA.

Los resultados obtenidos y analizados en el capítulo 3 proporcionaron información a cerca de la dinámica del TA y de como los términos reactivos potencializan las características específicas del desplazamiento en el axón. Por lo tanto, se sugirió que las constantes de reacción no presentaban un carácter constante, y por el contrario, la iteración entre sus fluctuaciones permiten al modelo converger con los aspectos físicos del fenómeno representados por las observaciones experimentales. Con base en esta suposición y en el estudio de [57] se propone la optimización de los parámetros, $[\gamma_{i,j}, D, v]$, del sistema 2.28 - 2.33 que permiten ajustar el modelo a los datos del estudio de [6]. La tabla 4.4 resume las magnitudes obtenidas durante este proceso al usar el algoritmo *fminsearch* y respectivos errores de ajuste semana a semana se muestran en 4.2. Para este caso particular es posible identificar que la magnitud es mejor (Semanas 3 y 5), incluso si solo se consideran los términos reactivos, o son aproximadamente iguales (semanas 2, 4). Un escenario diferente se presentó con *patternsearch*, ya que la respectiva solución al incluir todos los parámetros $[\gamma_{i,j}, D, v]$ demandaba mucho tiempo, específicamente luego de 3 días la simulación se daba por terminada, por lo tanto no fue posible obtener los errores correspondientes, tabla 4.3. Una comparación con los resultados de *fminsearch* (tabla 4.2) evidencian que las magnitudes δ fueron todas aproximadamente iguales, excepto para la semana 1. Es entonces posible pensar que el TA está definido por las transiciones entre estados y que los coeficientes de velocidades y difusión son dependientes de este mecanismo.

Las comparaciones de la concentración total de proteínas entre las soluciones del Capítulo 3, las optimizadas y los datos experimentales de [6] semana a semana son mostradas en las figuras 4.3 - 4.5. Inicialmente se propusieron como condiciones iniciales $f = (x, t) = f(50, 0)$ las funciones de distribución Normal y Gamma, sus resultados, ver 3.17, indicaron que su comportamiento se orientaba a un patrón simétrico y coincidían con los estudios [38, 84, 51]. En contraste a esta situación en [4, 37, 85] la distribución de los datos presentaba una asimetría por lo que la función Normal por sus características no puede modelar en especial en las zonas cóncavas hacia arriba. En consecuencia la distribución Gamma tenía el potencial de ajustarse al modificar los parámetros que determinan la escala θ y la forma α . La figura 4.3 (Izquierda) representa los efectos de modificar los valores obtenidos por *fminsearch* y *patternsearch* de $\theta = 1,90$, $\alpha = 2,11$ y $\theta = 1,79$, $\alpha = 2,00$, respectivamente, donde se logra evidenciar la forma en como el ajuste en dicha zona se corrige. Con respecto a las semanas 2, 3, 4 y 5 la tendencia de los ajustes fueron similares entre los dos algoritmos, y mejores con respecto a la referencia, presentando un buen comportamiento en la representación de las observaciones experimentales. Para la semana 6 (ver figura derecha de 4.5), la relación entre

sus errores δ es de $\Delta\delta = 0,41$ y su disposición cualitativamente es distinta incluso aunque el error sea menor con respecto a los de las semanas 1 y 2. Esto implicaría que el modelamiento matemático del transporte axonal está en función de las variaciones entre las iteraciones de los diferentes estados dinámicos planteados.

A partir de expuesto anteriormente, se podría decir que los algoritmos usados aparentemente proporcionan buenas alternativas para este tipo de estudio, sin embargo un aspecto importante de analizar son las magnitudes de los parámetros resumidas en las tablas 4.4 y 4.5 ya que muestran que las búsquedas generadas por cada uno fueron diferentes. Para **fminsearch** se tienen que los coeficientes de variación (C.V) para cada término reactivo son $C.V_{\gamma_{2,1}} = 67,21\%$, $C.V_{\gamma_{1,2}} = 60,25\%$, $C.V_{\gamma_{2',1'}}$ = 56,73%, $C.V_{\gamma_{1',2'}}$ = 63,44%, $C.V_{\gamma_{0,1}} = 64,63\%$, $C.V_{\gamma_{0',1'}}$ = 37,54%, $C.V_{\gamma_{1,1'}}$ = 63,26%, $C.V_{\gamma_{1',1}}$ = 45,72%, $C.V_{\gamma_{1,0}} = 47,62\%$ y $C.V_{\gamma_{1',0'}}$ = 78,59%. En tanto que para **patternsearch** se obtiene $C.V_{\gamma_{2,1}} = 30,57\%$, $C.V_{\gamma_{1,2}} = 35,90\%$, $C.V_{\gamma_{2',1'}}$ = 45,59%, $C.V_{\gamma_{1',2'}}$ = 35,92%, $C.V_{\gamma_{0,1}} = 0\%$, $C.V_{\gamma_{0',1'}}$ = 0%, $C.V_{\gamma_{1,1'}}$ = 32,06%, $C.V_{\gamma_{1',1}}$ = 1,61%, $C.V_{\gamma_{1,0}} = 2,08\%$ y $C.V_{\gamma_{1',0'}}$ = 0,31%. Estos C.V permiten identificar que parámetro presentó la mayor variación durante las seis semanas. Para *fminsearch* las transiciones entre estados de pausa y difusivos anterógrados $\gamma_{1,0}$ exhibieron la mayor dispersión, mientras que la menor variabilidad fue experimentada por el término que representa las proteínas que pasan retrógradamente desde un estado difusivo a uno acoplado a un MT $\gamma_{0',1'}$. De manera general las magnitudes de los C.V en promedio es de aproximadamente 62% para la mayoría de los términos. Con *patternsearch* la situación mostró un patrón diferente ya que su búsqueda se enfocó en algunos parámetros particulares y lo demás permanecieron sin grandes variaciones presentando valores de C.V que están por debajo del 5%, donde la semana seis fue el instante en el cual se encontró el único cambio. Para este caso las modificaciones resultantes fueron en los términos que determinan los cambios entre los estados de pausa a movimiento, lo cual posiblemente explica las características intermitentes del TA.

La variabilidad en los patrones de búsquedas obtenidos reflejan el comportamiento del porcentaje de las fracciones anterógradas y retrógradas durante las seis semanas. A partir de los coeficientes de variación se planteó la suposición que las características resultantes generadas en el proceso de minimización por *patternsearch* posiblemente proporcionan la información sobre la dinámica intermitente del transporte axonal [33, 88, 97]. Ahora, a partir de la imagen derecha de la figura 4.6, la cual representa el comportamiento de las fracciones en las dos componentes, es evidente que el atributo bidireccional del TA no se logra modelar debido a que se observa inicialmente una tendencia similar con respecto a los resultados del Capítulo 3 (figura 3.11b) en el cual en los primeros días alcanzaba un equilibrio y posteriormente permanecía constante. En esta situación esa persistencia continuó aproximadamente hasta el día 31 donde varió el porcentaje de fracciones. Este cambio coincide con los efectos de modificar en esa semana los parámetros que determinan los acoples a los MT y cambios de

dirección. Con el algoritmo *fminsearch* al generar una variabilidad con más términos reactivos, y no solamente enfocado en algunos, logró representar el comportamiento bidireccional [13, 14]. Esto se puede ver en la imagen izquierda de la figura 4.6 donde es posible evidenciar las propiedades asincrónicas y bidireccionales, donde las proporciones no eran constantes, especialmente entre las semana 3 y 4 la cual se considera un instante temporal de interés al encontrarse la existencia de una desaceleración [49] por factores que aún no son bien entendidos. Es importante también mencionar que con respecto a las proporciones de concentraciones en los diferentes estados 4.7, se encuentra una similitud donde las proteínas en estados difusivos conservan la mayor parte, seguido de las inmóviles y móviles, respectivamente, manteniendo la naturaleza discutida en el capítulo 3 (figura 3.11a). La consistencia del modelo es adecuada al observar que durante todo el tiempo la fracción máxima de concentraciones fue $= 1$, verificando así la ley de la conservación de masa

En referencia a la estrategia implementada de la malla adaptativa después de encontrar las restricciones óptimas para la evaluación del tamaño adecuado de los elementos 3.61, se encuentra que la tendencia natural del incremento de nodos, debido a la propagación de la función de densidad, se controló el reducir la cantidad máxima de nodos requeridos para la solución libre de oscilaciones, ver figura 4.8. El punto inicial (aproximadamente 200 nodos) corresponde a los resultados de construir correctamente la función de onda inicial en $f(x(50), t(0))$, posteriormente se presenta un aumento casi lineal al usar los parámetros obtenidos en la tabla 4.1. Debido a la variabilidad característica de los términos reactivos la predisposición en la cantidad de nodos es diferente llegando a un total de 750 nodos para *fminsearch* y 800 para *patternsearch* con respecto a los 1500 que fueron requeridos en la solución del capítulo 3 (ver figura 3.18). Estos resultados indican una reducción de alrededor del 50% en la discretización espacial del dominio Ω . En consecuencia los tiempos de simulación se vieron afectados pasando de $12min$ a $6min$ incluyendo las etapas de post-procesamiento.

En general, las optimizaciones establecidas muestran que determinar un tamaño óptimo de los elementos permite la construcción de un código computacionalmente manejable en función de los tiempos de simulación y hace posible que los procesos de optimización descritos demanden tiempos de solución $89h$ y $105,1h$ para *fminsearch* y *patternsearch*. De igual manera el modelo numérico puede converger adecuadamente a los datos experimentales con errores de ajuste δ de ordenes de magnitud de $x10^{-4}$ por medio de la manipulación únicamente de los parámetros reactivos $\gamma_{i,j}$ del sistema del TA. Sin embargo estos resultados abren interrogantes sobre cual de éstos domina el TA ya que como se mostró en la imagen derecha de la figura 4.5, la distribución espacial de la función de densidad de proteínas puede adquirir aspectos cualitativos diferentes o, del mismo modo, representar las características bidireccionales, intermitentes y asincrónicas al modificar específicamente algunos términos $\gamma_{i,j}$. Este escenario fue expuesto en [4] al establecer la relación de transición entre cargos desacoplados a un estado móvil anterógrado, u_0/u_1 , y su evaluación se hacía hasta alcanzar una

convergencia con los datos experimentales de [6]; en tanto que en [49] plantean dos opciones para el respectivo ajuste al considerar las variables que controlan el cambio de dirección y la proporción de proteínas que permanecen acoplados al MT, por tal razón surge la pregunta ¿Qué parámetros de transición son los que denominan el transporte axonal?

4.2. Análisis de sensibilidad

Para caracterizar correctamente un modelo matemático que posibilite el estudio de manera aproximada de algún fenómeno en particular, es importante incorporar una etapa que permita determinar experimentalmente las magnitudes de sus parámetros. Una consideración significativa en estos procesos es la evaluación del impacto de cada uno de estos sobre la correspondiente solución. En los análisis de sensibilidad se obtiene información acerca de estos efectos y proporcionan una orientación sobre su comportamiento, lo cual es útil para establecer las metodologías en trabajos posteriores. Este tipo de análisis es utilizado en diversas áreas tales como en investigaciones relacionadas a las dinámicas de transmisiones de enfermedades infecciosas [98, 99, 100, 101, 102], donde sus objetivos incluyen identificar la influencia de las variables para así lograr optimizar la estructura propuesta. En sistemas que modelan ecosistemas específicos conocer sus respectivos procesos facilitan establecer estrategias sobre el manejo de los recursos [103], en sistemas computacionales biológicos [104], en los experimentos cinéticos bioquímicos donde reconocer la importancia de sus parámetros lleva a estructurar las prácticas para adquirir respectivos datos [105] o en modelos de combustión de metano [106].

Los resultados obtenidos en la sección anterior por los algoritmos usados para la optimización del modelo numérico que representa la dinámica del TA abrieron una serie de preguntas acerca de las variaciones de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$, su impacto sobre la forma de la función de distribución y su respectivo ajuste con los datos experimentales. Se mostró que los parámetros que determinan la permanencia en los estados entre pausa y movimiento posiblemente representen el comportamiento intermitente, sin embargo no reproduce la naturaleza bidireccional, mientras que al modificarlos todos la tendencia asincrónica aparece. Estas situaciones han sido expuestas implícitamente en [4, 49] donde asumen los valores conocidos y los demás son estimados. Soluciones a partir de intervalos de confianza han sido planteadas en [75], incluso su manipulación ha sido una estrategia para provocar simulaciones de embotellamientos [70]. A partir de lo anterior se considera importante determinar si existen variables específicas que dominen la dinámica del TA y si estas pueden ser medidas directamente en observaciones. Por tal razón se plantea un análisis de sensibilidad que permita obtener información con respecto a la importancia de cada parámetro $\gamma_{i,j}$ y la influencia de cada uno sobre la física del TA. Este capítulo comienza con el desarrollo matemático para el análisis de sensibilidad local, también conocido como *forward sensitivity*, posteriormente se aplicarán éstos conceptos para la formulación y planteamiento en el caso de estudio del

TA, donde inicialmente se parte de lo obtenido en el capítulo 3. En las subsecciones siguientes la implementación, los resultados y los correspondientes análisis serán discutidos. Como consecuencia de estos estudios, se propone una optimización donde se incluya los nuevos hallazgos con el fin de validar el modelo y proponer alternativas que permitan analizar la dinámica del transporte axonal al manipular, desde un punto de vista tanto experimental como computacional, la menor cantidad de variables y de esta manera logrando simplificarlo con respecto a los que han sido planteados hasta la fecha.

4.2.1. Análisis de sensibilidad - Técnica de sensibilidad Local

Un análisis de sensibilidad investiga la dependencia de la solución de un modelo con variables de estado ϕ sobre un parámetro específico p . Para este estudio se utiliza el método de análisis de sensibilidad local, también conocido como: *Forward Sensitivity*, el cual se puede plantear al considerar de manera general una ecuación diferencial de la forma

$$\frac{d\phi}{dt} = F(t, \phi, \mathbf{p}) \quad (4.2)$$

donde \mathbf{p} es el vector de parámetros del modelo. Si se establece una nueva variable que represente el efecto de cambiar \mathbf{p} sobre la solución de la variable de estado ϕ , entonces se tiene que la sensibilidad del modelo con respecto a un parámetro dado es:

$$S = \frac{d\phi}{dp} \quad (4.3)$$

Ahora, la tasa de cambio de S da información sobre su evolución en el tiempo y se puede evaluar al derivar en ambos lados de la ecuación 4.3, de manera tal que se obtiene:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial \phi}{\partial p}. \quad (4.4)$$

A partir del Teorema de Clairaut [61] la expresión anterior se puede plantear como

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial p} \frac{\partial \phi}{\partial t}. \quad (4.5)$$

y al reemplazar la expresión 4.2 en 4.5 se encuentra que la tasa de cambio de S es

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{\partial F}{\partial p} \quad (4.6)$$

Para el término del lado derecho de la ecuación 4.6, F es una función que depende de ϕ , t y \mathbf{p} , por lo tanto al aplicar la regla de la cadena se puede expresar por medio de

$$\frac{\partial F}{\partial t} = \frac{\partial F}{\partial \phi} \frac{\partial \phi}{\partial p} + \frac{\partial F}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial p} + \frac{\partial F}{\partial p} \frac{\partial p}{\partial p} \quad (4.7)$$

Al considerar que t no es una función de p , que $\frac{\partial \phi}{\partial p} = S$ y que $\frac{\partial F}{\partial t} = \frac{\partial S}{\partial t}$ se llega a

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \frac{\partial F}{\partial \phi} S + \frac{\partial F}{\partial p} \quad (4.8)$$

la cual resulta en una expresión que evalúa la evolución temporal de la sensibilidad de un parámetro p con respecto a la solución de ϕ . A la primera derivada del lado derecho se le conoce como el Jacobiano de la función \mathbf{J} . La expresión 4.8 escrita en notación vectorial resulta en

$$\dot{S} = \mathbf{J}S + \mathbf{F} \quad (4.9)$$

Tomando como condición inicial $S = 0$ en $t = 0$. El primer y segundo término miden los efectos indirectos y directos, respectivamente, del sistema sobre la solución de la sensibilidad. Al final, cuando se exprese 4.9 se obtendrá un sistema de ecuaciones de derivadas temporales que se pueden acoplar al modelo matemático y con algún método numérico obtener su solución. Algunos algoritmos propuestos pueden ser revisados en [107].

4.2.2. Caso de estudio: Transporte axonal

En relación a los resultados mostrados en las figuras 4.3 - 4.5, el ajuste de la función sobre los datos experimentales exhibieron una particularidad importante al encontrar que únicamente con los términos $\gamma_{i,j}$ la minimización de función objetivo era mejor o similar que al incluir las componentes difusivas y advectivas. Lo que finalmente llevo a sugerir que la dinámica del TA puede ser caracterizada a partir de los parámetros que modelan las transiciones entre los diferentes estados. Por esta razón el análisis de sensibilidad para el modelo del TA representado por las ecuaciones 2.28 - 2.33 es propuesto para los 10 parámetros $\gamma_{i,j}$ con el objetivo de identificar cuales son lo que tienen una mayor influencia sobre la distribución espacial de la concentración de las proteínas ϕ_e . Los anterior ayudará a entender los mecanismos que dominan el TA y por lo tanto facilitar procesos: **1.** desde un punto de vista experimental, ya que las metodologías para los estudios pueden ser enfocadas en transiciones específicas y **2.** computacionalmente, en razón de que hasta aquí se ha demostrado que el modelo propuesto puede ajustarse de manera correcta a los datos después de una etapa de optimización y así mismo lograr simular periodos de tiempo de estudio más extensos, por ejemplo 6 semanas en un total de 6 minutos aproximadamente. No obstante, las etapas de optimización demandan un porcentaje considerable en la investigación debido a la cantidad de variables tenidas en cuenta en el espectro de búsqueda para la minimización de la función objetivo δ . Por lo que los tiempos para ajustar el modelo a un conjunto de datos específicos

se reducirá naturalmente al disminuir sus parámetros.

La construcción de un sistema de ecuaciones de derivadas temporales de la forma expresada en 4.9 que evalúen la sensibilidad de un parámetro $\gamma_{i,j}$ con respecto a los perfiles de concentración de las proteínas se plantea de la siguiente manera

$$\frac{\partial S_{i,j}^m}{\partial t} = \mathbf{J} S_{i,j}^m + \frac{\partial F_m}{\partial \gamma_{i,j}}. \quad (4.10)$$

donde el subíndice y superíndice de la variable S indican el termino reactivo $\gamma_{i,j}$ de interés y la ecuación de estado ϕ_e , respectivamente. El Jacobiano \mathbf{J} se evalúa como

$$\mathbf{J} = \frac{\partial F_m}{\partial \phi_m} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_2}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_1}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_0}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_{0'}}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_{0'}}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_{0'}}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_{0'}}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_{0'}}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_{0'}}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_{1'}}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_{1'}}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_{1'}}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_{1'}}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_{1'}}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_{1'}}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_{2'}}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_{2'}}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_{2'}}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_{2'}}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_{2'}}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_{2'}}{\partial \phi_{2'}} \end{pmatrix}. \quad (4.11)$$

El desarrollo para el análisis de sensibilidad inicialmente fue considerado a partir de una ecuación diferencial ordinaria como la de 4.2. Para esta situación, el sistema utilizado es el que representa el TA por las ecuaciones 2.28 - 2.33 y que fue resuelto numéricamente a partir del método de los elementos finitos para un elemento del dominio Ω en el capítulo 3, obteniendo a un sistema de ecuaciones escritas de manera compacta por

$$[C_e] [\dot{\phi}^e] = [K_e] [\phi^e] \quad (4.12)$$

donde la matriz capacitiva $[C]$ y de rigidez $[K]$ elemental están dadas por medio de las expresiones 3.45 y 3.46, respectivamente. Esta solución fue acoplada con el fin de representar la solución para todo el dominio del axón. Para la formulación del problema de análisis de sensibilidad se considera el mismo dominio presentado en la figura 3.4, lo cual implica que la ecuación 4.10 debe ser planteada para cada elemento, llegando así a un sistema de ecuaciones elementales que deberán ser acopladas de manera similar.

A continuación se construye el conjunto de ecuaciones que determina la sensibilidad de un parámetro específico para un elemento y debido a que la formulación para los demás es realizada siguiendo la misma idea, únicamente se mostrarán sus respectivos resultados. La sensibilidad del parámetro $\gamma_{2,1}$ sobre el modelo del TA se expresa de forma general como:

$$\frac{\partial S_{2,1}}{\partial t} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_2}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_2}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_1}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_1}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_0}{\partial \phi_2} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_1} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_0} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_{0'}} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_{1'}} & \frac{\partial F_0}{\partial \phi_{2'}} \\ \frac{\partial F_2}{\partial F_{0'}} & \frac{\partial F_2}{\partial F_{1'}} & \frac{\partial F_2}{\partial F_{2'}} & \frac{\partial F_2}{\partial F_{0'}} & \frac{\partial F_2}{\partial F_{1'}} & \frac{\partial F_2}{\partial F_{2'}} \\ \frac{\partial F_1}{\partial F_{0'}} & \frac{\partial F_1}{\partial F_{1'}} & \frac{\partial F_1}{\partial F_{2'}} & \frac{\partial F_1}{\partial F_{0'}} & \frac{\partial F_1}{\partial F_{1'}} & \frac{\partial F_1}{\partial F_{2'}} \\ \frac{\partial F_0}{\partial F_{0'}} & \frac{\partial F_0}{\partial F_{1'}} & \frac{\partial F_0}{\partial F_{2'}} & \frac{\partial F_0}{\partial F_{0'}} & \frac{\partial F_0}{\partial F_{1'}} & \frac{\partial F_0}{\partial F_{2'}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_{2,1}^2 \\ S_{2,1}^1 \\ S_{2,1}^0 \\ S_{2,1}^{0'} \\ S_{2,1}^{1'} \\ S_{2,1}^{2'} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial F_2}{\partial \gamma_{2,1}} \\ \frac{\partial F_1}{\partial \gamma_{2,1}} \\ \frac{\partial F_0}{\partial \gamma_{2,1}} \\ \frac{\partial F_{0'}}{\partial \gamma_{2,1}} \\ \frac{\partial F_{1'}}{\partial \gamma_{2,1}} \\ \frac{\partial F_{2'}}{\partial \gamma_{2,1}} \end{pmatrix} \quad (4.13)$$

El vector de efectos directos $\frac{\partial F}{\partial \phi_{i,j}}$ se calcula con el lado derecho de la ecuación 4.12. Es claro que por cada parámetro se obtiene tantas ecuaciones como variables de estado, por lo que al final el planteamiento de las sensibilidades de $\gamma_{i,j}$ resultará en 60 expresiones adicionales, más las correspondientes a las del modelo numérico del TA, para un total de 66 ecuaciones por cada elemento. Para evaluar el Jacobiano se tiene en cuenta todo el lado derecho del sistema de las ecuaciones (3.32 - 3.37), es decir:

$$\begin{aligned} & - \left(u_a [\mathbf{A}] + \frac{\gamma_{2,1}h}{2} [\mathbf{C}] \right) [\phi_2] + \frac{\gamma_{1,2}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_1] \\ & \frac{\gamma_{2,1}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_2] - \frac{\mathcal{R}_1h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_1] + \frac{\gamma_{0,1}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_0] + \frac{\gamma_{1',1'}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_{1'}] \\ & \frac{\gamma_{1,0}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_1] - \left(\frac{2D}{h} [\mathbf{D}] + \frac{\mathcal{R}_2h}{2} [\mathbf{C}] \right) [\phi_0] + \frac{\gamma_{0',0}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_{0'}] \\ & \frac{\gamma_{0,0'}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_0] - \left(\frac{2D}{h} [\mathbf{D}] + \frac{\mathcal{R}_3h}{2} [\mathbf{C}] \right) [\phi_{0'}] + \frac{\gamma_{1',0'}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_{1'}] \\ & \frac{\gamma_{1,1'}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_1] + \frac{\gamma_{0',1}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_{0'}] - \frac{\mathcal{R}_4h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_{1'}] + \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_{2'}] \\ & \frac{\gamma_{1',2'}h}{2} [\mathbf{C}] [\phi_{1'}] + \left(u_r [\mathbf{A}] - \frac{\gamma_{2',1'}h}{2} [\mathbf{C}] \right) [\phi_{2'}] \end{aligned} \quad (4.14)$$

Al derivar cada una de las expresiones anteriores con respecto a las variables de estado se obtiene la siguiente matriz Jacobiana

$$|\mathbf{J}| = \begin{pmatrix} [\mathcal{A}_1] & \gamma_{1,2} [\mathbf{C}] & [0] & [0] & [0] & [0] \\ \gamma_{2,1} [\mathbf{C}] & -\mathcal{R}_1 [\mathbf{C}] & \gamma_{0,1} [\mathbf{C}] & [0] & \gamma_{1',1} [\mathbf{C}] & [0] \\ [0] & \gamma_{2,1} [\mathbf{C}] & [\mathcal{A}_2] & \gamma_{0',0} [\mathbf{C}] & [0] & [0] \\ [0] & [0] & \gamma_{0,0'} [\mathbf{C}] & [\mathcal{A}_3] & \gamma_{1',0} [\mathbf{C}] & [0] \\ [0] & \gamma_{1,1'} [\mathbf{C}] & [0] & \gamma_{0',1} [\mathbf{C}] & [\mathcal{R}_4] & \gamma_{2',1'} [\mathbf{C}] \\ [0] & [0] & [0] & [0] & \gamma_{1',2'} [\mathbf{C}] & [\mathcal{A}_4] \end{pmatrix} \quad (4.15)$$

Las variables $\mathcal{A}_1, \mathcal{A}_2, \mathcal{A}_3, \mathcal{A}_4, \mathcal{R}_1, \mathcal{R}_2, \mathcal{R}_3$ y \mathcal{R}_4 están expresadas en el capítulo 3. Es evidente

que el Jacobiano es la misma matriz de rigidez y será igual para cada $\gamma_{i,j}$. Para obtener el vector de efectos directos se deriva cada una de las ecuaciones 4.14 con respecto $\gamma_{2,1}$. Al reemplazar resultados anteriores en 4.13 se llega a

$$[\dot{S}_{2,1}] = [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{2,1}^2] \\ [S_{2,1}^1] \\ [S_{2,1}^0] \\ [S_{2,1}^{0'}] \\ [S_{2,1}^{1'}] \\ [S_{2,1}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -[C][\phi_2] \\ [C][\phi_2] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \end{pmatrix} \quad (4.16)$$

El procedimiento anterior se debe realizar para cada uno de los parámetros $\gamma_{i,j}$ y finalmente obtener un sistema de ecuaciones que representan las sensibilidades de los términos reactivos sobre la dinámica del transporte axonal. Cada conjunto de ecuaciones se ensambla en una matriz que tendrá un tamaño de 122×122 junto con un vector que contiene las soluciones de ϕ_m y de las sensibilidades $S_{i,j}^m$, en el Anexo D se registran las respectivas soluciones. Una alternativa para escribir de forma representativa estos resultados es de la siguiente manera:

$$[S_{i,j}] = [\mathbf{J}] [S_{i,j}^m] + [F_{i,j}], \quad (4.17)$$

Donde i, j indican los subíndices de cada término reactivo y $F_{i,j}$ corresponde al vector de efectos directos de la ecuaciones (4.16, D.1-D.5). El sistema de ecuaciones, escrita en forma representativa por la ecuación 4.17, representa la influencia de cada parámetro sobre cada uno de los estados del modelo para un elemento del dominio Ω del axón. Estas expresiones junto con las del modelo se agrupan logrando así construir una matriz elemental.

4.2.3. Implementación

El código desarrollado para solucionar el análisis de sensibilidad fue construido en el software Matlab y se tienen en cuenta las siguientes configuraciones

- Se mantienen los resultados obtenidos con relación al ajuste del mallado adaptativo con el objetivo de optimizar el código desarrollado.
- La condición inicial $f(x(50), t(0))$ es la función de distribución Gamma con los valores de los parámetros θ y γ obtenidos en la respectiva optimización.
- Para cada paso de tiempo que solucione el código se obtendrá la solución de las concentraciones y la respectiva sensibilidad de los parámetros para cada uno de los nodos. Por lo tanto, en cada avance temporal, se establece como magnitud de referencia para todo el dominio el valor máximo absoluto para cada una de las sensibilidades.

- En el post-procesamiento se toman como puntos de referencia los tiempos 0, 7, 21, 35 días para las respectivas comparaciones. Se obtienen gráficas donde se muestra la influencia de cada uno de los 10 parámetros $\alpha_{i,j}$ con respecto a un cada estado específico ϕ_e .

4.2.4. Resultados

La gráfica 4.9, 4.9 y 4.11 muestran la influencia de cada uno de los términos reactivos con respecto a la componente anterógrada del transportes axonal.

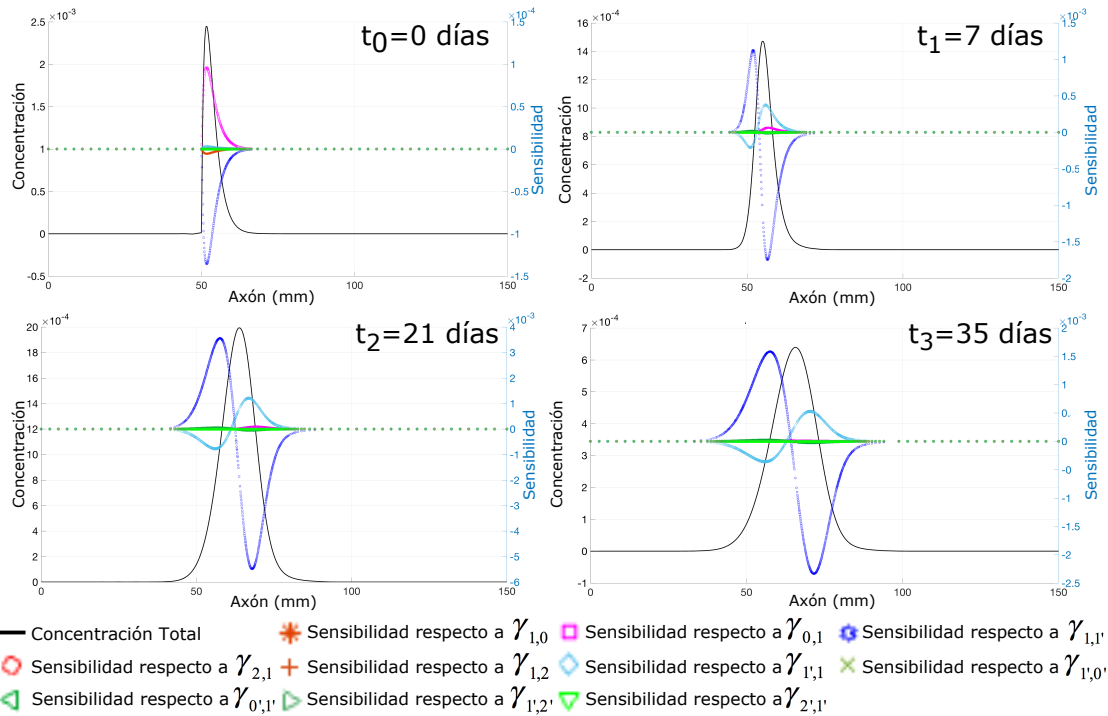


Figura 4.9: Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado ϕ_2 con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$.

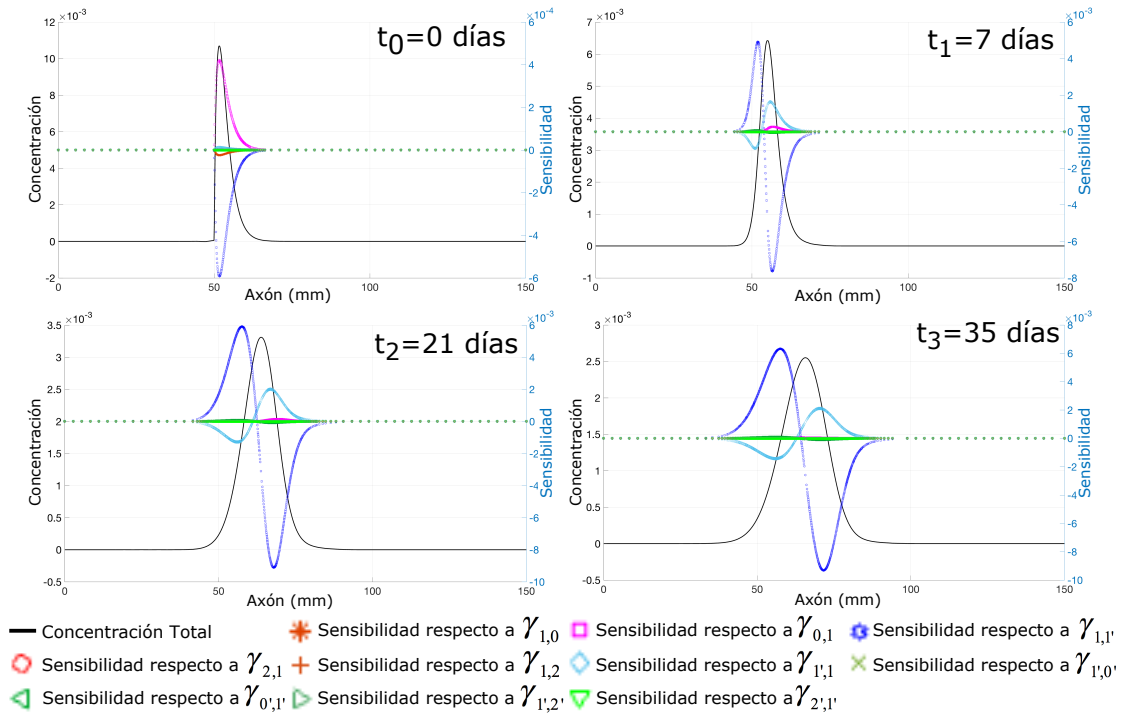


Figura 4.10: Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado ϕ_1 con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$.

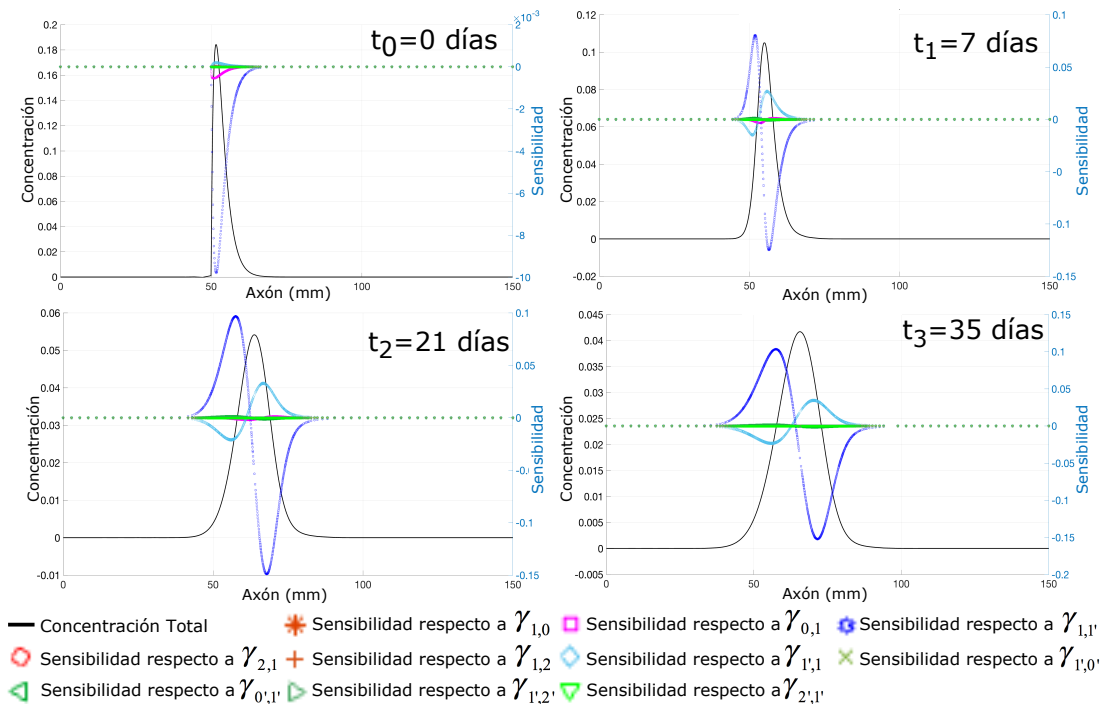


Figura 4.11: Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado ϕ_0 con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$.

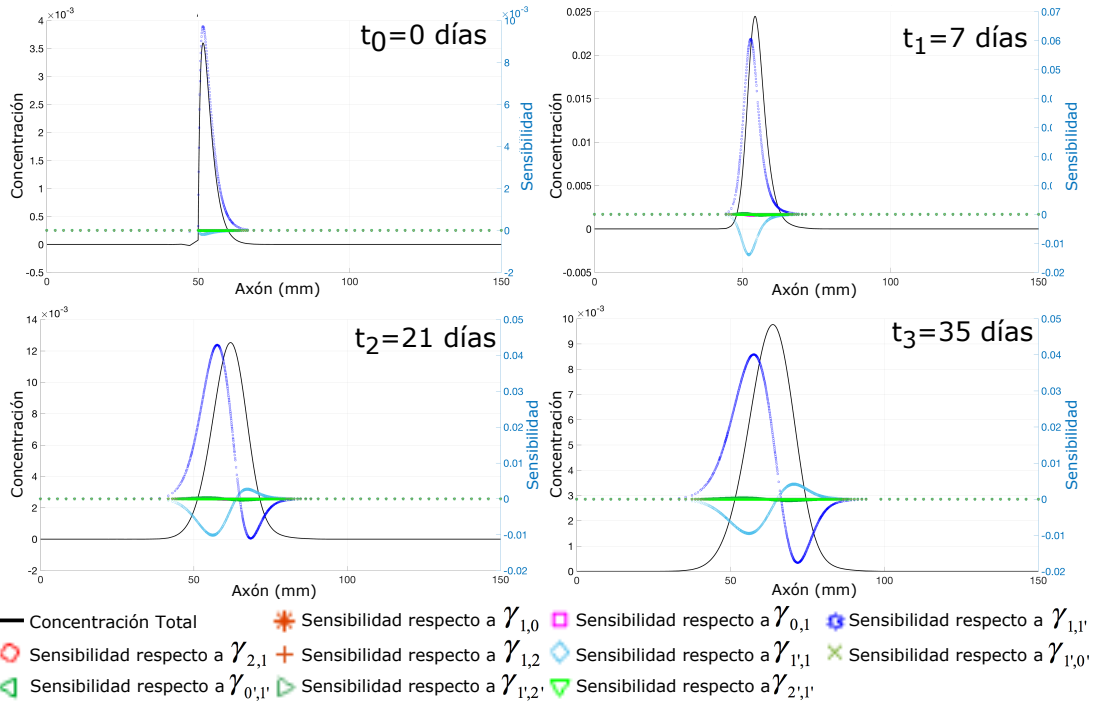


Figura 4.12: Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado $\phi_{0'}$ con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$.

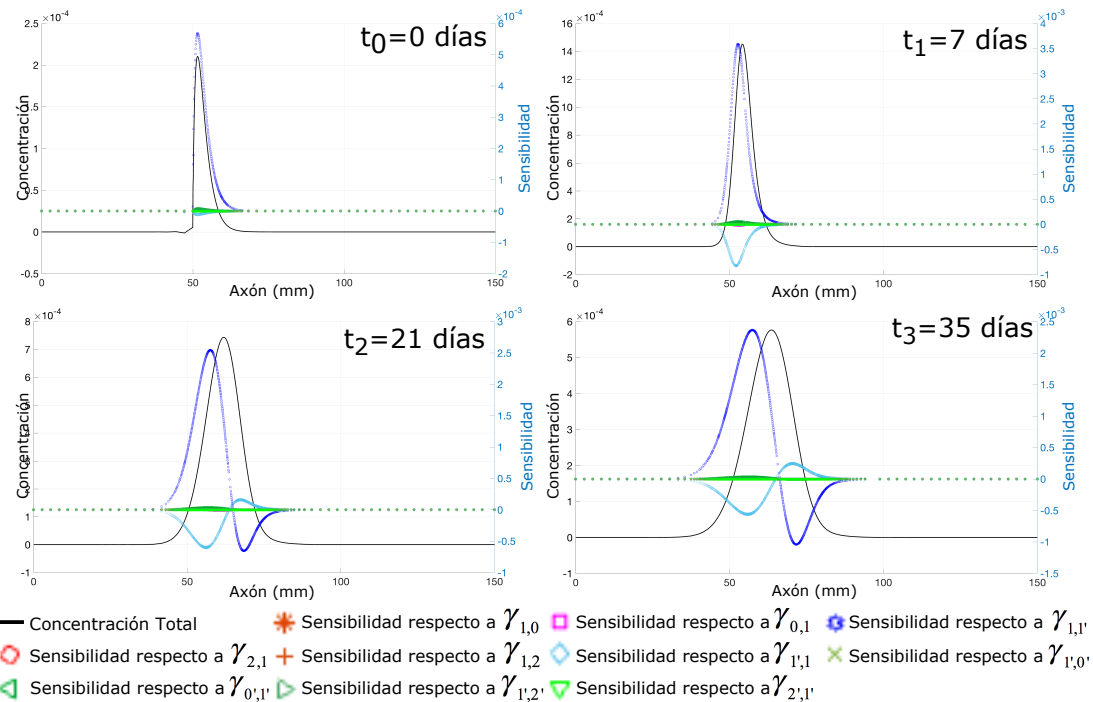


Figura 4.13: Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado $\phi_{1'}$ con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$.

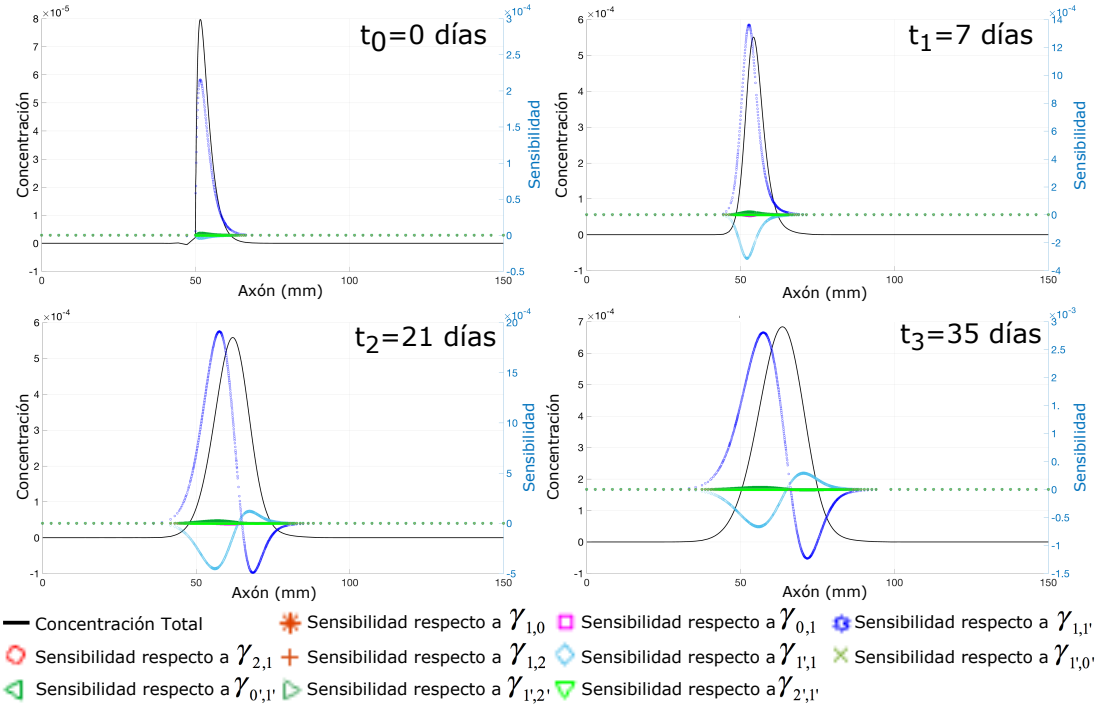


Figura 4.14: Resultados del análisis de sensibilidad del estado móvil anterógrado ϕ_2' con respecto a cada uno de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$.

En tanto que el impacto de cada término $\gamma_{i,j}$ con respecto a ϕ_0' , ϕ_1' , y ϕ_2' esta representado en las figuras 4.12, 4.13 y 4.14.

4.2.5. Análisis de resultados

En general, sensibilidades negativas indican que el parámetro aporta a una disminución de la concentración de proteínas y de manera inversa, si es positiva resulta en una contribución a su respectivo incremento. Para el estado móvil anterógrado ϕ_2 (figura 4.9) en el tiempo $t = 0$ se observa que $\gamma_{0,1}$ tienen la mayor influencia, seguramente porque es donde inicia el transporte del material que se sintetiza en el soma, en tanto que $\gamma_{1,1'}$ con su presencia garantiza la posibilidad de un comportamiento bidireccional. Esta situación lleva a un balance que logra mantener la proporción de la cantidad de cargos que presentan movilidad. Una tendencia similar se presentó para el estado inmóvil ϕ_1 (figura 4.10), esta disposición es debido a que ϕ_1 es una transición entre cargos que se desplazan o se difunden, por lo tanto es razonable que $\gamma_{0,1}$ y $\gamma_{1,1'}$ incidan con la misma tendencia aunque la magnitud es mayor para ϕ_1 . La condición inicial se planteada al considerar que el material se transportaba inicialmente por difusión ϕ_0 (4.11), para este caso tanto $\gamma_{0,1}$ y $\gamma_{1,1'}$ fueron negativos, lo cual resulta evidente ya que la naturaleza del fenómeno implica una traslación a través de los MT y motores moleculares. Las condiciones mencionadas provocan un flujo de cargos hacia la componente anterógrada. Con respecto a ϕ_0' (ver 4.12), ϕ_1' (ver 4.13) y ϕ_2' (ver 4.14) se

encontró que $\gamma_{1,1'}$ impacto de manera positiva a las tres, lo cual demuestra el acople de motores Dineína y por lo tanto produce un tráfico de una fracción de proteínas a la componente anterógrada.

El comportamiento presentado en el tiempo $t = 0$ conduce a una distribución de los cargos entre los diferentes estados planteados hasta alcanzar un punto de equilibrio. Para la solución del análisis de sensibilidad los términos reactivos cambiaban cada semana de acuerdo a los resultados obtenidos en la optimización, por lo tanto se esperaba en el inicio de cada semana que diferentes parámetros $\gamma_{i,j}$ exhibieran impactos sobre la distribución. No obstante se encontró que $\gamma_{1,1'}$ siempre mantuvo valores altos de sensibilidad sobre el modelo, $\gamma_{0,1}$ dejó de ser importante y $\gamma_{1',1}$ tomó mayor relevancia. Este último determina la frecuencia con la que las proteínas cambian de dirección retrógrada a anterógrada, posiblemente con el objetivo de estabilizar la circulación de material, ya que un principio siempre mantuvo una dirección de flujo con $\gamma_{1,1'}$. Otra característica obtenida muestra que los gradientes más grandes de $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ se encuentran en los extremos y el pico de la función de densidad siempre fueron opuestos, permitiendo sugerir que éstos dos parámetros son los que controlan la forma de la distribución de material proteínico a lo largo del axón por medio un mecanismo que domina la circulación entre componentes induciendo a una dinámica bidireccional.

Los resultados muestran claramente que existe una influencia dominante de los parámetros reactivos que determinan la dirección de desplazamiento de un cargo, permitiendo sugerir que la naturaleza bidireccional de la dinámica del transporte axonal, observada en [34, 108, 109], puede ser modelada matemáticamente únicamente por la manipulación estos términos. Estudios como los de [7] han expuesto la importancia de este movimiento particular en los aspectos biológicos, por ejemplo: la supervivencia de la neurona. El mecanismo por el cual el comportamiento bidireccional se presenta ha sido planteado y modelado por diferentes autores [83, 32, 22]. El cargo se une en cualquier momento a uno o varios motores moleculares, los cuales a su vez se pueden acoplar a un Microtúbulo y por medio de hidrólisis de ATP ocurre la traslación cuya dirección estará definida por la predominancia en la cantidad de un motor específico. Un estado de pausa implicará que se tiene unido a la proteína la misma cantidad de Kinesina y Dineína y el cambio de su inercia será producto de un desbalance donde podrá revertir o seguir su movimiento según la relación de motores resultantes [13]. Esta compleja iteración es controlada por medio de un mecanismo establecido por la Dinactina [90, 110] presuntamente mediada de acuerdo a las demandas energéticas de la neurona.

La sinergia entre motores moleculares, Microtúbulos, Proteínas y adaptadores de tipo *scaffold* resulta en un transporte axonal característico donde los parámetros de velocidad, frecuencias de pausa - movilidad y direcciones de desplazamiento son de especial interés en observaciones experimentales y con los cuales se puede llegar a modelar correctamente su dinámica. A la fecha existen indicios en los que se puede evidenciar que algunos ambientes establecidos en

experimentos *in-vitro* presentan dificultades al momento de reflejar fielmente las características que se obtienen con técnicas *in-vivo* [28]. Lo anterior indica que las diferencias en las magnitudes de las tasas de velocidad y frecuencias de pausa son directamente contribuidas a limitaciones tecnológicas en las técnicas empleadas. Los resultados obtenidos aquí permiten sugerir que se deben establecer estrategias que centren en la evaluación de las frecuencias de cambios de dirección de los orgánulos etiquetados.

La importancia de lo obtenido a partir del análisis de sensibilidad se contrasta con los escenarios experimentales donde se realizan esfuerzos con el objetivo de identificar los patrones de movilidad de los diferentes materiales transportados [28, 59]. Inicialmente se pensaba que la dirección de movimiento dependía de algún cargo específico y no ha sido sino en las últimas décadas que se han observado, lo que en un principio se consideró unidireccional, un desplazamiento con una naturaleza bidireccional donde existe una dirección de preferencia. Este escenario contradictorio es debido a que en las observaciones experimentales se captura una imagen por cada segundo lo cual podría implicar que cambios en las orientaciones de traslación puedan no ser registrados y conduzcan a conclusiones en las cuales se indique la unidireccionalidad del desplazamiento, una posible solución es aumentar la resolución temporal, lo cual limita la capacidad de observación espacial. Esta situación ha sido clarificada con los avances tecnológicos que han permitido mejorar las estrategias de observación llevando a elucidar los aspectos direccionales del TA.

Los avances en las técnicas experimentales han permitido generalizar el movimiento bidireccional de materiales transportados como un mecanismo esencial para suplir sus respectivas funciones. Por ejemplo la proteína TDP-43 que regula la transcripción, el acoplamiento y la estabilidad de la molécula de ácido ribonucleico *RNA* y que se ha evidenciado un papel importante en la patología de Parkinson [39]; en [97] revelaron un movimiento intermitente, dependiente de MT y sometido a traslaciones bidireccionales. Las demandas energéticas requeridas en la neurona son suministradas por las mitocondrias para lo cual se requiere de una coordinación en su traslación que les permitan llegar a diferentes ubicaciones, para esto la capacidad de modificar su sentido de desplazamiento es fundamental [108, 48, 111]. El transporte de vesículas de núcleo denso por la componente rápida del TA es crucial para labores pre-sinápticas y mantenimiento de la neurona, en [112] demuestran que la proteína Rab2, las cuales regulan el tráfico de vesículas, también controlan su bidireccionalidad de diferentes maneras.

En general, se tiene la evidencia que permite validar los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad al demostrar que la dinámica del TA es dominada por un carácter bidireccional y el cual matemáticamente puede ser modelado mediante los términos reactivos de determinan la frecuencia con la que el material transportado cambia de la componente anterógrada a retrógrada y viceversa. Desde una perspectiva biológica [59] estos hallazgos se

pueden explicar al considerar que todo el material sintetizado en el soma tiene funciones entre las cuales se encuentran el crecimiento, demandas energéticas y mantenimiento de la misma estructura neuronal, por lo que un cargo específico debe estar en la capacidad de desplazarse en cualquier dirección de modo asincrónico según los requerimientos, conllevando a un tráfico óptimo, diferente de un posible escenario donde solamente se puede desplazar de manera unidireccional. Las tasas promedio de velocidad registradas en los estudios mencionados pueden ser el resultado de la coordinación del mecanismo que controla el balance de motores moleculares donde el movimiento intermitente expuesto en [33] viene de la acción de revertir la traslación a través de la secuencia *predominancia de la Kinesina - Pausa - Predominancia de la Dineína* o, en sentido contrario *predominancia de la Dineína - Pausa - Predominancia de la Kinesina*. Debido al amplio conglomerado de proteínas que se distribuye en el axón cada una con funciones específicas, se tienen la situación en la cual la densidad en algún punto sobre un MT sea muy grande, por lo que invertir su dirección termina siendo lo más apropiado para descongestionar estas zonas al acoplarse a un MT cercano. En este sentido un defecto en la coordinación bidireccional puede explicar las inflamaciones observadas en enfermedades neurodegenerativas. Por último las distribuciones específicas de diferentes cargos se pueden plantear por medio de una configuración polarizada que no podría lograrse sin un desplazamiento de estas características.

4.3. Caso de estudio II: Ajuste computacional del transporte axonal

Uno de los principales problemas que se enfrentaron durante la solución numérica y su respectiva optimización para el ajuste de los datos experimentales se centraba en los tiempos que demandan cada una de estas etapas, aunque el objetivo de representar las observaciones experimentales se cumplió de manera correcta. En el planteamiento inicial las seis semanas de simulación eran resueltas en un tiempo de 15 *min* y el ajuste numérico - experimental después de la semana 3 fallaba totalmente (Capítulo 3). Posteriormente, luego de un proceso de optimización con el cual se buscaba minimizar el error 4.1 (Capítulo 4.1) y consolidar un código óptimo de elementos finitos para el TA, se logró ajustar correctamente la distribución espacial de las proteínas con respecto a los resultados experimentales [6] tomando un tiempo de simulación ahora de 5 *min*. Todas las etapas demandaron esfuerzos de 3 a 4 semanas de simulaciones de manera consecutiva. El análisis de sensibilidad desarrollado en la sección anterior demostró que los parámetros que mayor influencia presentan sobre el modelo del TA corresponden a los términos que determinan la frecuencia con la que los cargos cambian su dirección de desplazamiento, considerándolo un aporte relevante en razón de que múltiples artículos han expuesto al movimiento bidireccional como un mecanismo de transporte determinante para suplir los requerimientos energéticos de la neurona.

Con base en los hallazgos obtenidos en el análisis de sensibilidad se propone nuevamente un estudio que permita validar estos resultados por medio de una optimización que considere las variables del modelo dado por las ecuaciones 2.28-2.33: $\gamma_{1,1'}$, $\gamma_{1',1}$, $\gamma_{0',0}$, $\gamma_{0,0'}$ y $\gamma_{0,1}$.

4.3.1. Implementación

La validación de los resultados del análisis de sensibilidad se realiza por medio de una optimización del modelo numérico del transporte axonal manteniendo algunos aspectos generales considerados en los capítulos anteriores tales como:

- *fminsearch* es algoritmo de búsqueda para la minimización de la función 4.1 elegido al considerar que los coeficientes de variación obtenidos demuestran que la mayoría de los términos reactivos fueron manipulados, contrario a lo que presentó con **patternsearch**. Adicionalmente fue el que requirió menos tiempo de solución.
- La magnitud de los parámetros de θ y α de la ecuación 2.27 para la condición inicial $f(50, 0)$ y del tamaño máximo y mínimo de los elementos para los criterios de la expresión 3.61 son establecidos con base en los resultados obtenidos por *fminsearch* y que son mostrados en la tabla 4.1.
- Para los estudios planteados en las secciones anteriores se sigue la idea de [33] y los términos reactivos que representan los cambios entre las componentes anterógrada y retrógrada se tomaron iguales sin tener en cuenta si estaba en un estado difusivo o en pausa, es decir $\gamma_{1,1'} = \gamma_{0,0'}$ y $\gamma_{1',1} = \gamma_{0',0}$. En tanto que para los parámetros $\gamma_{0,1}$ y $\gamma_{0',1'}$ que modelan la frecuencia con la que se acoplan a un MT independientemente del balance de motores moleculares que presente el cargo, a diferencia del mismo estudio, se ajustaron de manera individual debido a que la inclusión de la difusión podía representar un comportamiento diferente. Con base en lo anterior y en los resultados del análisis de sensibilidad se plantean tres optimizaciones:
 1. **Caso 1:** La optimización para este caso incluye los tres términos reactivos $\gamma_{0,1}$, $\gamma_{1,1'} = \gamma_{0,0'}$ y $\gamma_{1',1} = \gamma_{0',0}$.
 2. **Caso 2:** En la situación anterior solo se considero el parámetro que determinaba el flujo de proteínas en la componente anterógrada $\gamma_{0,1}$, para este escenario se plantea la parte retrógrada como $\gamma_{0,1} = \gamma_{0',1'}$ junto con $\gamma_{1,1'} = \gamma_{0,0'}$ y $\gamma_{1',1} = \gamma_{0',0}$.
 3. **Caso 3:** Con base en el análisis de sensibilidad, los parámetros que más impactan la solución durante todo el intervalo de tiempo de simulación son $\gamma_{0,1}$ y $\gamma_{0',1'}$. Para esta situación los términos a optimizar son $\gamma_{1,1'} = \gamma_{0,0'}$ y $\gamma_{1',1} = \gamma_{0',0}$.

La incorporación de $\gamma_{0,1}$ y $\gamma_{0',1'}$ obedece a lo expuesto en la primera semana de las figuras 4.9 y 4.10, donde presentaron una influencia significativa aparentemente debido a la existencia del tráfico de proteínas desde el soma hasta el inicio del axón.

- Para el post-procesamiento se registran las gráficas semana a semana de los resultados de la optimización junto con los obtenidos por *fminsearch*, esta última siendo el punto de referencia para la correspondiente comparación. La evolución de los errores δ de la ecuación 4.1 al manipular las variables planteadas se muestran con el objetivo de relacionar las tendencias de los errores en cada semana junto con los respectivos tiempos de solución empleados. Finalmente el comportamiento de las fracciones de cargos en cada estado y componentes se indican con el fin de verificar las características bidireccionales, asincrónicas e intermitentes.

4.3.2. Resultados

Las optimizaciones propuestas y explicadas en la sección anterior conducen a tres resultados que son comparados con la referencia experimental de [6] y una computacional, que para esta situación y teniendo en cuenta el algoritmo usado para las respectivas soluciones, se toman las distribuciones indicadas por azul en las figuras 4.3 - 4.5. La gráfica 4.15 contienen los errores δ de la expresión 4.1 para cada uno de los casos planteados y donde la 'Referencia' corresponde a los valores indicados en la tabla 4.2.

Los resultados semana a semana que demuestran gráficamente los errores indicados se registran en las figuras 4.16 - 4.18. Los tiempos de simulación empleados para la solución del problema incluyendo las etapas de optimización están en función en gran parte de la cantidad de parámetros involucrados en el vector de condiciones iniciales. La tabla 4.6 muestra la demanda computacional requerida para cada uno de los modelos planteados.

Modelo	Sem.1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem.6	Total
Referencia	16,00	6,00	4,40	6,70	9,60	62,50	101,50
Caso 1	0,53	0,72	1,06	1,39	1,50	1,13	6,30
Caso 2	0,52	0,73	1,15	0,72	0,96	1,14	5,10
Caso 3	0,50	1,00	0,50	0,72	0,64	0,75	4,10

Tabla 4.6: Tiempos requeridos en el proceso de optimización para la solución obtenida en la sección 4.1 con **fminsearch** y los tres modelo propuestos. *Las unidades de los valores están en horas.*

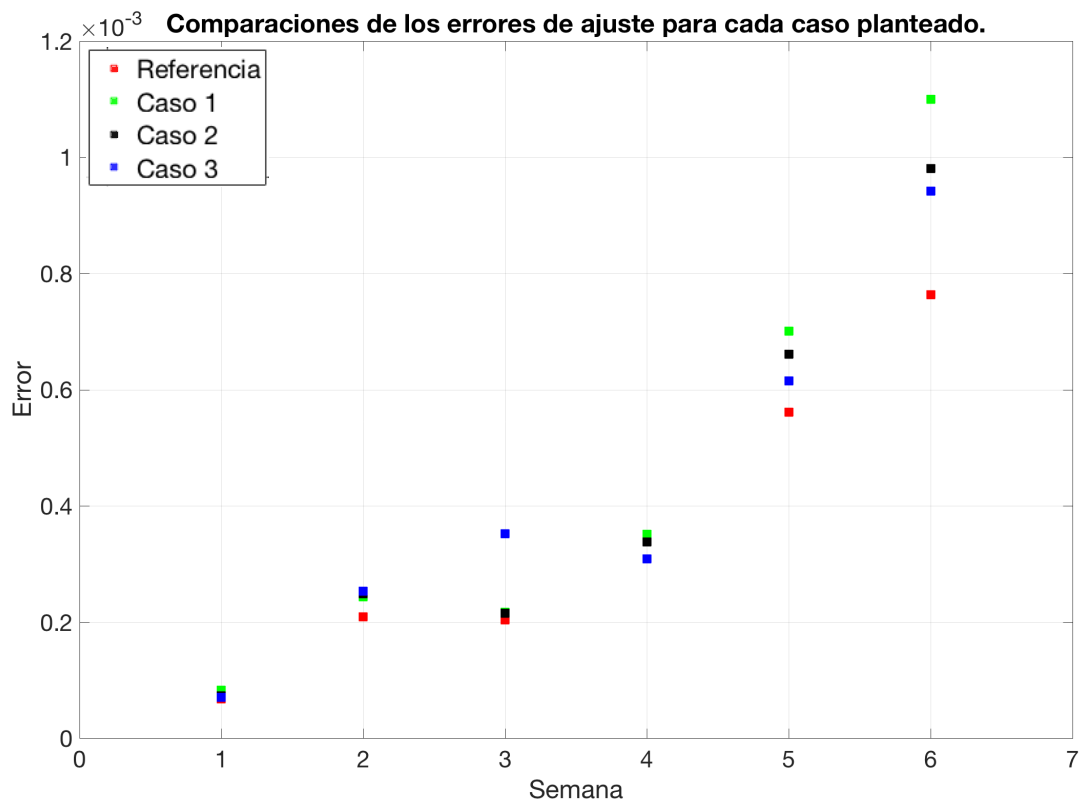


Figura 4.15: Errores δ resultantes de la expresión 4.1 para cada uno de los casos propuestos en la implementación.

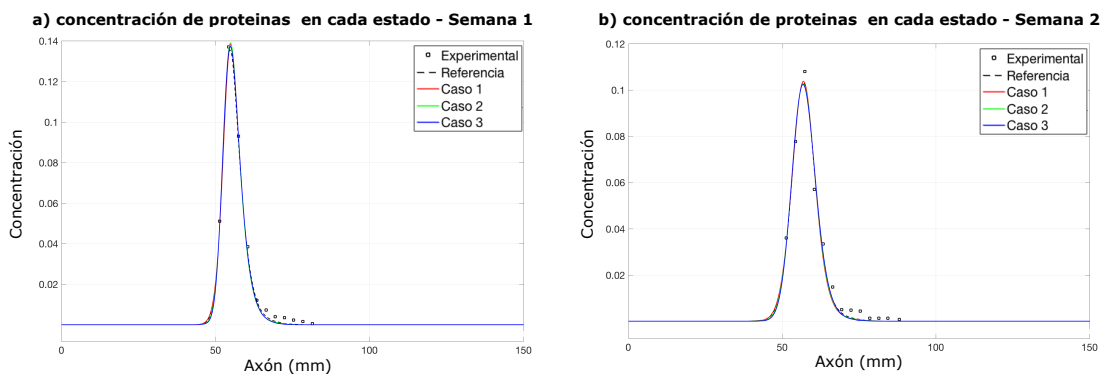


Figura 4.16: Ajuste del modelo para cada uno de los casos propuestos con respecto a los datos experimentales de [6] y una solución referencia para a) la semana 1 y b) la semana 2.

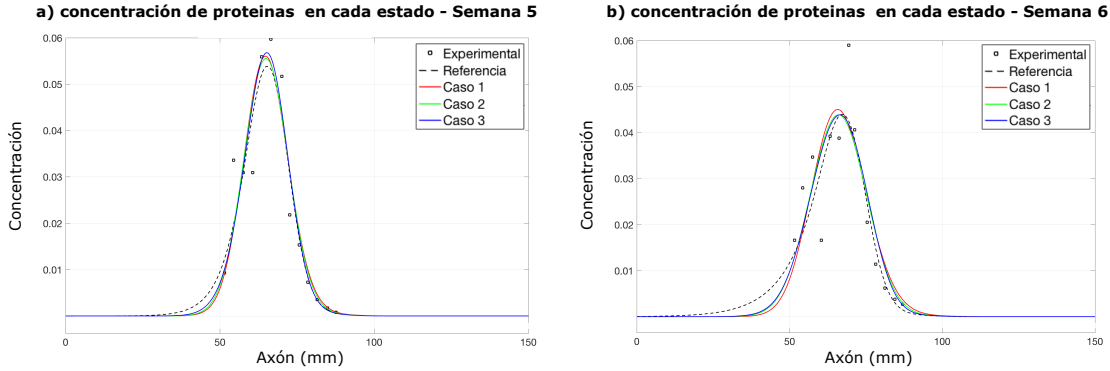


Figura 4.18: Ajuste del modelo para cada uno de los casos propuestos con respecto a los datos experimentales de [6] y una solución referencia para **a)** la semana 5 y **b)** la semana 6.

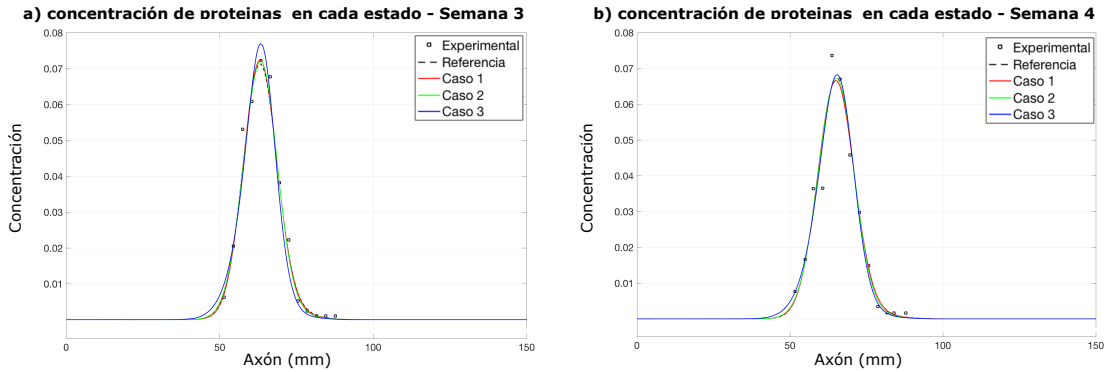


Figura 4.17: Ajuste del modelo para cada uno de los casos propuestos con respecto a los datos experimentales de [6] y una solución referencia para **a)** la semana 3 y **b)** la semana 4.

Una revisión sobre las fracciones de proteínas que se desplazan en las componentes anterógrada y retrógrada se realizó en el Capítulo 3, donde se encontró que en los primeros días se alcanza el equilibrio y posteriormente el sistema permanece constante y en consecuencia las características asincrónicas no se lograron modelar. En tanto que en la sección 4.1 este escenario cambio al establecer que los parámetros $\gamma_{i,j}$ varían en el tiempo. Nuevamente un análisis de las fracciones variando los términos planteados en el caso 3 se muestran en la figura 4.19.

4.3.3. Análisis de resultados

Los resultados mostrados en la sección anterior corresponden a tres casos planteados a partir de lo observado en el análisis de sensibilidad. Para la respectiva comparación se toman

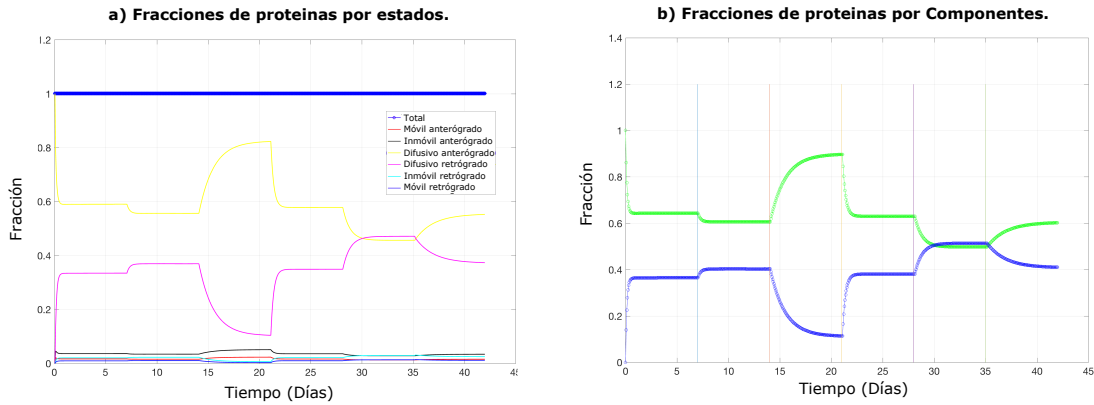


Figura 4.19: Fracciones de proteínas al optimizar los términos $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ para **a)** Los estados y **b)** Las componentes Anterógrada (**Verde**) y Retrograda (**Azul**).

los valores obtenidos en la optimización del modelo matemático con el algoritmo *fminsearch* (ver tabla 4.2). El principal objetivo que animó el desarrollo de estas simulaciones está centrado concretamente en demostrar que los parámetros que más impactan el modelo tienen la capacidad de modelar el comportamiento del TA descrito por los datos experimentales que se reportan en la literatura [6] y paralelamente conllevan a una reducción en la demanda computacional. Los tiempos requeridos para evaluar las magnitudes que ajustan el modelo a los datos experimentales se muestran en tabla 4.6. Es claro que el requerimiento computacional fue el más alto en la referencia al necesitar 101,5 h (4,2 días continuos). Naturalmente al reducir la cantidad de parámetros de búsqueda en el algoritmo se debe presentar una disminución de los tiempos necesarios para encontrar las soluciones. En este orden de ideas, el caso 3 requirió la menor demanda con 4,1 h significando una reducción del 95%. Todo indica que la metodología implementada y los resultados del análisis de sensibilidad proporcionan potencialmente una alternativa que permite simular duraciones de observaciones considerables del TA e incluso poder inferir comportamientos característicos.

Los errores de ajuste δ proporcionan información sobre la convergencia del modelo para la solución referencia y los casos propuestos. La figura 4.15 representa esta situación y favorece a la interpretación de las magnitudes de los errores. Para los tres escenarios planteados los δ son aproximadamente iguales en la semana 1. En la 2 la referencia está por debajo alrededor de un 0,02. Para la 3, el caso número 3 fue el único que estuvo por encima del promedio; en tanto que para la 4 este mismo caso exhibió un mejor resultado y en la 5 fue el que más se acercó al valor referencia. La semana 6 aparentemente es la única que muestra una diferencia considerable. Una comparación general de los escenarios planteados en la implementación, muestran que si se incluye en el vector de parámetros a optimizar solamente a $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ y los demás términos reactivos se mantienen constantes se obtiene, para la mayoría de las semanas, valores de ajuste aproximados a la referencia o incluso mejores.

Con lo anterior es posible confirmar lo sugerido en los análisis anteriores al establecer que los términos que determinan la frecuencia de cambio de dirección de desplazamiento de las proteínas permiten modelar matemáticamente la dinámica del transporte axonal.

Estos ajustes de manera cualitativa se muestran para cada una de las semanas en las figuras 4.16 - 4.18. Se observa que la convergencia para las dos primeras es adecuada y no presenta alguna diferencia con la referencia (ver 4.16). La semana 3 es un punto temporal importante si se considera que en [49] se planteó una situación en la que existe una desaceleración con causas biológicas desconocidas y se modeló al modificar los términos que conllevan a un incremento en la fracción de NF en la componente retrógrada. No obstante esta condición se puede explicar al evidenciar en la figura 4.17 que los casos donde se incluye a $\gamma_{0,1}$ son los que resultan en el mejor ajuste, sugiriendo así que ésta condición es producto de una reducción en la fracción del material acoplado a los microtúbulos y que pasan a un estado de difusión. Ahora, dado que el análisis de sensibilidad para esta semana indica que $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ son los que más influyen en la solución, posiblemente el comportamiento de las observaciones experimentales de [6] y evaluado matemáticamente en [33] están relacionadas directamente a la naturaleza de los NF o a una situación particular de la neurona. Esto podría verificarse al simular el código con otros resultados que estén disponibles en la literatura. Para la semana 4 el caso 3 presenta el mejor ajuste incluso mejorando al que se asume como referencia. Es posible observar que los tres casos muestran cualitativamente una mejor tendencia a modelar los datos experimentales aún cuando los valores de δ resulten ser menores para la referencia.

Con respecto a la variación de la magnitud de $\gamma_{1,1'}$ se tiene un valor promedio de $\mu_{\gamma_{1,1'}} = 1,388 \text{ dia}^{-1}$, una desviación estándar de $\sigma_{\gamma_{1,1'}} = 1,273 \text{ dia}^{-1}$, con un límite superior = $3,865 \text{ dia}^{-1}$ (semana 1) e inferior de $0,0804 \text{ dia}^{-1}$ (semana 3). Para $\gamma_{1',1}$ una media de $\mu_{\gamma_{1',1}} = 2,313 \text{ dia}^{-1}$, una desviación estándar de $\sigma_{\gamma_{1',1}} = 2,219 \text{ dia}^{-1}$ y de $3,865 \text{ dia}^{-1}$ y $0,0804 \text{ dia}^{-1}$ para el límite superior (semana 1) e inferior (semana 3), respectivamente. La mayor variación se presenta en $\gamma_{1',1}$ entendiendo que la dinámica demuestra que un gran porcentaje de material sintetizado en el soma se transporta de manera anterógrada [19], la componente retrograda aparece en los cambios de dirección repentinos y en el material reciclado [22]. Una situación interesante se evidencia en el patrón del comportamiento de los valores de estos términos reactivos, indicando la existencia de una relación directa. En el anexo E se muestra esta condición donde es posible observar que ambos parámetros tienen una predisposición a una función lineal con pendiente negativa hasta la semana 3, posteriormente exhibe nuevamente esta tendencia ahora con una menor pendiente. Con base en lo expuesto se puede plantear la condición en la cual la coordinación entre los balances de los motores moleculares varía linealmente cambiando periódicamente, sin embargo este argumento es tan solo una sugerencia y solo es posible determinarlo al contar con más datos de observaciones obtenidos en diferentes puntos espaciales, lo que a su vez implicaría algunos desafíos [28, 59].

El porcentaje de concentración de proteínas en cada estado se muestra en la figura 4.19a. Los estados difusivos fueron predominantes durante toda la simulación coincidiendo con el análisis del Capítulo 3 y en lo planteado en [17] para cargos Tau. Aunque se ha sugerido que la difusión juega un papel importante en las primeras etapas, los resultados indican que la mayoría de los cargos experimentan éste estado. Sin embargo no se puede concluir que estos porcentajes correspondan directamente a una situación permanente y probablemente estas magnitudes son el resultado de la dinámica que se presenta cuando se requiere cambiar de MT debido a que la organización real de los MT es discreta y no continúa con se planteo inicialmente [18]. Lo anterior implica nuevamente que el porcentaje de material en estado de pausa sea de aproximadamente el 98 % y en movimiento de 2 % los cuales se encuentran dentro de lo observado en [34]. La proporción de materiales en las componentes anterógrada y retrógrada permiten inferir el comportamiento bidireccional del modelo. En el capítulo 3 este escenario no fue posible evidenciarlo por la condición de equilibrio que se alcanzó en los primeros días (ver 3.11b). En la figura 4.19b se observa que no es posible, por lo menos en el intervalo de tiempo simulado, llegar a una condición de equilibrio, resultando ahora en una tendencia asincrónica donde claramente las fracciones de las dos componentes presentan variaciones potenciadas por un desplazamiento en las dos direcciones aparentemente sin algún patrón específico, garantizando así las características asincrónicas y bidireccionales del TA reportadas en la literatura [34, 35]. Con respecto a los porcentajes de fracciones, la componente anterógrada presentó variaciones entre 0,4919 % – 0,8899 % y la retrógrada de 0,1101 % – 0,5081 % encontrándose dentro de los valores reportados en [32, 34, 51].

En la sección 4.2.5. se explicó la importancia de los resultados del análisis de sensibilidad desde un punto de vista computacional y biológico. Este nuevo estudio pretendía demostrar como estos hallazgos conducen efectivamente a un modelamiento matemático de la dinámica del transporte axonal y paralelamente mejoran los tiempos de simulación. Los análisis expuestos en los párrafos anteriores muestran que en términos computacionales se logró reducir los tiempos empleados para ajustar el modelo en un 95 %. Además, es posible explicar como únicamente los parámetros $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ pueden modelar el comportamiento del TA con respecto al movimiento, velocidad, pausa y direcciones de desplazamiento, las cuales algunos autores las han resumido en las características intermitentes - asincrónicas y bidireccionales del TA. Finalmente, todos los resultados obtenidos durante el desarrollado propuesto en esta investigación permiten sugerir, como constantemente se ha planteado, que el transporte axonal es dominado por un mecanismo biológico que resulta en una regulación específica mediadas por los motores moleculares y que conduce a un cambio de dirección del tráfico del material proteínico en función de la demanda energética y de las condiciones de densidad que se presenten a lo largo del axón; y que alguna alteración en ese mecanismo encauza en la progresión de las enfermedades neurodegenerativas.

Conclusiones y Trabajo futuro

5.1. Conclusiones

En este proyecto se evaluó la influencia y la sensibilidad de los parámetros involucrados en el modelamiento de la dinámica del transporte axonal. Inicialmente se planteó un modelo compartimental de seis estados representados por un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales de **difusión - advección - reacción**, su solución es abordada por el método de residuos ponderados de Galerkin (Elementos finitos), el ajuste correspondiente a datos experimentales disponibles en la literatura se realizó a través de técnicas de optimización *fminsearch* y *patternsearch* disponibles en el software de Matlab y a partir de un análisis de sensibilidad local se determinó la influencia de los parámetros del modelo, su impacto con respecto a la solución ajustada y su relación con la física del fenómeno. Los principales aportes de esta investigación son:

- El modelo matemático utilizado en este estudio ya ha sido abordado por diferentes autores, sin embargo la solución numérica planteada por medio de un mallado adaptativo proporciona una herramienta capaz de simular escalas grandes de tiempo con un consumo computacional bajo. Como condición inicial se estableció que la función de distribución de probabilidad Gamma tiene la capacidad de ajustarse de mejor manera a los datos que están cercanos a los puntos de inflexión por medio de un control de los parámetros θ y α . Oscilaciones numéricas inicialmente se presentaron mientras el sistema alcanzaba un equilibrio por medio del esquema de avance temporal (Crank-Nicolson) y fueron corregidas, garantizando una solución con una exactitud similar, al cambiarlo por el esquema implícito de Euler hacia atrás. Aspectos relacionados a los porcentajes de fracciones en los estados y componentes establecidos se lograron capturar, en tanto que la características bidireccionales, asincrónicas e intermitentes no fueron posible representarlas dado que la función de onda se desplazaba con una velocidad constantes, consecuencia se sugirió que las transiciones entre estados son variables en el tiempo.

- Para el ajuste del modelo se incluyó una etapa de optimización de los parámetros. El algoritmo que resultó más conveniente para estos escenarios tanto para los errores de ajuste y los tiempos de solución fue el de *fminsearch* con respecto a *pattersearch* y demás opciones disponibles en Matlab que fueron probadas pero no se incluyeron en el documento. Los resultados de esta etapa arrojaron las magnitudes de los términos reactivos $\gamma_{i,j}$ que logran validar el modelo numérico con respecto a los datos experimentales reportados en la literatura para los neurofilamentos, sin embargo, con base en la metodología abordada para esta investigación se piensa que es posible usarlo para cualquier tipo de proteína. Adicionalmente se logró mejorar el código al potenciar el mallado adaptativo por medio de la evaluación de los valores adecuados para las restricciones de tamaños máximos y mínimos de elementos logrando así una reducción en los tiempos de simulación de aproximadamente el 65 %.
- Los parámetros que determinan la frecuencia de cambio de dirección de desplazamiento son los que tienen un mayor impacto sobre la solución y ajuste del modelo matemático pasando de 10 a 2 términos reactivos, los cuales fueron empleados nuevamente en una etapa de optimización con lo cual se logró describir las características bidireccionales, asincrónicas e intermitentes del transporte axonal. Este escenario contribuyó a que los tiempos empleados en la etapa de evaluación de las magnitudes para el ajuste se minimizaran cerca de un 95 %. Los resultados obtenidos indican que el TA es dominado por una regulación específica de motores moleculares controlados mediante un mecanismo que aún no es bien entendido, pero que posiblemente están en función de la demanda energética que se presenta a lo largo del axón. Esta situación sugiere que se deben plantear alternativas metodológicas en los estudios experimentales que concentren los esfuerzos en comprender la naturaleza de la coordinación entre el balance de los motores y sus posibles alteraciones que conducen a la obstrucción del transporte de proteínas y la respectiva progresión de enfermedades neurodegenerativas.

5.2. Trabajo futuro: Estudio del glaucoma

Este trabajo se desarrolló como parte de una línea de estudio que actualmente se adelanta sobre la patología del glaucoma (GC) en el grupo de investigación en biomecánica de la Universidad Nacional (gibm/uncb). El glaucoma es una enfermedad caracterizada por una reducción de los axones que conforman las células ganglionares retinales (CGR) resultando en una ceguera parcial o permanente. En el GC una obturación del humor acuoso provoca un incremento en la presión intraocular (PI) [113] sobre la cámara posterior del ojo conllevando a un estado de esfuerzos y deformaciones en los tejidos conectivos (TC) que rodean el nervio óptico (NOp) [114] y como consecuencia una obstrucción del transporte axonal en los axones adyacentes a estas estructuras [115]. En [116] sugieren que existe una posible relación neurovascular y una autorregulación en la cabeza del NOp, mientras que en [117]

encuentran que una alta PI provoca una deformación de la lamina cribosa (LC) afectando su porosidad y la perfusión de sangre. Los esfuerzos para parametrizar las posibles causas que resultan en el inicio y la evolución del GC se han concentrado en diferentes aspectos entre los cuales se encuentra la geometría de los tejidos que están involucrados en el ojo. Por ejemplo se ha establecido que no se puede relacionar una conexión biomecánica a partir de una segmentación de NOp normales e irregulares con el GC [118] debido a la dificultad de establecer un modelo morfológico como consecuencia de las variaciones anatómicas [119] que se presentan entre individuos [120]. El NOp está en contacto con la esclera y su vínculo con el GC muestra que existe una correlación entre su espesor y las PI [121]. Se ha determinado que el área que más presenta cambios en el GC es la zona laminar del ojo [122] detectando procesos de remodelación que al parecer inicia con estado normal hasta llegar a un poroso. La LC brinda es un soporte para las CGR que inician en la retina y se dirigen al cerebro. Un aumento en las PI generan deformaciones sobre la LC estimulando una acumulación en regiones porosas de astrocitos [82, 123], su comportamiento en el GC indica la existencia cambios estructurales que conducen a procesos de crecimiento y remodelamiento en escalas micro que abren alternativas para comprender las causas del GC [124]. En el GC existe la muerte de axones aparentemente por una obstrucción del material proteínico que se desplaza a través del transporte axonal, en algunas situaciones se han identificado inflamaciones en axones que se encuentran especialmente en la zona superior e inferior de la LC [125]. Otro rasgo que indica un posible embotellamiento del TA se encuentra en los hallazgos de acumulaciones de mitocondrias en la zona laminar del ojo como consecuencia de los altos requerimientos energéticos [9, 10].

Hasta la fecha se entiende una elevada PI resulta en un estado crítico de tensiones especialmente en la región del disco óptico donde concurren las CGR en la zona laminar del ojo. Las deformaciones que experimenta esta región son estudiadas con base en las características morfológicas que pueden ser interpretadas como una excavación alrededor del disco y copa óptica y que afectan de manera directa la LC [122] y a las CGR por medio de un adelgazamiento [126], esto conduce a una obstrucción de proteínas causando aglomeraciones que impiden cumplir con requerimientos funcionales de la célula provocando la muerte neuronal. Diferentes alternativas para relacionar la presión intraocular, la deformación en la lamina cribosa y el adelgazamiento de las CGR han sido propuestas. En [127] encuentran que el desplazamiento de la LC con respecto a la cabeza del NOp es mayor en pacientes con GC indicando la existencia de un vínculo entre la con la PI y la edad, esto último surge posiblemente porque las propiedades mecánicas de los tejidos varían en el tiempo o por enfermedades como la diabetes. El análisis de los tejidos prelaminares y LC por medio de imágenes de profundidad mejorada muestran un panorama similar al obtener mayores profundidades en las morfologías de ojos con GC [128]. Cirugías de drenaje del humor acuoso como la trabeculectomía y esclerectomía profunda no perforante logran reducir la PI, se ha demostrado que estos procedimientos paralelamente disminuyen la profundidad de la LC en

pacientes con GC [127], confirmando la conexión entre PI-LC con el GC. Las mediciones de las excavaciones en la LC para los estudios que buscan una relación entre las PI, la LC y el adelgazamiento de las CGR presentan dificultades debido a las numerosas estructuras que se encuentran entre la cabeza del NOP y la LC. Una estrategia desarrollada en [129] consiste en medir la curvatura que se forma sobre la LC por medio de un índice de curvatura (IC) y relacionarlo con la tasa de adelgazamiento de las CGR, de esta manera es posible obtener una mejor aproximación por medio de una correlación lineal negativa entre estos dos parámetros. Los estudios anteriores se enfocan en establecer un vínculo entre los estados de deformaciones de la zona laminar del ojo influenciadas por un incremento de la presión intraocular y su relación con un adelgazamiento de las CGR, sin embargo no se encuentra literatura que demuestre su conexión con las dinámicas del transporte axonal. En un reciente trabajo se cuantifica el bloqueo del TA inducido por un incremento de la PI en la región laminar y a partir de la identificación de la intensidad de píxeles para proteínas etiquetadas se evidencian axones con áreas más brillantes que experimentaban una obstrucción [94]. La acumulación del TA es significativa después de los 3 días de aumentar la PI, mediciones posteriores de la 1 semana podrían estar afectadas debido a que la degeneración axonal implica una reducción del flujo de proteínas.

Con base en lo expuesto anteriormente y en los resultados de este proyecto, se considera que es posible sugerir una alternativa con la cual se puede enlazar las deformaciones de la LC, debido a un incremento de las PI, la tasa de degeneración de las CGR y el respectivo bloqueo del transporte axonal. Para el escenario que aquí se plantea se puede emplear los estudios del tráfico de transporte que utilizan la ecuación de conservación para modelar diferentes situaciones, donde la velocidad está en función de la densidad $v(\rho)$. Algunos modelos conocidos son los de Greenshields, Greenberg, Underwood [130]. Las velocidades para los dos primeros, además de la densidad, contiene un parámetro que determina el inicio de un embotellamiento ρ_m y coinciden con que $v(\rho) = 0$ cuando $\rho = \rho_m$, en tanto que para el de Underwood la velocidad se expresa como una función exponencial que depende únicamente de ρ y de una velocidad referencia v_m , ecuación 5.1.

$$v(\rho) = v_m e^{-\rho} \quad (5.1)$$

La densidad se plantea como la relación lineal del espacio que hay entre vehículos como

$$\rho = \frac{1}{L + d} \quad (5.2)$$

donde L es la longitud de vehículo y d es el espaciamiento que existe entre dos vehículos consecutivos. Cuando d tiende a cero se tiene la condición de embotellamiento y $\rho = \frac{1}{L}$. De esta forma la ecuación 5.1 resulta en

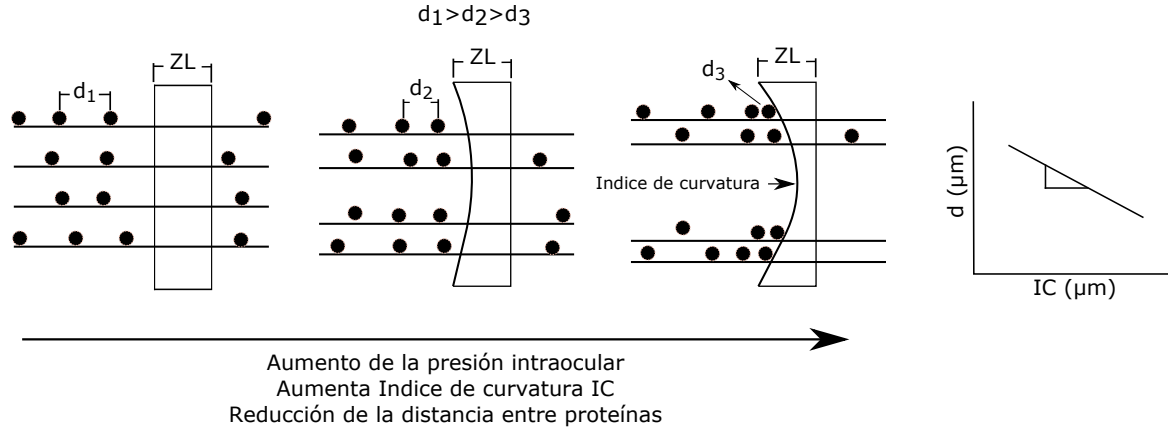


Figura 5.1: Representación esquemática sobre la relación entre el índice de curvatura de la zona laminar del ojo (ZL), la tasa de adelgazamiento de las células ganglionares y el bloqueo del transporte (Izquierda) y la hipótesis entre la relación d y el índice de curvatura (Derecha).

$$v(\rho) = v_m e^{-\frac{1}{L+d}} \quad (5.3)$$

Con base a lo anterior y relacionando el modelo del transporte axonal (ecuaciones 2.28 - 2.33) la velocidad anterógrada u_a de 2.28 deja de ser constante y ahora tendrá la forma:

$$u_a(\rho) = u_{exp} e^{-\frac{1}{L+d}} \quad (5.4)$$

siendo L el tamaño promedio de las proteínas y u_{exp} la velocidad experimental que se reporta en las diferentes literaturas. El valor de d es el que finalmente determina la desaceleración en el caso de un bloqueo y una hipótesis sugerida es: la tasa de decrecimiento de d varia linealmente con el incremento del índice de curvatura y con la misma tasa que ocurre el adelgazamiento de las CGR. Una representación esquemática de como la PI afecta el parámetro d y la relación entre d vs IC se muestra en la figura 5.1.

La relación lineal sugerida coincide con [49] donde la desaceleración se da de manera lineal y con [129] en la cual se encuentra una correlación con un coeficiente de determinación de $R^2 = 0,346$ entre la tasa de adelgazamiento de las CGR y el IC. Por lo tanto b tendrá la forma $d = b - m IC$ y al reemplazarlo en 5.4 con $k = (L + b)/m$ se tiene que la velocidad anterógrada ahora es:

$$u_a(\rho) = u_{exp} e^{-\frac{1}{k(1-IC)}} \quad (5.5)$$

la cual contiene parte de la información sobre los efectos de la variación de la presión intraocular y potencialmente represente el bloqueo del transporte axonal.

Forma débil de un operador diferencial de segundo Orden

En el método de residuos ponderados cuando se presentan operadores diferenciales de segundo orden la solución obtenida generará inconvenientes ya que se tendrá una matriz de coeficientes no simétrica que asegure la estabilidad del modelo. Una alternativa para generalizar la solución es reducir su orden por medio de una transformación por integración por partes (Teorema de Green) logrando la denominada *forma débil*. Estableciendo el termino a debilitar como el producto de la función de ponderación por el diferencial de la variable ϕ :

$$\int_{\Omega} W \frac{d^2 \phi}{dx^2} d\Omega \quad (\text{A.1})$$

Su planteamiento a través de una integral por partes es

$$\int u dv = u v - \int v du \quad (\text{A.2})$$

Donde los parámetros u y v al relacionarlos con la expresión [A.1](#) y al evaluarlos resultan en:

$$u = W \longrightarrow \frac{du}{dx} = \frac{dW}{dx} \quad dv = \frac{d^2 \phi}{dx^2} d\Omega \longrightarrow v = \frac{d\phi}{dx}.$$

Finalmente, al reemplazar estas expresiones en la ecuación [A.2](#) se obtiene

$$\int_{\Omega} W \frac{d^2 \hat{\phi}}{dx^2} d\Omega = \int_{\Gamma} W \frac{d\hat{\phi}}{dx} d\Gamma - \int_{\Omega} \frac{dW}{dx} \frac{d\hat{\phi}}{dx} d\Omega \quad (\text{A.3})$$

Donde se logra observar que el diferencial ha sido reducido. Es importante establecer que este

proceso de debilitación naturalmente da como resultado el primer término del lado derecho que corresponde a los aportes de las fronteras del dominio Ω .

Mapeo Geométrico

En el capítulo 3 se mencionó una alternativa que permite generalizar el problema donde en vez de evaluar integrales elemento a elemento de manera independiente se plantea una integral general que se adapta a cualquier elemento del dominio Ω , lo anterior es planteado por medio de una transformación del sistema de coordenadas globales a locales a través de un mapeo geométrico, Figura B.1.

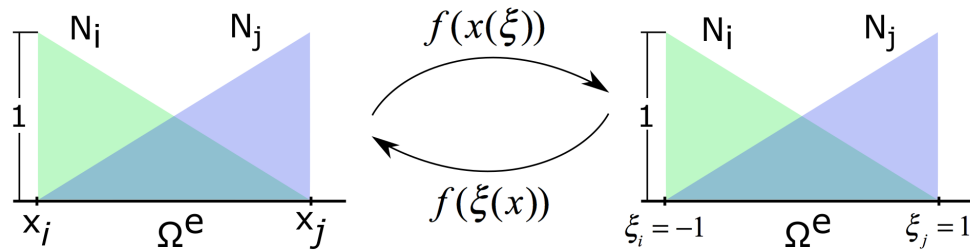


Figura B.1: Transformación de coordenadas globales a coordenadas locales para un elemento unidimensional

La razón de tener en un principio integrales diferentes radica en que los límites y los polinomios de Lagrange varían de acuerdo a la ubicación del elemento. Cuando se garantiza por medio del mapeo geométrico que el proceso es estandarizado para todo el dominio, se tendrá que cualquier elemento es homogeneizado con límites de integración que estarán entre $[-1, 1]$ junto con la misma estructura de la función interpolación.

El cambio de coordenadas se hace por medio de la función de transferencia representada por una interpolación lineal de la forma B.1 que permite pasar de las coordenadas (x_i, x_j) al sistema local (ξ_i, ξ_j) . Al usar la expresión B.1 se tendrán elementos isoparamétricos debido a que se mantiene la misma relación con las funciones base de interpolación para los estados de concentración ϕ_e .

$$x(\xi) = x_i N_i(\xi) + x_j N_j(\xi) \quad (\text{B.1})$$

La evaluación de las bases polinómicas N_i y N_j se hace a partir de la ecuación B.2 la cual estará en función de las nuevas coordenadas locales ξ .

$$N_l(x) = \prod_{i=0, i \neq j}^1 \frac{\xi - \xi_i}{\xi_j - \xi_i} \quad (\text{B.2})$$

Al plantear las funciones base considerando que ahora cada elemento se encuentra en el intervalo $[-1, 1]$ y asegurando que en la coordenada donde se evalúa su valor sea $= 1$ y en los demás $= 0$ B.1 se obtiene:

$$N_1(\xi) = \prod_{i=1, i \neq j}^2 \frac{\xi - \xi_i}{\xi_j - \xi_i} = \frac{1}{2}(1 - \xi); \quad N_2(\xi) = \prod_{i=1, i \neq j}^2 \frac{\xi - \xi_i}{\xi_j - \xi_i} = \frac{1}{2}(1 + \xi); \quad (\text{B.3})$$

Si se reemplaza en la función de interpolación de la ecuación B.1 y se simplifica se llega a

$$x(\xi) = \frac{(x_j - x_i)\xi}{2} + \frac{x_i + x_j}{2} \quad (\text{B.4})$$

Derivando la expresión anterior con respecto a ξ

$$\frac{dx}{d\xi} = \frac{h}{2} \quad (\text{B.5})$$

con $h = x_j - x_i$ siendo el tamaño del elemento. Finalmente con base en la regla de la cadena y en el resultado de B.5 se tiene la siguiente función de transferencia

$$\frac{d(\cdot)}{dx} = \frac{d(\cdot)}{d\xi} \frac{d\xi}{dx} = \frac{d(\cdot)}{d\xi} \frac{2}{h}. \quad (\text{B.6})$$

Apéndice C

Soluciones obtenidas por el método de Crank-Nicolson

A continuación se muestran las soluciones obtenidas al usar el esquema semi-implícito de Crank-Nicolson.

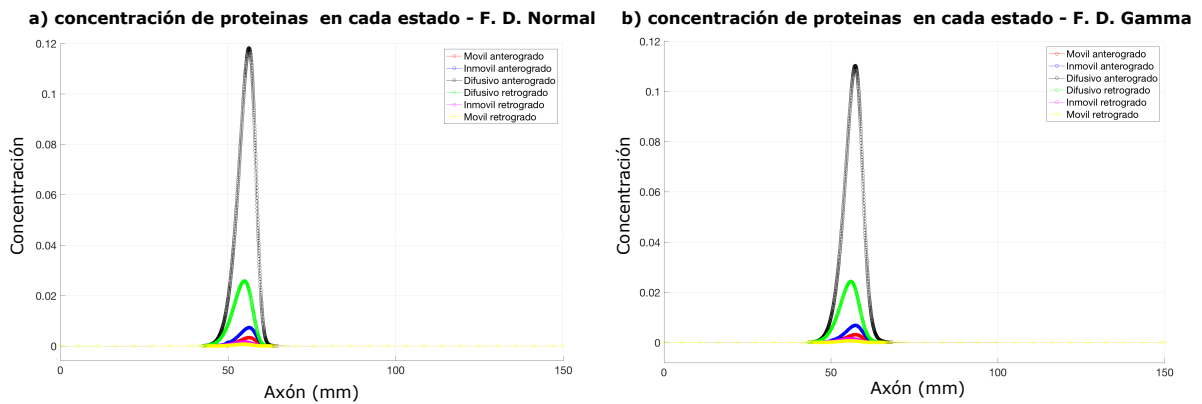


Figura C.1: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 1** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

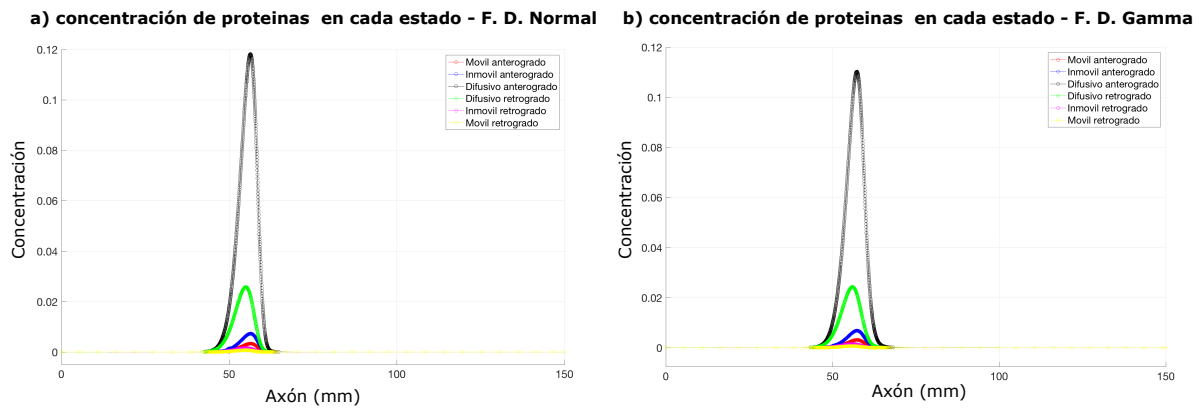


Figura C.2: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 2** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

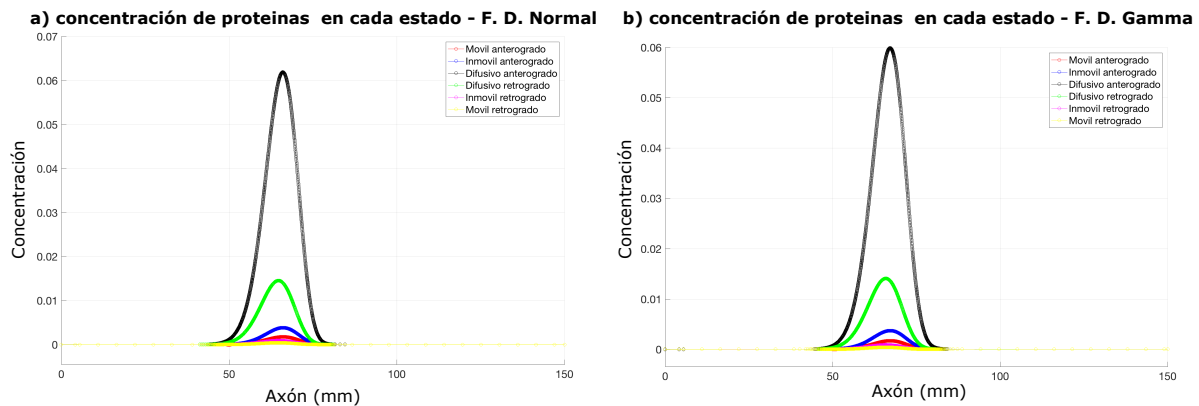


Figura C.3: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 3** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

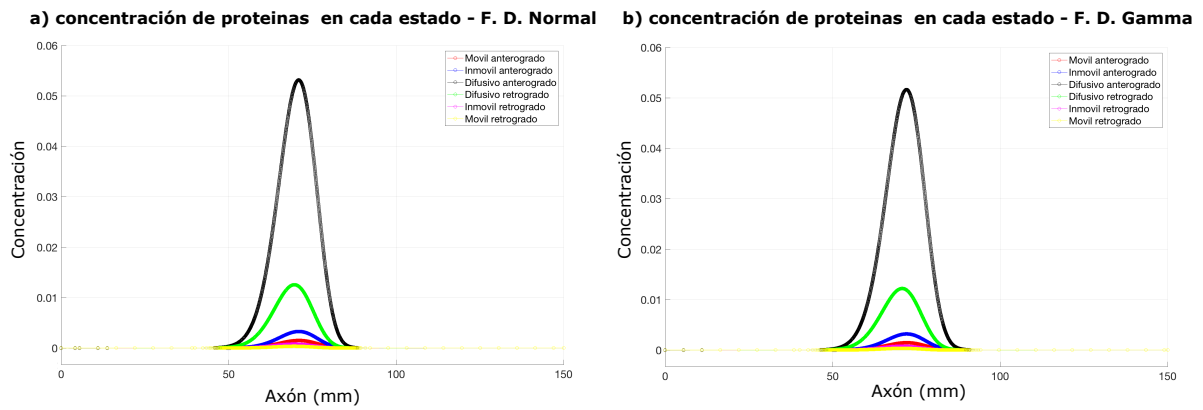


Figura C.4: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 4** usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.

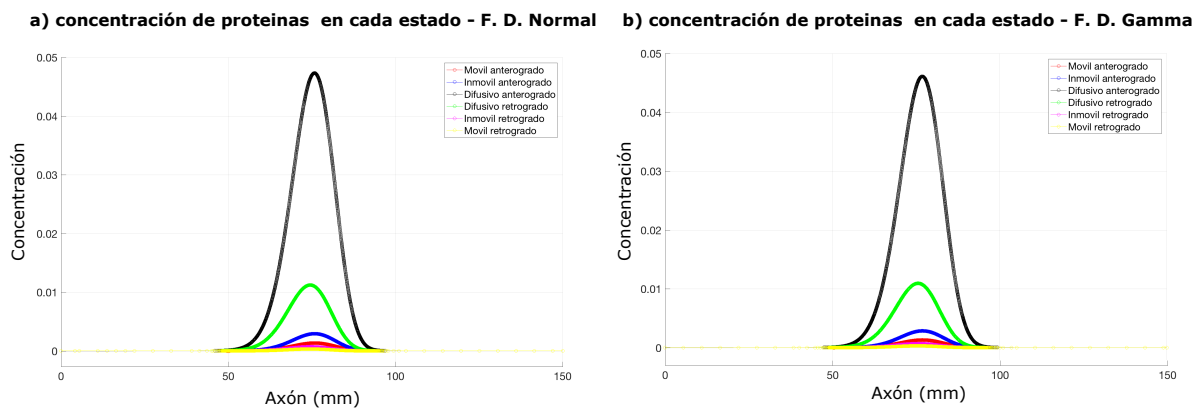


Figura C.5: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 5** usando como condición inicial la función a) Normal y b) Gamma.

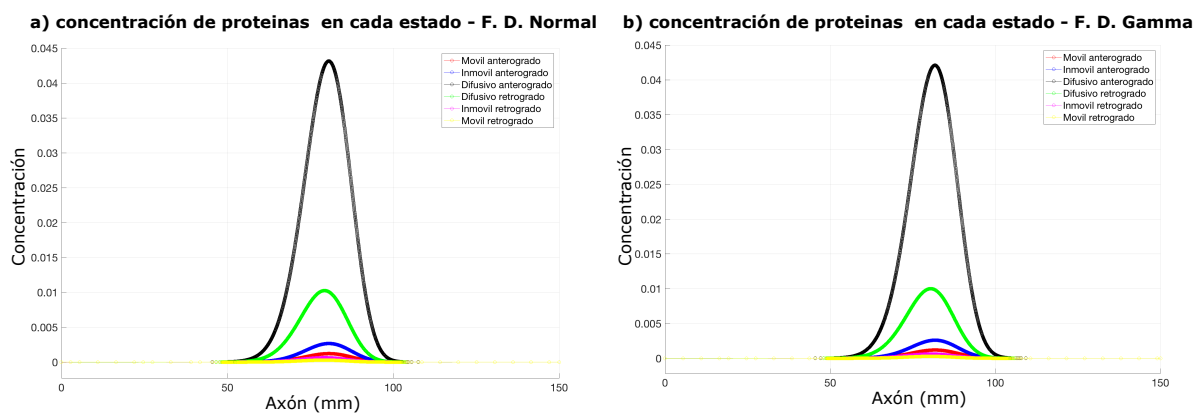


Figura C.6: Concentración de proteínas por cada estado para la **semana 6** usando como condición inicial la función **a)** Normal y **b)** Gamma.

Construcción de las ecuaciones de análisis de sensibilidad

En el capítulo 4 se planteó una alternativa para construir el sistema de ecuaciones diferenciales temporales para evaluar la importancia del parámetro $\gamma_{2,1}$ en el modelo del TA. Aquí se resume los resultados obtenidos al desarrollar un procedimiento similar para los demás términos $\gamma_{i,j}$. La matriz $[\mathbf{J}]$ es el Jacobiano de la función \mathbf{F} y cuyo resultado es la matriz de rigidez elemental $[\mathbf{K}]$

$$[\dot{S}_{1,2}] = [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{1,2}^2] \\ [S_{1,2}^1] \\ [S_{1,2}^0] \\ [S_{1,2}^{0'}] \\ [S_{1,2}^{1'}] \\ [S_{1,2}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -[C][\phi_1] \\ -[C][\phi_1] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \end{pmatrix}; \quad [\dot{S}_{1,0}] = [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{1,0}^2] \\ [S_{1,0}^1] \\ [S_{1,0}^0] \\ [S_{1,0}^{0'}] \\ [S_{1,0}^{1'}] \\ [S_{1,0}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ -[C][\phi_1] \\ [C][\phi_1] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \end{pmatrix} \quad (\text{D.1})$$

$$[\dot{S}_{0,1}] = [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{0,1}^2] \\ [S_{0,1}^1] \\ [S_{0,1}^0] \\ [S_{0,1}^{0'}] \\ [S_{0,1}^{1'}] \\ [S_{0,1}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ [C][\phi_0] \\ -[C][\phi_0] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \end{pmatrix}; \quad [\dot{S}_{1',1}] = [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{1',1}^2] \\ [S_{1',1}^1] \\ [S_{1',1}^0] \\ [S_{1',1}^{0'}] \\ [S_{1',1}^{1'}] \\ [S_{1',1}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ [C][\phi_{1'}] \\ [C][\phi_{0'}] \\ -[C][\phi_{0'}] \\ -[C][\phi_{1'}] \\ [0] \end{pmatrix} \quad (\text{D.2})$$

$$\begin{aligned}
 \left[\dot{S}_{1,1'} \right] &= [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{1,1'}^2] \\ [S_{1,1'}^1] \\ [S_{1,1'}^0] \\ [S_{1,1'}^{0'}] \\ [S_{1,1'}^{1'}] \\ [S_{1,1'}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ -[C][\phi_1] \\ -[C][\phi_0] \\ [C][\phi_0] \\ [C][\phi_1] \\ [0] \end{pmatrix}; \quad \left[\dot{S}_{1',0'} \right] = [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{1',0'}^2] \\ [S_{1',0'}^1] \\ [S_{1',0'}^0] \\ [S_{1',0'}^{0'}] \\ [S_{1',0'}^{1'}] \\ [S_{1',0'}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ [0] \\ [0] \\ [C][\phi_{1'}] \\ -[C][\phi_{1'}] \\ [0] \end{pmatrix} \\
 & \hspace{20em} \text{(D.3)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \left[\dot{S}_{0',1'} \right] &= [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{0',1'}^2] \\ [S_{0',1'}^1] \\ [S_{0',1'}^0] \\ [S_{0',1'}^{0'}] \\ [S_{0',1'}^{1'}] \\ [S_{0',1'}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ [0] \\ [0] \\ -[C][\phi_{0'}] \\ [C][\phi_{0'}] \\ [0] \end{pmatrix}; \quad \left[\dot{S}_{1',2'} \right] = [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{1',2'}^2] \\ [S_{1',2'}^1] \\ [S_{1',2'}^0] \\ [S_{1',2'}^{0'}] \\ [S_{1',2'}^{1'}] \\ [S_{1',2'}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \\ -[C][\phi_{1'}] \\ [C][\phi_{1'}] \end{pmatrix} \\
 & \hspace{20em} \text{(D.4)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \left[\dot{S}_{2',1'} \right] &= [\mathbf{J}] \begin{pmatrix} [S_{2',1'}^2] \\ [S_{2',1'}^1] \\ [S_{2',1'}^0] \\ [S_{2',1'}^{0'}] \\ [S_{2',1'}^{1'}] \\ [S_{2',1'}^{2'}] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} [0] \\ [0] \\ [0] \\ [0] \\ [C][\phi_{2'}] \\ -[C][\phi_{2'}] \end{pmatrix} \\
 & \hspace{20em} \text{(D.5)}
 \end{aligned}$$

Apéndice E

Evolución de los parámetros más influyente en el modelo del transporte axonal

La predisposición de las magnitudes de los parámetros reactivos $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ resultan en un comportamiento característico que aparentemente tiene a una linealidad con pendiente negativa. A continuación se muestra esta situación:

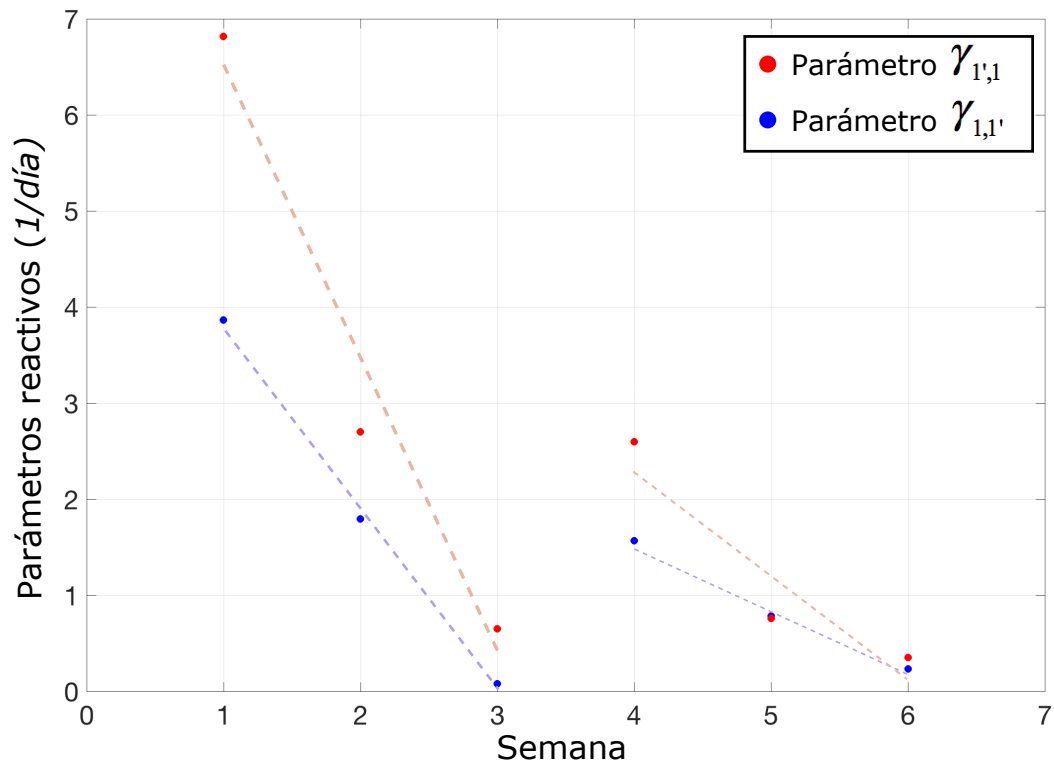


Figura E.1: Evolución de las magnitudes de los parámetros $\gamma_{1,1'}$ y $\gamma_{1',1}$ que resultan en el ajuste del modelo.

Bibliografía

- [1] J. C. Blackwood and L. M. Childs, “An introduction to compartmental modeling for the budding infectious disease modeler,” *Letters in Biomathematics*, vol. 5, no. 1, pp. 195–221, 2018.
- [2] C. Świętaszczyk and L. Jødal, “Derivation and presentation of formulas for drug concentrations in two-, three- and four-compartment pharmacokinetic models,” *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, vol. 100, no. April, pp. 1–11, 2019.
- [3] E. P. Esteban and G. Meléndez, “A compartment model for total body irradiation,” *Informatics in Medicine Unlocked*, vol. 20, 2020.
- [4] G. Craciun, A. Brown, and A. Friedman, “A dynamical system model of neurofilament transport in axons,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 237, no. 3, pp. 316–322, 2005.
- [5] A. Brown, L. Wang, and P. Jung, “Stochastic Simulation of Neurofilament Transport in Axons: The “Stop-and-Go” Hypothesis,” *Molecular Biology of the Cell*, vol. 16(9), no. September, pp. 4243–4255, 2005.
- [6] Z. Xu and V. W. Tung, “Overexpression of neurofilament subunit M accelerates axonal transport of neurofilaments,” *Brain Research*, vol. 866, no. 1-2, pp. 326–332, 2000.
- [7] S. Millecamps and J. P. Julien, “Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 14, no. 3, pp. 161–176, 2013.
- [8] R. Perrot, R. Berges, A. Bocquet, and J. Eyer, “Review of the multiple aspects of neurofilament functions, and their possible contribution to neurodegeneration,” *Molecular Neurobiology*, vol. 38, no. 1, pp. 27–65, 2008.
- [9] S. R. Chada and P. J. Hollenbeck, “Mitochondrial movement and positioning in axons: The role of growth factor signaling,” *Journal of Experimental Biology*, vol. 206, no. 12, pp. 1985–1992, 2003.

-
- [10] M. J. Barron, P. Griffiths, D. M. Turnbull, D. Bates, and P. Nichols, “The distributions of mitochondria and sodium channels reflect the specific energy requirements and conduction properties of the human optic nerve head,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 88, no. 2, pp. 286–290, 2004.
- [11] P. Weiss and H. B. Hiscoe, “Experiments on the Mechanism of Nerve Growth,” *The journal of experimental zoology*, vol. 107, no. 3, p. 80, 1948.
- [12] R. J. Lasek, “Axonal transport: a dynamic view of neuronal structures,” *Trends in Neurosciences*, vol. 3, no. 4 C, pp. 87–91, 1980.
- [13] S. Maday, A. E. Twelvetrees, A. J. Moughamian, and E. L. Holzbaur, “Axonal Transport: Cargo-Specific Mechanisms of Motility and Regulation,” *Neuron*, vol. 84, no. 2, pp. 292–309, 2014.
- [14] M. A. Welte, “Bidirectional transport along microtubules,” *Current Biology*, vol. 14, no. 13, pp. 525–537, 2004.
- [15] P. J. Hollenbeck and D. Bray, “Rapidly transported organelles containing membrane and cytoskeletal components: Their relation to axonal growth,” *Journal of Cell Biology*, vol. 105, no. 6 I, pp. 2827–2835, 1987.
- [16] M. Vershinin, B. C. Carter, D. S. Razafsky, S. J. King, and S. P. Gross, “Multiple-motor based transport and its regulation by Tau,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 1, pp. 87–92, 2007.
- [17] S. Konzack, E. Thies, A. Marx, E. M. Mandelkow, and E. Mandelkow, “Swimming against the tide: Mobility of the microtubule-associated protein tau in neurons,” *Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 37, pp. 9916–9927, 2007.
- [18] T. P. Hasaka, K. A. Myers, and P. W. Baas, “Role of actin filaments in the axonal transport of microtubules,” *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 50, pp. 11291–11301, 2004.
- [19] R. D. Vale, T. S. Reese, and M. P. Sheetz, “Identification of a novel force-generating protein, kinesin, involved in microtubule-based motility,” *Cell*, vol. 42, no. 1, pp. 39–50, 1985.
- [20] V. Muresan, “One axon, many kinesins: What’s the logic?,” *Journal of Neurocytology*, vol. 29, no. 11-12, pp. 799–818, 2000.
- [21] R. L. Radius, “Optic Nerve Fast Axonal Transport Abnormalities in Primates: Occurrence After Short Posterior Ciliary Artery Occlusion,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 98, no. 11, pp. 2018–2022, 1980.

- [22] R. B. Vallee, J. C. Williams, D. Varma, and L. E. Barnhart, “Dynein: An Ancient Motor Protein Involved in Multiple Modes of Transport,” *Journal of Neurobiology*, vol. 58, no. 2, pp. 189–200, 2004.
- [23] B. Grafstein and D. S. Forman, “Intracellular transport in neurons,” *Physiological reviews*, vol. 60, no. 4, pp. 1167–1283, 1980.
- [24] S. Roy, M. J. Winton, M. M. Black, J. Q. Trojanowski, and V. M. Lee, “Cytoskeletal requirements in axonal transport of slow component-b,” *Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 20, pp. 5248–5256, 2008.
- [25] A. Brown, “Axonal transport of membranous and nonmembranous cargoes: A unified perspective,” *Journal of Cell Biology*, vol. 160, no. 6, pp. 817–821, 2003.
- [26] M. M. Black, “Axonal transport: The orderly motion of axonal structures,” *Methods in Cell Biology*, vol. 131, pp. 1–19, 2016.
- [27] L. F. Gumy and C. C. Hoogenraad, “Local mechanisms regulating selective cargo entry and long-range trafficking in axons,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 51, pp. 23–28, 2018.
- [28] J. N. Sleight, A. Vagnoni, A. E. Twelvetrees, and G. Schiavo, “Methodological advances in imaging intravital axonal transport,” *F1000Research*, vol. 6, pp. 1–12, 2017.
- [29] R. H. Miller and R. I. Lasek, “Cross-bridges mediate anterograde and retrograde vesicle transport along microtubules in squid axoplasm,” *Journal of Cell Biology*, vol. 101, no. 6, pp. 2181–2193, 1985.
- [30] W. M. Saxton and P. J. Hollenbeck, “The axonal transport of mitochondria,” *Journal of Cell Science*, vol. 125, no. 9, pp. 2095–2104, 2012.
- [31] B. J. Schnapp, R. D. Vale, M. P. Sheetz, and T. S. Reese, “Single microtubules from squid axoplasm support bidirectional movement of organelles,” *Cell*, vol. 40, no. 2, pp. 455–462, 1985.
- [32] U. Atsuko, A. H. Nael, and A. Brown, “Tight functional coupling of Kinesin A1 and Dynein motors in the bidirectional transport of neurofilament,” *Molecular Biology of the Cell*, vol. 20(23), pp. 4997–5006, 2009.
- [33] A. Brown, “Slow axonal transport: Stop and go traffic in the axon,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 1, no. 2, pp. 153–156, 2000.
- [34] L. Wang, C. L. Ho, D. Sun, R. K. Liem, and A. Brown, “Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses,” *Nature Cell Biology*, vol. 2, no. 3, pp. 137–141, 2000.

- [35] L. Wang and A. Brown, “Rapid intermittent movement of axonal neurofilaments observed by fluorescence photobleaching,” *Molecular Biology of the Cell*, vol. 12, no. 10, pp. 3257–3267, 2001.
- [36] R. J. Lasek, P. Paggi, and M. J. Katz, “The maximum rate of neurofilament transport in axons: a view of molecular transport mechanisms continuously engaged,” *Brain Research*, vol. 616, no. 1-2, pp. 58–64, 1993.
- [37] Z. Xu and V. W. Tung, “Temporal and spatial variations in slow axonal transport velocity along peripheral motoneuron axons,” *Neuroscience*, vol. 102, no. 1, pp. 193–200, 2001.
- [38] Y. Yan and A. Brown, “Neurofilament polymer transport in axons,” *Journal of Neuroscience*, vol. 25, no. 30, pp. 7014–7021, 2005.
- [39] K. J. De Vos, A. J. Grierson, S. Ackerley, and C. C. Miller, “Role of axonal transport in neurodegenerative diseases,” *Annual Review of Neuroscience*, vol. 31, pp. 151–173, 2008.
- [40] C. Ballatore, V. M. Lee, and J. Q. Trojanowski, “Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer’s disease and related disorders,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, no. 9, pp. 663–672, 2007.
- [41] X. L. Wu, J. Piña-Crespo, Y. W. Zhang, X. C. Chen, and H. X. Xu, “Tau-mediated neurodegeneration and potential implications in diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease,” *Chinese Medical Journal*, vol. 130, no. 24, pp. 2978–2990, 2017.
- [42] Y. Dong and Y. Chen, “The role of ubiquitinated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis,” *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, vol. 5, no. 2, p. 5, 2018.
- [43] W. S. Kim, K. Kagedal, and G. M. Halliday, “Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases,” *Alzheimer’s Research and Therapy*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2014.
- [44] I. Nadelhaft, “Dynamics of fast axonal transport,” *Biophysical Journal*, vol. 16, no. 10, pp. 1125–1130, 1976.
- [45] J. J. Blum and M. C. Reed, “A model for slow axonal transport and its application to neurofilamentous neuropathies,” *Cell Motility and the Cytoskeleton*, vol. 12, no. 1, pp. 53–65, 1989.
- [46] D. A. Smith and R. M. Simmons, “Models of motor-assisted transport of intracellular particles,” *Biophysical Journal*, vol. 80, no. 1, pp. 45–68, 2001.
- [47] A. Friedman and G. Craciun, “A model of intracellular transport of particles in an axon,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 51, no. 2, pp. 217–246, 2005.

- [48] R. F. Niescier, S. K. Kwak, S. H. Joo, K. T. Chang, and K. T. Min, “Dynamics of mitochondrial transport in axons,” *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 10, no. 1662-5102, pp. 1–10, 2016.
- [49] P. Jung and A. Brown, “Modeling the slowing of neurofilament transport along the mouse sciatic nerve,” *Physical Biology*, vol. 6, no. 4, 2009.
- [50] I. A. Kuznetsov and A. V. Kuznetsov, “Can numerical modeling help understand the fate of tau protein in the axon terminal?,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 19, no. 2, pp. 115–125, 2016.
- [51] A. V. Kuznetsov, “An exact solution describing slow axonal transport of cytoskeletal elements: The effect of a finite half-life,” *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 468, no. 2147, pp. 3384–3397, 2012.
- [52] A. V. Kuznetsov, A. A. Avramenko, and D. G. Blinov, “Effect of protein degradation in the axon on the speed of the bell-shaped concentration wave in slow axonal transport,” *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 36, no. 7, pp. 641–645, 2009.
- [53] A. V. Kuznetsov, A. A. Avramenko, and D. G. Blinov, “Effect of diffusion on slowing the velocity of a bell-shaped wave in slow axonal transport,” *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 37, no. 7, pp. 770–774, 2010.
- [54] A. V. Kuznetsov, A. A. Avramenko, and D. G. Blinov, “Macroscopic modeling of slow axonal transport of rapidly diffusible soluble proteins,” *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 36, no. 4, pp. 293–296, 2009.
- [55] A. V. Kuznetsov, “Analytical solution of the steady-state molecular-motor-assisted transport equations governing distribution of intracellular particles within a cell dendrite,” *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 35, no. 8, pp. 881–884, 2008.
- [56] A. V. Kuznetsov, “Analytical solution of equations governing molecular-motor-assisted transport of intracellular particles,” *International Communications in Heat and Mass Transfer*, vol. 34, no. 4, pp. 391–398, 2007.
- [57] K. Sadegh Zadeh and S. B. Shah, “Mathematical modeling and parameter estimation of axonal cargo transport,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 28, no. 3, pp. 495–507, 2010.
- [58] M. J. Müller, S. Klumpp, and R. Lipowsky, “Motility states of molecular motors engaged in a stochastic tug-of-war,” *Journal of Statistical Physics*, vol. 133, no. 6, pp. 1059–1081, 2008.

- [59] K. L. Gibbs, B. Kalmar, J. N. Sleight, L. Greensmith, and G. Schiavo, “In vivo imaging of axonal transport in murine motor and sensory neurons,” *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 257, pp. 26–33, 2016.
- [60] J. H. Ferziger and M. Peric, *Computational Methods for Fluid Dynamics*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 3 ed., 2002.
- [61] R. Larson and B. H. Edwards, *Calculus*. Learning, Cengage, 9 ed., 2010.
- [62] M. Ahmed, Q. U. A. Zainab, and S. Qamar, “Analysis of One-Dimensional Advection–Diffusion Model with Variable Coefficients Describing Solute Transport in a Porous medium,” *Transport in Porous Media*, vol. 118, no. 3, pp. 327–344, 2017.
- [63] P. Oresta, A. Lippolis, D. Politecnico, V. Turismo, C. Politecnico, V. R. David, and A. Soldati, “Advection Diffusion Model for Particles Deposition in Rayleigh–Bénard Turbulent Flows,” in *Physics*, pp. 1–15, 2005.
- [64] T. Tirabassi, A. Tiesi, D. Buske, M. T. Vilhena, and D. M. Moreira, “Some characteristics of a plume from a point source based on analytical solution of the two-dimensional advection-diffusion equation,” *Atmospheric Environment*, vol. 43, no. 13, pp. 2221–2227, 2009.
- [65] S. Ulfah, S. A. Awalludin, and W. Wahidin, “Advection-diffusion model for the simulation of air pollution distribution from a point source emission,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 948, no. 1, 2018.
- [66] Y. Lou, X. Q. Zhao, and P. Zhou, “Global dynamics of a Lotka–Volterra competition–diffusion–advection system in heterogeneous environments,” *Journal des Mathématiques Pures et Appliquées*, vol. 121, pp. 47–82, 2019.
- [67] R. Cui, K. Y. Lam, and Y. Lou, “Dynamics and asymptotic profiles of steady states of an epidemic model in advective environments,” *Journal of Differential Equations*, vol. 263, no. 4, pp. 2343–2373, 2017.
- [68] S. McKee, E. A. Dougall, and N. J. Mottram, “Analytic solutions of a simple advection-diffusion model of an oxygen transfer device,” *Journal of Mathematics in Industry*, vol. 6, no. 1, 2016.
- [69] C. M. Batistela, D. P. Correa, Á. M. Bueno, and J. R. C. Piqueira, “SIRSi compartmental model for COVID-19 pandemic with immunity loss,” *Chaos, Solitons and Fractals*, vol. 142, p. 12, 2020.
- [70] A. V. Kuznetsov and K. Hooman, “Modeling traffic jams in intracellular transport in axons,” *International Journal of Heat and Mass Transfer*, vol. 51, no. 23-24, pp. 5695–5699, 2008.

- [71] A. V. Kuznetsov, “An exact solution of transient equations describing slow axonal transport,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 16, no. 11, pp. 1232–1239, 2013.
- [72] J. Kim and H. S. Mahmassani, “Compound Gamma representation for modeling travel time variability in a traffic network,” *Transportation Research Part B: Methodological*, vol. 80, pp. 40–63, 2015.
- [73] S. K. Agarwal and S. L. Kalla, “A generalized gamma distribution and its application in reliability,” *Communications in Statistics - Theory and Methods*, vol. 25, no. 1, pp. 201–210, 1996.
- [74] K. J. O. Ngesa, and G. Orwa, “On Generalized Gamma Distribution and Its Application to Survival Data,” *International Journal of Statistics and Probability*, vol. 8, no. 5, p. 85, 2019.
- [75] I. A. Kuznetsov and A. V. Kuznetsov, “Simulating tubulin-associated unit transport in an axon: Using bootstrapping for estimating confidence intervals of best-fit parameter values obtained from indirect experimental data,” *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 473, no. 2201, 2017.
- [76] A. V. Kuznetsov, “Analytical solution of equations describing slow axonal transport based on the stop-and-go hypothesis,” *Central European Journal of Physics*, vol. 9, no. 3, pp. 662–673, 2011.
- [77] O. Zienkiewicz and R. Taylor, *Finite Element Method: Volume 1 - The Basis*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 5th ed., 2000.
- [78] K. J. Bathe, *Finite Element Procedures*. K.J. Bathe, Watertown, MA, 2 ed., 2016.
- [79] C. H. Galeano, J. M. Mantilla, and J. C. Galvis, *El método de los elementos finitos. Un enfoque teórico práctico*. Colombia: Universidad Nacional de Colombia, 2016.
- [80] K. J. Bathe and H. Zhang, “A mesh adaptivity procedure for CFD and fluid-structure interactions,” *Computers and Structures*, vol. 87, no. 11-12, pp. 604–617, 2009.
- [81] W. Guo, K. Stoklund Dittlau, and L. Van Den Bosch, “Axonal transport defects and neurodegeneration: Molecular mechanisms and therapeutic implications,” *Seminars in Cell and Developmental Biology*, vol. 99, no. March 2019, pp. 133–150, 2020.
- [82] P. Maddineni, R. B. Kasetti, P. D. Patel, J. C. Millar, C. Kiehlbauch, A. F. Clark, and G. S. Zode, “CNS axonal degeneration and transport deficits at the optic nerve head precede structural and functional loss of retinal ganglion cells in a mouse model of glaucoma,” *Molecular Neurodegeneration*, vol. 15, no. 1, pp. 1–20, 2020.

-
- [83] M. A. Assmann and P. Lenz, “Characterization of bidirectional molecular motor-assisted transport models,” *Physical Biology*, vol. 10, no. 1, 2013.
- [84] A. V. Kuznetsov, “An exact solution describing slow axonal transport of cytoskeletal elements: The effect of a finite half-life,” *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 468, no. 2147, pp. 3384–3397, 2012.
- [85] I. A. Kuznetsov and A. V. Kuznetsov, “A coupled model of fast axonal transport of organelles and slow axonal transport of tau protein,” *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 18, no. 13, pp. 1485–1494, 2015.
- [86] L. G. Bilstrand, E. Sahai, G. Kelly, M. Golding, L. Greensmith, and G. Schiavo, “Deficits in axonal transport precede ALS symptoms in vivo,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, no. 47, pp. 20523–20528, 2010.
- [87] L. Smit-Rigter, R. Rajendran, C. A. Silva, L. Spierenburg, F. Groeneweg, E. M. Ruimschotel, D. van Versendaal, C. van der Togt, U. T. Eysel, J. A. Heimel, C. Lohmann, and C. N. Levelt, “Mitochondrial Dynamics in Visual Cortex Are Limited In Vivo and Not Affected by Axonal Structural Plasticity,” *Current Biology*, vol. 26, no. 19, pp. 2609–2616, 2016.
- [88] A. Vagnoni, P. C. Hoffmann, and S. L. Bullock, “Reducing Lissencephaly-1 levels augments mitochondrial transport and has a protective effect in adult *Drosophila* neurons,” *Journal of Cell Science*, vol. 129, no. 1, pp. 178–190, 2016.
- [89] J. Sleigh and G. Schiavo, “Older but not slower: aging does not alter axonal transport dynamics of signalling endosomes in vivo,” *Matters*, pp. 10–15, 2016.
- [90] S. P. Gross, “Dynactin: Coordinating Motors with Opposite Inclinations,” *Current Biology*, vol. 13, no. 8, pp. R320–R322, 2003.
- [91] R. L. Radius, “Optic Nerve Fast Axonal Transport Abnormalities in Primates: Occurrence After Short Posterior Ciliary Artery Occlusion,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 98, no. 11, pp. 2018–2022, 1980.
- [92] A. V. Kuznetsov and A. A. Avramenko, “A macroscopic model of traffic jams in axons,” *Mathematical Biosciences*, vol. 218, no. 2, pp. 142–152, 2009.
- [93] J. E. Morgan, “Circulation and axonal transport in the optic nerve,” *Eye*, vol. 18, no. 11, pp. 1089–1095, 2004.
- [94] A. Korneva, J. Schaub, J. Jefferys, E. Kimball, M. E. Pease, M. Nawathe, T. V. Johnson, I. Pitha, and H. Quigley, “A method to quantify regional axonal transport

- blockade at the optic nerve head after short term intraocular pressure elevation in mice,” *Experimental Eye Research*, vol. 196, no. February, 2020.
- [95] J. C. Lagarias, J. A. Reeds, M. H. Wright, and P. E. Wright, “Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions,” *SIAM Journal on Optimization*, vol. 9, no. 1, pp. 112–147, 1998.
- [96] C. Audet and J. E. Dennis, “Analysis of generalized pattern searches,” *SIAM Journal on Optimization*, vol. 13, no. 3, pp. 889–903, 2003.
- [97] N. H. Alami, R. B. Smith, M. A. Carrasco, L. A. Williams, C. S. Winborn, S. S. Han, E. Kiskinis, B. Winborn, B. D. Freibaum, A. Kanagaraj, A. J. Clare, N. M. Badders, B. Bilican, E. Chaum, S. Chandran, C. E. Shaw, K. C. Eggan, T. Maniatis, and J. P. Taylor, “Axonal Transport of TDP-43 mRNA Granules Is Impaired by ALS-Causing Mutations,” *Neuron*, vol. 81, no. 3, pp. 536–543, 2014.
- [98] S. Rosa and D. F. Torres, “Parameter estimation, sensitivity analysis and optimal control of a periodic epidemic model with application to HRSV in Florida,” *Statistics, Optimization and Information Computing*, vol. 6, no. 1, pp. 139–149, 2018.
- [99] J. Wu, R. Dhingra, M. Gambhir, and J. V. Remais, “Sensitivity analysis of infectious disease models: Methods, advances and their application,” *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 10, no. 86, 2013.
- [100] H. S. Rodrigues, M. T. T. Monteiro, and D. F. M. Torres, “Sensitivity Analysis in a Dengue Epidemiological Model,” *Conference Papers in Mathematics*, vol. 2013, no. June, pp. 1–7, 2013.
- [101] Fatmawati, U. D. Purwati, and J. Nainggolan, “Parameter Estimation and Sensitivity Analysis of Malaria Model,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1490, no. 1, 2020.
- [102] N. Chitnis, J. M. Hyman, and J. M. Cushing, “Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model,” *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 70, no. 5, pp. 1272–1296, 2008.
- [103] Y. Wu, S. Liu, Z. Huang, and W. Yan, “Parameter optimization, sensitivity, and uncertainty analysis of an ecosystem model at a forest flux tower site in the United States,” *Journal of Advances in Modeling Earth Systems*, vol. 6, no. 2, pp. 513–526, 2014.
- [104] T. M. Perumal and R. Gunawan, “Understanding dynamics using sensitivity analysis : caveat and solution,” *BMC Systems Biology*, vol. 5, no. 1, p. 41, 2011.
- [105] D. Goulet, “Parameter Fitting of Biochemical Kinetic Experiments,” *SIAM Review*, vol. 58, no. 2, pp. 331–353, 2016.

- [106] I. G. Zsély, J. Zádor, and T. Turányi, “On the similarity of the sensitivity functions of methane combustion models,” *Combustion Theory and Modelling*, vol. 9, no. 4, pp. 721–738, 2005.
- [107] T. Maly and L. R. Petzold, “Numerical methods and software for sensitivity analysis of differential-algebraic systems,” *Applied Numerical Mathematics*, vol. 20, no. 1-2, pp. 57–79, 1996.
- [108] S. Devireddy, A. Liu, T. Lampe, and P. J. Hollenbeck, “The organization of mitochondrial quality control and life cycle in the nervous system In Vivo in the absence of PINK1,” *Journal of Neuroscience*, vol. 35, no. 25, pp. 9391–9401, 2015.
- [109] B. T. Helfand, P. Loomis, M. Yoon, and R. D. Goldman, “Rapid transport of neural intermediate filament protein,” *Journal of Cell Science*, vol. 116, no. 11, pp. 2345–2359, 2003.
- [110] S. L. Rogers, I. S. Tint, P. C. Fanapour, and V. I. Gelfand, “Regulated bidirectional motility of melanophore pigment granules along micro tubules in vitro,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 94, no. 8, pp. 3720–3725, 1997.
- [111] K. Panchal and A. K. Tiwari, “Miro (Mitochondrial Rho GTPase), a key player of mitochondrial axonal transport and mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases,” *Mitochondrion*, vol. 56, no. August 2020, pp. 118–135, 2021.
- [112] V. K. Lund, M. D. Lycas, A. Schack, R. C. Andersen, U. Gether, and O. Kjaerulff, “Rab2 drives axonal transport of dense core vesicles and lysosomal organelles,” *Cell Reports*, vol. 35, no. 2, p. 108973, 2021.
- [113] R. N. Weinreb, T. Aung, and F. A. Medeiros, “The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 311, no. 18, pp. 1901–1911, 2014.
- [114] E. R. Tamm, C. R. Ethier, J. E. Dowling, C. Downs, M. H. Ellisman, S. Fisher, B. Fortune, M. Fruttiger, T. Jakobs, G. Lewis, R. H. Masland, C. H. Mitchell, J. Morrison, S. C. Sharma, I. Sigal, M. Sofroniew, L. Wang, J. Wiggs, and S. Wu, “Biological aspects of axonal damage in glaucoma: A brief review,” *Experimental Eye Research*, vol. 157, pp. 5–12, 2017.
- [115] A. H. Bunt-Milam, M. B. Dennis Jr, and R. E. Bensinger, “Optic nerve head axonal transport in rabbits with hereditary glaucoma,” *Exp Eye Res*, vol. 44(4):537-, 1987.
- [116] D. Prada, A. Harris, G. Guidoboni, B. Siesky, A. M. Huang, and J. Arciero, “Autoregulation and neurovascular coupling in the optic nerve head,” *Survey of Ophthalmology*, vol. 61, no. 2, pp. 164–186, 2016.

- [117] A. Tatone, F. Recrosi, R. Repetto, and G. Guidoboni, “From species diffusion to poroelasticity and the modeling of lamina cribrosa,” *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, vol. 124, pp. 849–870, 2019.
- [118] A. P. Voorhees, J. L. Grimm, R. A. Bilonick, L. Kagemann, H. Ishikawa, J. S. Schuman, G. Wollstein, and I. A. Sigal, “What is a typical optic nerve head?,” *Experimental Eye Research*, vol. 149, pp. 40–47, 2016.
- [119] I. A. Sigal, J. G. Flanagan, I. Tertinegg, and C. R. Ethier, “3D morphometry of the human optic nerve head,” *Experimental Eye Research*, vol. 90, no. 1, pp. 70–80, 2010.
- [120] C. Stowell, C. F. Burgoyne, E. R. Tamm, C. R. Ethier, J. E. Dowling, C. Downs, M. H. Ellisman, S. Fisher, B. Fortune, M. Fruttiger, T. Jakobs, G. Lewis, R. H. Masland, C. H. Mitchell, J. Morrison, S. C. Sharma, I. Sigal, M. Sofroniew, L. Wang, J. Wiggs, and S. Wu, “Biomechanical aspects of axonal damage in glaucoma: A brief review,” *Experimental Eye Research*, vol. 157, pp. 13–19, 2017.
- [121] R. E. Norman, J. G. Flanagan, I. A. Sigal, S. M. Rausch, I. Tertinegg, and C. R. Ethier, “Finite element modeling of the human sclera: Influence on optic nerve head biomechanics and connections with glaucoma,” *Experimental Eye Research*, vol. 93, no. 1, pp. 4–12, 2011.
- [122] J. Crawford Downs, M. D. Roberts, and I. A. Sigal, “Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: A review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism,” *Experimental Eye Research*, vol. 93, no. 2, pp. 133–140, 2011.
- [123] A. P. Voorhees, N. J. Jan, and I. A. Sigal, “Effects of collagen microstructure and material properties on the deformation of the neural tissues of the lamina cribrosa,” *Acta Biomaterialia*, vol. 58, pp. 278–290, 2017.
- [124] R. Grytz, I. A. Sigal, J. W. Ruberti, G. Meschke, and J. Crawford Downs, “Lamina cribrosa thickening in early glaucoma predicted by a microstructure motivated growth and remodeling approach,” *Mechanics of Materials*, vol. 44, pp. 99–109, 2012.
- [125] M. E. Pease, S. J. McKinnon, H. A. Quigley, L. A. Kerrigan-Baumrind, and D. J. Zack, “Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma,” *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 41, no. 3, pp. 764–774, 2000.
- [126] J. A. Kim, T. W. Kim, R. N. Weinreb, E. J. Lee, M. J. Girard, and J. M. Mari, “Lamina Cribrosa Morphology Predicts Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Eyes with Suspected Glaucoma,” *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1–10, 2018.

-
- [127] Z. Wu, G. Xu, R. N. Weinreb, M. Yu, and C. K. Leung, “Optic Nerve Head Deformation in Glaucoma: A Prospective Analysis of Optic Nerve Head Surface and Lamina Cribrosa Surface Displacement,” *Ophthalmology*, vol. 122, no. 7, pp. 1317–1329, 2015.
- [128] S. Yazdani, A. Naderi Beni, and M. Pakravan, “Laminar and Prelaminar Tissue Characteristics of Glaucomatous Eyes Using Enhanced Depth Imaging OCT,” *Ophthalmology. Glaucoma*, vol. 4, no. 1, pp. 95–101, 2021.
- [129] E. J. Lee, T. W. Kim, H. Kim, S. H. Lee, M. J. Girard, and J. M. Mari, “Comparison between Lamina Cribrosa Depth and Curvature as a Predictor of Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Primary Open-Angle Glaucoma,” *Ophthalmology. Glaucoma*, vol. 1, no. 1, pp. 44–51, 2018.
- [130] M. D. Rosini, *Macroscopic Models for Vehicular Flows and Crowd Dynamics: Theory and Applications: Classical and Non-Classical Advanced Mathematics for Real Life Applications*. Springer International Publishing, 1 ed., 2013.