

Índice

1. Introducción	4
2. Sistemas dinámicos	8
2.1. Teoría general	8
2.2. Sistemas dinámicos continuos en el espacio euclí- diano	9
2.2.1. Existencia y unicidad de las soluciones	10
2.2.2. Soluciones de equilibrio y estabilidad de Liapounov . .	11
2.2.3. Comportamiento local de los sistemas dinámicos	14
2.2.4. El teorema de Poincarè-Bendixon	17
2.2.5. Bifurcaciones	19
2.3. Sistemas dinámicos discretos en la circunferencia	21
2.3.1. Levantamiento	21
2.3.2. Dinámica periódica	23
2.3.3. Número de rotación	24
3. Biofísica de las células nerviosas	27
3.1. Estructura de una neurona	27
3.2. Excitabilidad de la membrana celular	28
3.2.1. Potencial de reposo	28
3.2.2. El potencial de acción	37
4. El modelo de Hodgkin y Huxley para el potencial de mem- brana	45
4.1. Las propiedades eléctricas del axón	46
4.1.1. Las corrientes de Na^+ y K^+	48
4.1.2. Las conductancias de Na^+ y K^+	50
4.2. Las ecuaciones de Hodgkin y Huxley	54
4.2.1. Simulaciones numéricas de las ecuaciones de Hodgkin y Huxley	56
4.3. Dos aproximaciones del sistema de Hodgkin y Huxley	59
4.3.1. El subsistema rápido	60
4.3.2. El subsistema rápido-lento	62

5. El modelo de FitzHugh-Nagumo para el potencial de membrana	65
5.1. Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo	65
5.1.1. Los atractores globales	66
5.1.2. Los puntos de equilibrio	67
5.2. Análisis paramétrico	69
5.2.1. Existencia de un único estado de equilibrio	69
5.2.2. Caso autónomo	71
5.2.3. Estimulación de la célula con una corriente continua	73
5.2.4. La bifurcación de Andronov-Hopf	74
5.3. Oscilaciones autosostenidas	81
6. Estimulación periódica de una célula nerviosa: estudio de una analogía mecánica	85
6.1. Introducción	85
6.1.1. Forzamiento periódico y sincronización	86
6.1.2. Osciladores de integración y disparo y neuronas	87
6.2. La neurona mecánica	88
6.2.1. Secuencias de tiempos de disparos de la neurona periódicamente forzada	89
6.2.2. El problema de la sincronización	90
6.3. Estudio teórico de la neurona mecánica periódica- mente forzada	93
6.3.1. Las ecuaciones de movimiento	93
6.3.2. Restricciones y condiciones	95
6.3.3. Condiciones de descarga	98
6.4. Forzamiento armónico	105
6.4.1. Simulaciones computacionales	106
6.4.2. El sistema de software INTEGRA	107
6.4.3. Subrutina <i>restricciones y condiciones</i>	109
6.4.4. Visualización de las simulaciones computacionales	113
6.5. Análisis teórico: el mapeo de la circunferencia	118
6.5.1. Las funciones umbral	118
6.5.2. La función de disparos	121
6.6. Límite singular	123
6.7. Análisis del mapeo de la circunferencia en el límite singular	126
6.7.1. Amplitud del forzamiento externo igual a cero ($a = 0$)	127

6.7.2.	Amplitud del forzamiento externo diferente de cero ($a \neq 0$)	128
6.8.	Cálculo de las lenguas racionales para el forzamiento senoidal .	136
6.9.	Dinámica de la neurona mecánica	137
6.9.1.	El sistema puede sincronizar	137
6.9.2.	Es posible cambiar el tipo de sincronización variando los parámetros	137
6.9.3.	Monoestabilidad y biestabilidad	140
6.10.	Otros forzamientos	144
7.	Comentarios finales	148
8.	Apéndice	151
A.	Dinámica de la rotación	151
A.1.	La torca, el momento angular y el momento de inercia	152
A.2.	Un sistema de partículas	154

1. Introducción

La base del funcionamiento del cerebro está constituida por las células nerviosas o neuronas (unidades anatómicas, funcionalmente independientes). Debido a que estas células son capaces de generar señales eléctricas (potenciales de acción o disparos) que siempre tienen la misma forma y amplitud, la clave del código de la neurocomunicación es la frecuencia instantánea de las secuencias de tiempos de disparo. Como las neuronas se organizan en forma de redes, para comprender cómo funciona el cerebro, por principio de cuentas es necesario estudiar la dinámica emergente de estas redes, y para ello es indispensable entender la dinámica de cada célula.

En esta tesis se establece el contexto biofísico de la actividad neuroeléctrica y se revisan dos modelos clásicos no lineales que dan cuenta de tal actividad: el **modelo de Hodgkin y Huxley** (HH) y el **modelo de FitzHugh-Nagumo** (FHN). El modelo de HH es importante debido a que reproduce la biofísica involucrada, pero la complejidad matemática que implica, dificulta su análisis. En este sentido, el modelo de FHN es relevante porque simplifica el escenario matemático –manteniendo la esencia dinámica del fenómeno– y permite un análisis cualitativo que da cuenta de la dinámica de las señales nerviosas. En el último capítulo de la tesis, se examinan las series de tiempo o **secuencias de tiempos de disparo** que se producen cuando una célula nerviosa es estimulada periódicamente por un agente externo (el experimentador u otra neurona).

El contexto en el que se plantea este último problema es el de un **oscilador periódicamente forzado**. Este tema es difícil y su análisis ha atraído la atención de grandes científicos del presente y pasado siglo. Actualmente es considerado uno de los problemas fundamentales de la teoría de las **oscilaciones no lineales** y a pesar de los esfuerzos enfocados para la comprensión de este fenómeno, y de los importantes avances que han sido logrados, todavía hoy persisten grandes incógnitas. Por ejemplo, en el caso particular de la estimulación periódica de una neurona, incluso para el modelo de FHN, el escenario matemático que aflora es tan complicado, que los estudios no se pueden llevar más allá de las simulaciones computacionales (ver [Aihara, 1986], [Guttman, 1980], [Holden, 1975] y [Kaplan, 1996]).

En la búsqueda de un escenario que permitiera avanzar el análisis matemático, se encontró dentro de la clase de los **osciladores de integración y disparo** un sistema mecánico que exhibe una **dinámica análoga** a la de una célula nerviosa periódicamente estimulada, al mismo tiempo que es

susceptible de un análisis teórico bastante completo. Por supuesto se cuenta con modelos de actividad neuroeléctrica de otra naturaleza, por ejemplo, los modelos que involucran una ecuación diferencial de primer orden con condición de salto (o disparo):

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= f(t, v) \\ \lim_{t \rightarrow \eta^+} v(t) &= v_R, \quad \forall \eta \text{ tal que } v(\eta) = v_T,\end{aligned}$$

como el modelo de Keener-Hoppensteadt-Rinzel (en [Mendoza, 1998] y [Mendoza, 2001] se puede encontrar una amplia revisión), o los modelos que tienen que ver con la teoría de las catástrofes, como el modelo de Zeeman-Thom (en [Woodcook, 1994] se expone de manera clara tal teoría).

Organización de la tesis.

El presente trabajo está estructurado de la siguiente manera:

El capítulo 1 está conformado por la presente **Introducción**.

En el capítulo 2, **Sistemas dinámicos**, se presentan los antecedentes matemáticos necesarios para entender la discusión de los modelos relacionados con la actividad neuronal.

En el capítulo 3, **Biofísica de las células nerviosas**, se presentan los elementos biofísicos necesarios para entender la discusión de los modelos de la actividad neuroeléctrica. Se enfatiza que las células nerviosas son sistemas excitables y se explica cuáles son los mecanismos celulares que dan lugar a este fenómeno.

En el capítulo 4, **El modelo de Hodgkin y Huxley para el potencial de membrana**, se expone la construcción de tal modelo y se exhibe su complejidad matemática. Se calculan numéricamente algunas soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales (cuatro ecuaciones diferenciales no lineales) y se discute por qué las soluciones dan cuenta tanto de la actividad eléctrica, como de los mecanismos biofísicos involucrados.

En el capítulo 5, **El modelo de Fitzhugh-Nagumo para el potencial de membrana**, se presenta el sistema de ecuaciones diferenciales

(dos ecuaciones, una lineal y otra no lineal) que captura la esencia dinámica del fenómeno de excitabilidad y se realiza un estudio analítico que permite entender la geometría de las soluciones en el espacio fase. En particular, esto explica la transición (observada en experimentos con células nerviosas) del régimen excitable al oscilatorio, conocida matemáticamente como la **bifurcación de Andronov-Hopf**. Todas las predicciones teóricas que se presentan en este capítulo se verifican mediante experimentos computacionales.

Finalmente, en el capítulo 6, **Estimulación periódica de una célula nerviosa: estudio de una analogía mecánica**, se propone un análogo mecánico que tiene las siguientes virtudes:

1. Como es un sistema mecánico, su dinámica se puede apreciar (o imaginar) visualmente.
2. Es capaz de reproducir las propiedades fundamentales de la dinámica neuroeléctrica.
3. Es susceptible de ser analizado teóricamente en el escenario del forzamiento.
4. Su análisis aporta importantes resultados y conclusiones sobre las propiedades de sincronización y respuesta caótica de una neurona periódicamente estimulada. Esto sugiere la realización de experimentos que convendría realizar (complementariamente a esta tesis), para verificar las predicciones del modelo.

Además de los capítulos descritos, el trabajo incluye una sección con comentarios finales. También se integra un apéndice en el que se presentan consideraciones físicas y cálculos matemáticos que interrumpirían la discusión dentro del cuerpo principal del texto.

Agradecimientos.

Quiero aprovechar este espacio para agradecer a la Facultad de Ciencias de la UNAM en cuyas instalaciones estudié gratuitamente toda mi carrera. Deseo externar un reconocimiento muy especial a las personas que para mi han sido y seguirán siendo maestros en el más amplio sentido de la palabra: Amira Ayube[†], Ana Guzmán, Antelmo, Antonio González, Beatriz Fuentes, Faustino Sánchez, Fernando Ongay, Guillermo Sienra, José Bargas,

Luis Benet, Miguel Lara, Pedro Miramontes, Ramón Costa[†], Santiago López y Thomas Seligman. También deseo de manera muy especial que aquí figuren los nombres de mis compañeros Adriana Andraca, Agustín Rodríguez, Alvar Acevedo[†], Antonio Carrillo, Elia Cortina, Heriberto Sampson, Julieta Rojas, Luis Antonio Rincón, Margarita Cano, Miguel Ángel Mendoza, Miguel Tello y el de mi tía Esther Josefina Montoya. A todas las personas que he mencionado quiero reconocerles y agradecerles la asistencia logística que me brindaron, los consejos académicos, pero sobre todo la amistad. Sin su apoyo seguro que esto no se hubiera podido concluir.

Finalmente debo externar un reconocimiento especial a mi director de tesis el Dr. Humberto Carrillo Calvet quien dedicó parte de su tiempo a la creación de este trabajo. Por supuesto los errores de la tesis son responsabilidad exclusiva de la autora. Igualmente agradezco a mis sinodales Dr. Rafael Pérez Pascual, Dr. Juan Jaime Vega Castro, Dr. Jorge Humberto Arce Rincón y Fís. Jorge Andrade Herrera por la revisión de este trabajo y por sus atinadas observaciones.

Quiero recordar y dedicarle las páginas que siguen a mi abuela la Dra. Rosa María Puente Prieto. Antes de ser neuróloga ella quería ser física; yo estudié física y me interesaron las neuronas...

2. Sistemas dinámicos

En este capítulo se presenta una revisión compacta de los elementos matemáticos relativos a la teoría de los sistemas dinámicos, que serán necesarios a lo largo de todo el texto. Para ampliar la información acerca de la teoría general de los sistemas dinámicos, se recomienda consultar [Arrowsmith, 1992]; para ampliar la información acerca de los sistemas dinámicos continuos en el espacio euclidiano, y consultar las demostraciones de los teoremas relacionados con el tema, se recomienda consultar [Arrowsmith, 1994], [Hale, 1991], [Hirsch, 1974], [Salinas, 1992] y [Solé, 1996]; finalmente, para ampliar la información acerca de los sistemas dinámicos discretos en la circunferencia, y consultar las demostraciones de los teoremas relacionados con el tema, se recomienda consultar [Carrillo, 1994], [Díaz, 1996], [Díaz, 2002], [García, 1999] y [Guzmán, 1988].

2.1. Teoría general

La definición formal de sistema dinámico se expondrá unos párrafos adelante (ver definición 2.1). Por el momento basta decir que el estado de un sistema dinámico cambia o evoluciona con el tiempo, y que generalmente en las aplicaciones se encuentran dos clases: cuando el tiempo varía discretamente ($t \in \mathbb{Z}$) y cuando el tiempo varía continuamente ($t \in \mathbb{R}$).

El espacio S en donde las variables de estado evolucionan, es conocido como **espacio fase** o **espacio de estados**. Se puede tratar de un espacio euclidiano o un subconjunto de éste, pero también puede ser un espacio no euclidiano como el toro, el cilindro, el círculo o alguna hipersuperficie diferencial.

Antes de exponer la definición formal de sistema dinámico, es necesario introducir la siguiente notación:

Notación 2.1 Sea $\phi(t, x) = \phi_t(x)$, el mapeo $\phi_t : S \rightarrow S$

Definición 2.1 Un **sistema dinámico** es un mapeo de clase C^1 , $G \times S \xrightarrow{\phi} S$ donde S es una variedad diferencial que satisface:

1. $\phi_0 : S \rightarrow S$ es la identidad
2. $\phi_s \circ \phi_t(x) = \phi_{s+t}(x)$ para toda $t, s \in G$.

Si $G = \mathbb{R}$ se tiene un **sistema dinámico continuo** y si $G = \mathbb{Z}$ se tiene un **sistema dinámico discreto**. En este trabajo únicamente se tratará con sistemas dinámicos continuos en el espacio euclidiano (capítulos 4, 5 y 6) y con sistemas dinámicos discretos en la circunferencia (capítulo 6).

Si durante la evolución del sistema dinámico, el vector $\mu \in \mathbb{R}^p$ con $p \in \mathbb{N}$ representa una colección de p **parámetros** del sistema, y el vector $x \in \mathbb{R}^n$, conocido como el vector de las **variables de estado**, representa el estado del sistema durante cada tiempo:

1. Cuando el tiempo es discreto, el sistema dinámico queda descrito por la iteración de una función f :

$$x_{t+1} = f(x_t; \mu). \quad (1)$$

2. Cuando el tiempo es continuo, el sistema dinámico queda descrito por alguna ecuación diferencial de la forma:

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = f(x; \mu). \quad (2)$$

2.2. Sistemas dinámicos continuos en el espacio euclidiano

En los capítulos 4 y 5 de este trabajo se estudian modelos descritos por ecuaciones diferenciales del tipo de la ecuación (2). Ellas se llaman **ecuaciones diferenciales autónomas** y quedan caracterizadas porque en las relaciones que verifican las derivadas temporales de las variables del sistema no aparece explícitamente la variable temporal t . En el capítulo 6 de este trabajo se estudia un modelo descrito por una ecuación diferencial que depende explícitamente del tiempo. Ésta pertenece a la clase de las **ecuaciones diferenciales no autónomas**.

En lo que resta de este capítulo sólo se revisará la teoría relacionada con las ecuaciones diferenciales autónomas debido a que cualquier ecuación diferencial no autónoma, puede ser tratada como una ecuación diferencial autónoma únicamente considerando que t es otra variable de estado (se incrementa en una dimensión el espacio de estados). Además, a pesar de que en el trabajo se estudia un modelo que queda descrito por una ecuación diferencial no autónoma, ésta no se analiza debido a que se obtiene y estudia

un sistema dinámico discreto de la circunferencia en la circunferencia, que también describe la evolución del sistema de interés.

Sólo en casos muy especiales es posible encontrar las soluciones de las ecuaciones diferenciales que rigen la evolución de los sistemas dinámicos, en términos de integrales de funciones elementales. Para acceder a la información que arroja la ecuación diferencial, es posible aproximar numéricamente las soluciones. Sin embargo –por cuestiones prácticas– sólo es posible encontrar un número finito de soluciones, y además sólo es posible conocer su evolución durante un tiempo finito. Son estas limitaciones, las que impiden contestar preguntas fundamentales con respecto al comportamiento del sistema dinámico, como:

1. ¿Todas las soluciones permanecen en alguna región acotada del espacio de estados? ¿Hay soluciones que se escapan a infinito?
2. ¿La distancia entre dos soluciones decrece indefinidamente? ¿Permanece acotada? ¿Aumenta indefinidamente?
3. ¿Cuál es el comportamiento asintótico de las soluciones?
4. ¿El comportamiento de las soluciones se modifica drásticamente, si se modifica un poco el valor de sus parámetros?

Gracias a la **teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales**, se pueden contestar estas cuestiones sin la necesidad de conocer explícitamente la fórmula de cada una de las soluciones de las ecuaciones diferenciales que rigen el comportamiento del sistema dinámico.

2.2.1. Existencia y unicidad de las soluciones

Antes de investigar acerca del comportamiento cualitativo de los sistemas dinámicos, se debe verificar si en todo punto del espacio fase las soluciones existen, y si por cada punto del espacio fase sólo cruza una solución.

Para encontrar la evolución temporal de las variables dependientes de un sistema dinámico descrito por una ecuación diferencial, a partir de una configuración inicial del sistema o **condición inicial** $x(t_0) = x_0$, es necesario resolver la ecuación diferencial $\dot{x}(t) = f(x; \mu)$ que rige la dinámica del sistema, y encontrar la solución que satisfaga las condiciones iniciales que se hayan impuesto. Se tiene que encontrar una función $x(t)$ con t en algún intervalo abierto $I \subseteq \mathbb{R}$, tal que al derivarla con respecto a t , sea igual a $f(x; \mu)$,

y tal que $x(t_0) = x_0$. Geométricamente, la curva $x(t)$ es la curva tangente al campo vectorial generado por $f(x; \mu)$: en cada punto hay un vector –dado por $f(x; \mu)$ – que indica el sentido y la rapidez con la que se va a mover la solución que por ahí pase.

Dada una condición inicial –que se corresponde con un punto del espacio fase– el que existan o no soluciones, así como el número de éstas, depende de las propiedades de $f(x; \mu)$. El siguiente teorema (de existencia) establece las condiciones sobre $f(x; \mu)$ que aseguran que al menos una solución cruce por el punto x_0 del espacio fase:

Teorema 2.1 *Si $f(x; \mu)$ es continua en un dominio abierto D , para cualquier par (t_0, x_0) , tal que $x(t_0) = x_0$, existe al menos una solución $x(t)$ de $\dot{x}(t) = f(x; \mu)$.*

El teorema anterior no excluye la posibilidad de que por un punto x_0 del espacio de estados, cruce más de una solución. Las condiciones suficientes (mas no necesarias) para que dado un punto (t_0, x_0) , cruce una única solución las establece el siguiente teorema (de unicidad):

Teorema 2.2 *Si $f(x; \mu)$ y $\frac{\partial f(x; \mu)}{\partial x}$ son continuas en un dominio abierto, para cualquier par (t_0, x_0) , tal que $x(t_0) = x_0$, existe una única solución $x(t)$ de $\dot{x}(t) = f(x; \mu)$.*

2.2.2. Soluciones de equilibrio y estabilidad de Liapounov

Dentro del conjunto de las soluciones de las ecuaciones diferenciales, se puede distinguir aquellas cuyos valores se mantienen constantes para todo tiempo: las **soluciones de equilibrio, puntos fijos o puntos estáticos**. Al conocer el comportamiento (naturaleza) de una solución de equilibrio de un sistema dinámico, se puede deducir el comportamiento de ese sistema dinámico en una vecindad de la solución de equilibrio. En el caso en el que las ecuaciones diferenciales son ecuaciones lineales, el comportamiento global del sistema queda determinado por el comportamiento de la solución de equilibrio (ver sección 2.2.3).

Las soluciones de equilibrio se encuentran resolviendo el sistema de ecuaciones que se obtiene de anular todas las derivadas respecto al tiempo de las variables de estado involucradas. Geométricamente se trata de los puntos en el espacio fase en donde se cruzan las curvas –llamadas curvas **ceroclinas**– en las que cada variable de estado no cambia en el tiempo.

Estabilidad de Liapounov. La naturaleza de una solución de equilibrio tiene que ver con la respuesta que exhiba el sistema dinámico cuando se perturba su estado estático. Se pregunta cómo evolucionan las soluciones que en el tiempo t_0 se encuentran en alguna vecindad de la solución de equilibrio. Detrás de esta pregunta está el concepto de **estabilidad**. La literatura da cuenta de una enorme cantidad de definiciones para la estabilidad, pero en el presente trabajo sólo se expondrá la que el ingeniero ruso Alexandre Mikailovitch Liapounov (1857-1918) utilizó en el desarrollo de su teoría general de estabilidad.

Se considera la solución de equilibrio $x(t; t_0, a) = a$ que en t_0 comienza en a (y ahí permanece) y las soluciones, de la misma ecuación diferencial, $x(t; t_0, x_0)$ que en el tiempo t_0 comienzan cerca de a . La estabilidad de la solución de equilibrio está determinada por la evolución de la distancia $|x(t; t_0, x_0) - a|$, entre la solución de equilibrio y las soluciones que la rodean:

Definición 2.2 *La solución a de equilibrio es **estable en el sentido de Liapounov**, si $\forall \varepsilon > 0$ arbitrariamente pequeño, existe una $\delta(\varepsilon) > 0$ tal que:*

$$|x_0 - a| < \delta(\varepsilon) \Rightarrow |x(t; t_0, x_0) - a| < \varepsilon \quad \forall t \geq t_0.$$

*Cuando la solución de equilibrio no es estable en el sentido de Liapounov, se dice que es **inestable en el sentido de Liapounov**.*

La definición anterior sugiere que cuando la solución de equilibrio es estable, las soluciones que la rodean permanecen dentro de un tubo de radio ε (ver figura 1).

Puede suceder que una solución de equilibrio que sea estable, además atraiga a las soluciones que la rodean: que conforme transcurra el tiempo, las soluciones que rodean a la solución de equilibrio queden contenidas en un tubo cuyo radio tienda a cero. Se define formalmente a este comportamiento:

Definición 2.3 *La solución a de equilibrio es **asintóticamente estable en el sentido de Liapounov**, si existe $h(t_0) > 0$ tal que:*

$$|x_0 - a| < h(t_0) \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} |x(t; t_0, x_0) - a| = 0.$$

De primera impresión parece que la atracción implica estabilidad. El siguiente ejemplo ilustra la falsedad de la suposición:

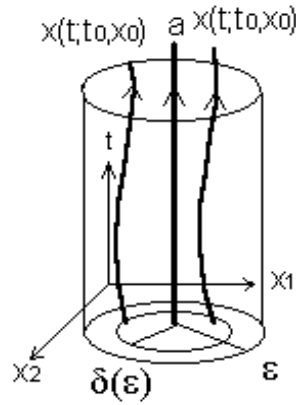


Figura 1: Estabilidad de la solución de equilibrio en el sentido de Liapounov.

Ejemplo 2.1 *Se considera el sistema de ecuaciones diferenciales*

$$\begin{aligned}\dot{r} &= r(1-r) \\ \dot{\theta} &= \sin^2\left(\frac{\theta}{2}\right),\end{aligned}$$

cuyo espacio fase se muestra en la figura 2.

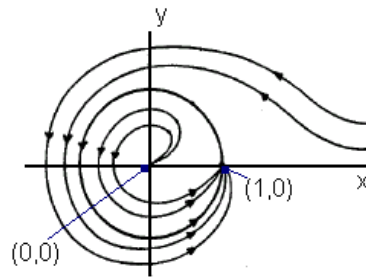


Figura 2: Punto de equilibrio atractor e inestable.

En el sistema se encuentran dos puntos críticos: el $(0,0)$ y el $(1,0)$. El punto fijo $(1,0)$ es un atractor: excepto para la solución de equilibrio que

comienza en el $(0,0)$, es el límite al que tienden todas las soluciones. El punto fijo $(1,0)$ también es inestable: hay soluciones que se alejan de él, aunque sea sólo temporalmente.

La estabilidad en el sentido de Liapounov significa estabilidad respecto a las perturbaciones de las condiciones iniciales: si el equilibrio es inestable, una pequeña perturbación puede hacer que el sistema evolucione a estados muy remotos y se pierda el equilibrio; si se trata de un equilibrio estable, las soluciones vecinas nunca se alejarán de él; si el equilibrio es asintóticamente estable, después de cualquier pequeña perturbación, la solución tiende a restablecer automáticamente el equilibrio. En la figura 3 se ilustran los tres tipos.

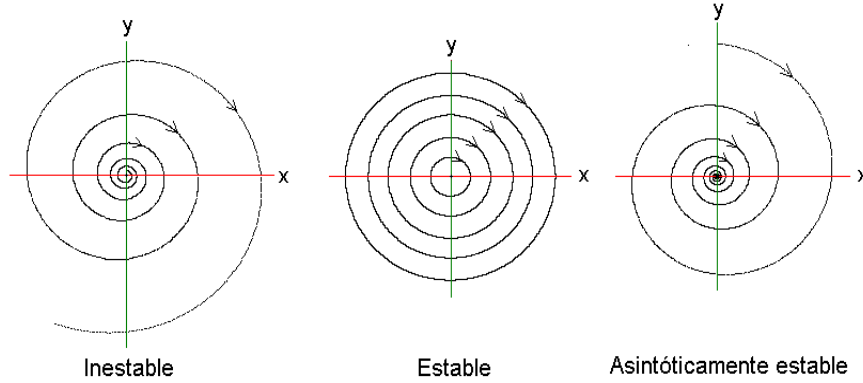


Figura 3: Tres clases de puntos fijos (situados en el origen del sistema de coordenadas): inestable, estable y asintóticamente estable.

2.2.3. Comportamiento local de los sistemas dinámicos

Sistemas dinámicos lineales. El sistema de ecuaciones diferenciales $\dot{x} = f(x; \mu)$ es **lineal**, si para las funciones $f(x; \mu)$, en la definición de la variable x_j , sólo aparecen términos de la forma $a_{ij}x_i$: una variable depende de las demás a través de términos multiplicativos constantes y no a través de productos de dos o más variables o funciones de éstas. Los sistemas de ecuaciones diferenciales lineales siempre se pueden expresar de la siguiente manera:

$$\dot{x} = Ax, \quad (3)$$

con x un vector de n entradas y A una matriz de $n \times n$.

En los sistemas dinámicos lineales siempre se cumple el principio de superposición y, si se cumple el principio de superposición, el sistema es lineal: si x_1 y x_2 son cualesquiera dos soluciones del sistema, también lo será $ax_1 + bx_2$ con a y b constantes arbitrarias. En esta clase de sistemas, el resultado de una acción es siempre proporcional a su causa. Al factor constante que media entre la causa y el efecto se le llama factor de proporcionalidad. Cualquier fenómeno en el que no se satisfaga la premisa anterior es un fenómeno no lineal: es posible que causas pequeñas produzcan efectos enormes, y que causas enormes produzcan efectos despreciables o incluso que no engendren nada (ver [Miramontes, 1997]).

Como se mencionó en la sección anterior, el comportamiento global de las soluciones de los sistemas dinámicos lineales está determinado por la naturaleza de sus puntos fijos. De aquí, la importancia de analizar los equilibrios en los sistemas lineales: la dinámica de todo el espacio de estados se deduce a partir de la solución de equilibrio. Como los equilibrios, en el sentido de Liapounov, pueden ser asintóticamente estables, estables o inestables, las soluciones de los sistemas dinámicos lineales pueden tender asintóticamente a la solución de equilibrio, pueden tener un comportamiento periódico, o pueden diverger a infinito (ver figura 3).

A partir de la matriz A del sistema dinámico $\dot{x} = Ax$, es posible conocer la naturaleza de las soluciones de equilibrio:

Observación 2.1 *Para el sistema de ecuaciones diferenciales lineal $\dot{x} = Ax$, si $\det A \neq 0$, existe un único equilibrio en $x = 0$.*

Teorema 2.3 *Sea $\dot{x} = Ax$ un sistema lineal de ecuaciones diferenciales tal que $\det A \neq 0$. Su (único) punto fijo (en el origen) es:*

1. *Inestable si y sólo si existe algún valor propio de A con parte real mayor a cero.*
2. *Estable si y sólo si la parte real de todos los valores propios de A es menor o igual a cero.*
3. *Asintóticamente estable si y sólo si la parte real de todos los valores propios de A es estrictamente menor que cero.*

Linealización. A diferencia de las ecuaciones diferenciales lineales, si se tiene una ecuación diferencial no lineal, el punto fijo sólo determina el comportamiento local (alrededor de él) del sistema dinámico. Si se cumplen ciertas hipótesis, la dinámica local alrededor de un estado de equilibrio puede aproximarse bastante bien utilizando sólo la parte lineal del campo vectorial. La idea de este procedimiento y el teorema que establece la relación entre el sistema no lineal y su linealización, así como las condiciones de su validez, a continuación se exponen.

A modo de ejemplo, se pensará en un sistema no lineal de dos ecuaciones diferenciales (la generalización a n dimensiones es inmediata), dado por funciones continuamente diferenciales en una vecindad de un punto (ξ, η) :

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2).\end{aligned}$$

Utilizando el desarrollo de Taylor para $f_i(x_1, x_2)$ con $i = 1, 2$ alrededor de (ξ, η) , se tiene:

$$f_i(x_1, x_2) = f_i(\xi, \eta) + (x_1 - \xi) \frac{\partial f_i}{\partial x_1}(\xi, \eta) + (x_2 - \eta) \frac{\partial f_i}{\partial x_2}(\xi, \eta) + R_i(x_1, x_2),$$

donde $R_i(x_1, x_2)$ satisface $\lim_{r \rightarrow 0} \left[\frac{R_i(x_1, x_2)}{r} \right] = 0$ con $r = [(x_1 - \xi)^2 + (x_2 - \eta)^2]^{\frac{1}{2}}$.

Si (ξ, η) es un punto fijo del sistema de ecuaciones diferenciales, $f_i(\xi, \eta) = 0$. Entonces:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= (x_1 - \xi) \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\xi, \eta) + (x_2 - \eta) \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\xi, \eta) + R_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= (x_1 - \xi) \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\xi, \eta) + (x_2 - \eta) \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\xi, \eta) + R_2(x_1, x_2).\end{aligned}$$

La parte lineal del sistema anterior, utilizando las nuevas coordenadas $y_1 = x_1 - \xi$ y $y_2 = x_2 - \eta$, se puede escribir como:

$$\begin{pmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial X_1}{\partial x_1} & \frac{\partial X_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial X_2}{\partial x_1} & \frac{\partial X_2}{\partial x_2} \end{pmatrix}_{(x_1, x_2) = (\xi, \eta)} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix}.$$

A la matriz de 2×2 se le conoce como la **matriz de linealización** en el punto (ξ, η) .

El siguiente teorema establece la relación entre un sistema no lineal (en el plano) y su linealización:

Teorema 2.4 *Sea el sistema no lineal $\dot{x} = f(x; \mu)$, con $x = (x_1, x_2)$, tal que su matriz de linealización evaluada en el estado de equilibrio (ξ, η) sea no singular ($\det A = \det Df(\xi, \eta) \neq 0$). Si ningún valor propio de A es imaginario, en una vecindad de (ξ, η) , la dinámica del sistema original y la de su linealización son cualitativamente equivalentes.*

Con este teorema y el teorema 2.3, se puede dilucidar la dinámica de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales en una vecindad alrededor de los equilibrios.

2.2.4. El teorema de Poincarè-Bendixon

Es posible conocer el comportamiento local (alrededor del equilibrio) de un sistema dinámico no lineal, siempre y cuando se cumplan las hipótesis de los teoremas 2.3 y 2.4. Sin embargo, la información que se obtiene no es suficiente para conocer la dinámica del sistema a nivel global: se pueden tener dos sistemas que alrededor de sus puntos fijos tengan el mismo comportamiento, y que sin embargo difieran globalmente. Si la dimensión del sistema dinámico es dos, para investigar su comportamiento a nivel global, además de investigar acerca de la estabilidad de sus puntos fijos, es necesario estudiar:

1. Los **ciclos límite**. Son trayectorias cerradas a las que convergen las soluciones cuando el tiempo evoluciona positivamente (atractor) o cuando el tiempo evoluciona negativamente (repulsor).
2. Las **órbitas homoclínicas**. Son órbitas que unen un punto fijo consigo mismo.
3. Las **órbitas heteroclínicas**. Son órbitas que unen dos puntos fijos diferentes.

Existe un teorema, válido únicamente en dimensión 2, que permite demostrar la existencia de un ciclo límite. Se trata del **teorema de Poincarè-Bendixon**, enunciado a principios del siglo XX por los autores que llevan su nombre. Antes de enunciarlo es necesario hacer las siguientes precisiones.

Sea S un subconjunto abierto de \mathbb{R}^2 , y sea $\phi_t(x) : S \rightarrow S$ una solución de la ecuación diferencial $\dot{x} = f(x; \mu)$.

Definición 2.4 Un punto $p \in S$ es un punto ω -**límite** de la trayectoria $\phi_t(x)$, si existe una secuencia $t_n \rightarrow \infty$ tal que $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(x) = p$. Si existe una secuencia $t_n \rightarrow -\infty$ tal que $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(x) = q$ y el punto $q \in S$, entonces q se denomina punto α -**límite** de la trayectoria $\phi_t(x)$.

Definición 2.5 El conjunto de todos los puntos ω -límite de $\dot{x} = f(x; \mu)$, se llama **conjunto ω -límite** y se denomina $L_\omega(x)$. Similarmente, el conjunto de todos los puntos α -límite, se llama **conjunto α -límite** y se denomina $L_\alpha(x)$. El conjunto unión $L_\alpha(x) \cup L_\omega(x)$ se llama **conjunto límite**.

El teorema de Poincarè-Bendixon establece que:

Teorema 2.5 (Teorema de Poincarè-Bendixon) Si las trayectorias de $\dot{x} = f(x; \mu)$ están contenidas en un subconjunto compacto de S , cualquier conjunto límite de la ecuación diferencial en cuestión que no contenga un punto fijo, es una órbita periódica.

Las implicaciones del teorema de Poincarè-Bendixon pueden ser del siguiente estilo: si se tiene un sistema en el que las trayectorias no pueden escapar a infinito –sus soluciones están acotadas– y si se tiene un único punto de equilibrio que es inestable, se asegura la existencia de un ciclo límite atractor (la dinámica del sistema tiende asintóticamente a un comportamiento periódico).

En dimensión distinta a dos existe otra clase de atractores, llamados **atractores extraños**, los cuales, *grosso modo*, quedan caracterizados por tener dimensión fractal, por ser no periódicos y por ser altamente sensibles a los cambios en las condiciones iniciales (dos puntos en el espacio fase que estén arbitrariamente cercanos, al evolucionar se separan exponencialmente). Un atractor extraño bastante conocido es el atractor de Lorenz (ver figura 4). Queda definido por el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -\sigma(x - y) \\ \dot{y} &= rx - y - xz \\ \dot{z} &= bz + xy.\end{aligned}$$

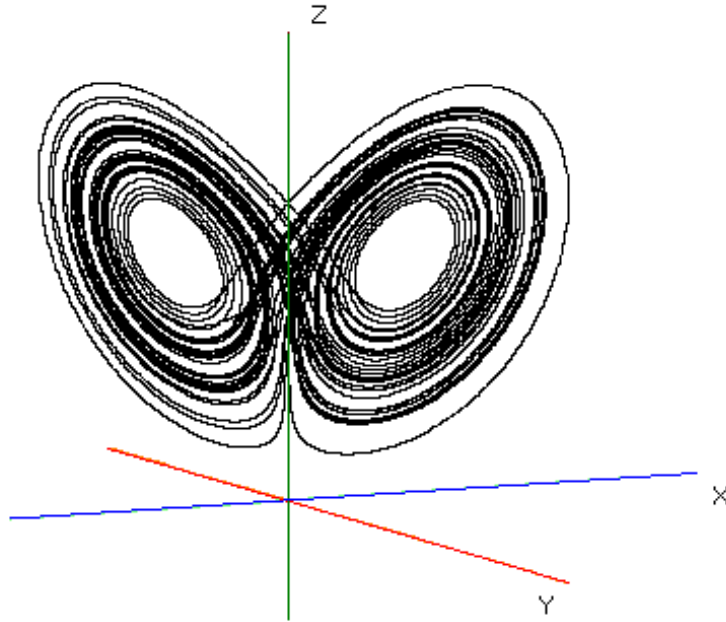


Figura 4: El atractor de Lorenz ($r = 28$, $\sigma = 10$ y $b = \frac{8}{3}$).

2.2.5. Bifurcaciones

En general las ecuaciones diferenciales involucran parámetros (ver ecuación (2)). Puede suceder que al modificar su valor, el comportamiento de las soluciones del sistema se transforme drásticamente, en el sentido de que varíe el número de puntos fijos o la naturaleza éstos, así como el número o la naturaleza de atractores periódicos. Cuando esto sucede, se dice que ocurre una **bifurcación** en el sistema. El valor de μ en donde en donde la dinámica del sistema cambia drásticamente, es llamado **valor o punto de bifurcación** del sistema.

Bifurcación de Andronov-Hopf. Por su interés para este trabajo se describe la bifurcación de Andronov-Hopf. En la figura 5 se ilustra la mencionada bifurcación: para $\mu < 0$ el sistema dinámico tiene un punto fijo que es asintóticamente estable y para $\mu > 0$ el sistema dinámico exhibe un punto fijo inestable junto con un ciclo límite atractor; el cambio cualitativo ocurre

en el punto de bifurcación $\mu = 0$.

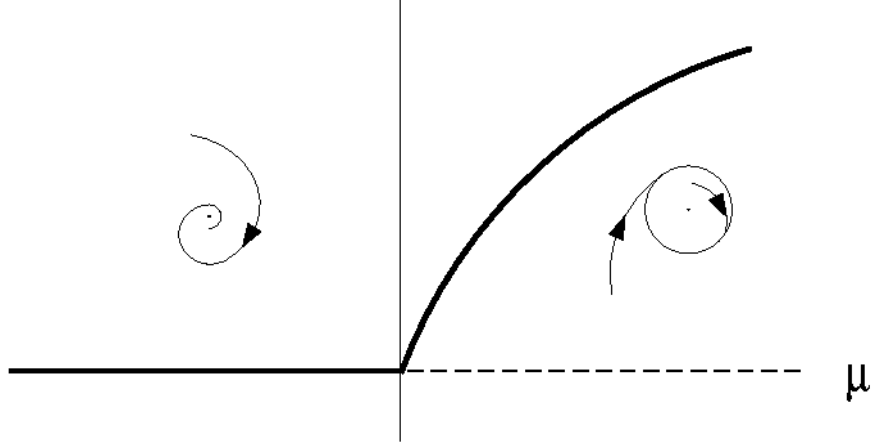


Figura 5: La bifurcación de Andronov-Hopf.

El siguiente teorema (válido en cualquier dimensión) establece las condiciones que debe cumplir un sistema de ecuaciones diferenciales para que suceda una bifurcación de Andronov-Hopf:

Teorema 2.6 (*Bifurcación de Andronov-Hopf*) Sea $\dot{x}(t) = f_\mu(x)$ con $x \in \mathbb{R}^n$ y $\mu \in \mathbb{R}$ el parámetro de interés. Si el sistema de ecuaciones diferenciales tiene un punto fijo que satisface que:

1. La matriz de linealización en ese punto fijo tiene un único par (simple) de valores propios imaginarios (puros).
2. La parte real de los valores propios λ y λ^* (el complejo conjugado) depende de μ de manera que: $\left. \frac{d}{d\mu} \operatorname{Re}(\lambda(\mu)) \right|_{\mu=\mu_0} \neq 0$.

Entonces existe una única variedad de dimensión tres en $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$ (llamada variedad centro) que pasa por (x_0, μ_0) , y un sistema de coordenadas tal que el desarrollo en serie de Taylor de grado 3 de dicha variedad es:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= (d\mu + a(x^2 + y^2))x - (\omega + c\mu + b(x^2 + y^2))y \\ \frac{dy}{dt} &= (\omega + c\mu + b(x^2 + y^2))x + (d\mu + a(x^2 + y^2))y. \end{aligned}$$

Si $a \neq 0$, existe una superficie de soluciones periódicas sobre la variedad que concuerda hasta segundo orden con el paraboloides $\mu = -\frac{a}{d}(x^2 + y^2)$. Cuando $a < 0$ las soluciones periódicas son ciclos límite asintóticamente estables y cuando $a > 0$ son repulsoras.

2.3. Sistemas dinámicos discretos en la circunferencia

Un problema de interés para la ciencia y la ingeniería es el comportamiento de los osciladores periódicos cuando son forzados, perturbados o estimulados. Por su interés para la ciencia y sus aplicaciones para la ingeniería, es relevante averiguar bajo qué condiciones la respuesta es rítmica (sincronizada) o arrítmica.

Las iteraciones de las funciones de la circunferencia en la circunferencia, surgen de manera natural como modeladores de la dinámica cuando la perturbación es periódica. Si el oscilador forzado tiene algunos eventos identificables, cada uno de estos eventos puede ser asociado a alguna fase del forzamiento. Cuando el disparo x_{n+1} sólo depende del disparo anterior x_n , la dinámica de las fases de disparo queda encriptada por una ecuación de la forma:

$$x_{n+1} = f(x_n),$$

donde f es una función de la circunferencia en la circunferencia.

En lo que resta de este capítulo, se expondrá brevemente la teoría básica que involucra esta clase de sistemas dinámicos.

2.3.1. Levantamiento

Para el estudio de las **funciones de la circunferencia** $f : S \rightarrow S$ conviene hacer las siguientes definiciones:

Definición 2.6 *Un endomorfismo de la circunferencia es una función continua de la circunferencia en la circunferencia y un homeomorfismo de la circunferencia es un endomorfismo de la circunferencia cuya inversa también es un endomorfismo.*

También conviene auxiliarse de funciones reales de variable real, llamadas **representaciones** o **levantamientos**, que dan cuenta de las propiedades

que tiene f . Las siguientes definiciones y proposiciones establecen las condiciones que debe cumplir una función F para que sea el levantamiento de la función de la circunferencia f :

Definición 2.7 *La función $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ es un **levantamiento de grado k** de la función de la circunferencia $f : S \rightarrow S$ si:*

1. *Para cada $t \in \mathbb{R}$ y $k \in \mathbb{Z}$, $F(t + 1) = F(t) + k$*
2. *$\forall s, t \in \mathbb{R}$, $\pi \circ F(t) = f \circ \pi(t)$, donde $\pi : \mathbb{R} \rightarrow S$ es la **proyección canónica** ($\pi(x) = e^{2\pi i x}$).*

Este último punto equivale a que el siguiente diagrama conmute:

$$\begin{array}{ccccc} S & & f & & S \\ & & \rightarrow & & \\ \pi \uparrow & & & & \uparrow \pi \\ \mathbb{R} & & \rightarrow & & \mathbb{R} \\ & & F & & \end{array}$$

Proposición 2.1 *Toda función $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $F(t + 1) = F(t) + k$ con $k \in \mathbb{Z}$ es el levantamiento de grado k de una función de la circunferencia $f : S \rightarrow S$. Además todo endomorfismo de la circunferencia tiene por lo menos un levantamiento de grado k , $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ que es continuo.*

En la figura 6 se grafica una función de la circunferencia (en el toro plano) y su representación periódica de grado uno (en el plano real). Se hace notar cómo en el levantamiento, el patrón de la gráfica de la circunferencia va repitiéndose: en este caso, el avance de una unidad en el dominio, se corresponde con el avance de una unidad en la imagen. Para los levantamientos de grado k , el avance de una unidad en el dominio, se corresponde con el avance de k unidades en la imagen.

La relación entre los levantamientos y las funciones de la circunferencia queda establecida en la siguiente proposición:

Proposición 2.2 *Todo levantamiento determina una única función de la circunferencia en la circunferencia, y todos los levantamientos continuos de un mismo endomorfismo difieren entre sí por una constante entera.*

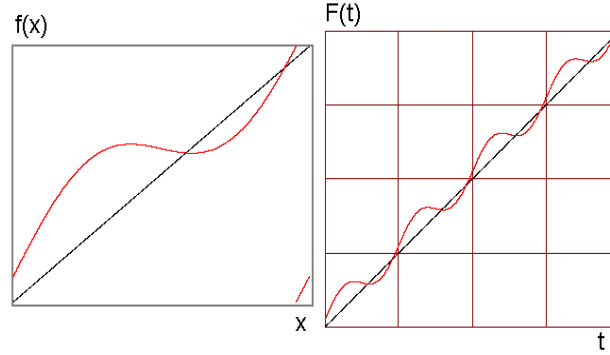


Figura 6: Gráfica de la función de la circunferencia $f(x) = x + 0,1 + 0,2 \sin(x) \bmod 1$ (izquierda) y gráfica de un levantamiento $F(t)$ de la función $f(x)$ (derecha).

2.3.2. Dinámica periódica

Uno de los temas centrales de este trabajo está relacionado con los comportamientos periódicos. En el contexto de las funciones de la circunferencia, para caracterizar correctamente este tipo de dinámica, son necesarias las siguientes definiciones:

Definición 2.8 Sea $x \in \mathbb{R}$ y sea $f : S \rightarrow S$ invertible:

1. Al conjunto $O_x^+ = \{f^n(x)\}_{n \geq 0}$ se le llama la **semiórbita positiva** de x .
2. Al conjunto $O_x^- = \{f^n(x)\}_{n < 0}$ se le llama la **semiórbita negativa** de x .
3. A la unión de las semiórbitas positiva y negativa se le llama **órbita** O_x de x :

$$O_x = O_x^+ \cup O_x^- = \{f^n(x)\}_{n \in \mathbb{Z}}.$$

Definición 2.9 Sea $x \in \mathbb{R}$.

1. Al punto x que cumple que $f(x) = x$, se le llama **punto fijo** de f .
2. Al punto x que cumple $f^n(x) = x$, se le llama **punto periódico** de f .

3. Al mínimo entero n que satisface la premisa anterior, se le llama **periodo** del punto periódico.
4. A la órbita de un punto periódico de periodo n ,

$$\{x, f(x), f^2(x), \dots, f^{n-1}(x)\},$$

se le llama **órbita periódica de periodo n** .

Si y sólo si el número de elementos de una órbita O_x es finito e igual a n , se tiene una dinámica periódica (después de n iteraciones, la dinámica se repite).

2.3.3. Número de rotación

Las órbitas generadas por las iteraciones de una función de la circunferencia en la circunferencia pueden tener tres distintos comportamientos: pueden ser constantes (un punto fijo), pueden repetirse periódicamente (órbita periódica) o pueden nunca repetirse (órbita infinita). Para tener una idea global de la dinámica de un sistema, es de utilidad poder etiquetar a cualquier órbita mediante un número que revele su comportamiento.

Definición 2.10 Sea f un homeomorfismo de la circunferencia y sea F un levantamiento de f . Al límite

$$\rho = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{F^n(t)}{n},$$

se le llama **número de rotación de F** .

Este número real, llamado número de rotación de F , es la principal herramienta teórica para determinar si una órbita es periódica o aperiódica. El siguiente teorema establece las condiciones para ello:

Teorema 2.7 Si f es un homeomorfismo y F es un levantamiento de f , entonces:

1. ρ es independiente tanto del punto t .
2. ρ es racional si y sólo si f tiene puntos periódicos.

En el siguiente ejemplo se analiza la dinámica que producen dos funciones de la circunferencia, con las herramientas hasta aquí expuestas:

Ejemplo 2.2 Sean

$$f(x) = x + \frac{1}{2} \pmod{1} \text{ y}$$

$$g(x) = x + \frac{3}{2} \pmod{1},$$

dos funciones de la circunferencia.

Si en ambos casos se elige que la condición inicial sea igual a cero, las dos órbitas (de periodo dos) que se generan al iterar $f(x)$ y $g(x)$, son iguales:

$$\left\{0, \frac{1}{2}\right\}.$$

Sin embargo, al iterar las representaciones $F(t) = t + \frac{1}{2}$ de $f(x)$, y $G(t) = t + \frac{3}{2}$ de $g(x)$, no se genera la misma secuencia. Respectivamente son:

$$\left\{0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, 2, \dots\right\}$$

$$\left\{0, \frac{3}{2}, 3, \frac{9}{2}, 6, \dots\right\}.$$

La diferencia entre ambas secuencias es que por cada iteración, la primera avanza $\frac{1}{2}$ y la segunda $\frac{3}{2}$. Lo anterior queda descrito por la ecuación:

$$t_{n+q} = t_n + p \quad \forall n \geq 0.$$

En ambas q es igual a 2; para $F(t)$, $p = 1$ y para $G(t)$, $p = 3$.

Si se piensa en una circunferencia de perímetro 1, por cada dos iteraciones de $f(x)$ (el periodo q de la órbita que se genera) se envuelve una vez a la circunferencia ($p = 1$) y por cada dos iteraciones de $g(x)$ (el periodo q de la órbita que se genera), se envuelve tres veces a la circunferencia ($p = 3$). Esto se refleja en el número de rotación:

$$\rho(f) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{F^n(t)}{n} = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{t + \frac{1}{2}n}{n} = \frac{1}{2}.$$

$$\rho(g) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{G^n(t)}{n} = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{t + \frac{3}{2}n}{n} = \frac{3}{2}.$$

En la siguiente definición se generaliza la idea del ejemplo anterior:

Definición 2.11 Sea $n \in \mathbb{Z}$. Una secuencia $\{x_n\}$ de la función de la circunferencia $f(x)$ está (q, p) **sincronizada** con respecto a un forzamiento de duración $T = 1$, si la órbita generada por el levantamiento $F(t)$ de $f(x)$ está dada por la ecuación:

$$t_{n+q} = t_n + p,$$

donde q y p son enteros positivos. El valor de q es el **periodo** de la secuencia y el valor de p es la **envolvencia** de la secuencia.

El siguiente teorema relaciona el periodo y la envolvencia de una órbita, con el número de rotación de la órbita:

Teorema 2.8 Sea $\{x_n\}$ una órbita del homeomorfismo $f(x)$:

1. Si $\{x_n\}$ está (q, p) sincronizada, el número de rotación de la órbita es $\rho = \frac{p}{q}$.
2. Si el número de rotación de la órbita es $\rho = \frac{p}{q}$, $\{x_n\}$ está (q, p) sincronizada.

3. Biofísica de las células nerviosas

3.1. Estructura de una neurona

Las células nerviosas varían en su forma y tamaño, pero típicamente están constituidas por tres partes principales: el cuerpo celular o **soma**, las **dendritas** y el **axón** (ver figura 7). El soma contiene al núcleo de la célula y por lo tanto es poseedor del material genético de la neurona. Es ahí en donde ocurren los mecanismos bioquímicos sintetizadores de enzimas y demás proteínas, necesarios para mantenerla viva. Las dendritas y el axón son filamentos con múltiples ramificaciones que le permiten a la célula nerviosa recibir o transmitir señales a otras neuronas.

Tradicionalmente, en el soma se lleva a cabo un proceso de integración de las señales provenientes de las dendritas, que termina con el envío de una respuesta concordante hacia otras células receptoras, a través de una larga fibra que es el axón. La interacción entre las células se produce a través de conexiones llamadas **sinapsis**. Estas se clasifican en dos tipos: las sinapsis químicas y las eléctricas. En las sinapsis químicas existe un espacio (inter-sináptico) que separa a las membranas de ambas células, y por lo tanto, para posibilitar el restablecimiento de la señal eléctrica, es necesaria la presencia de agentes químicos (neurotransmisores) que se difunden a través del espacio intersináptico. En las sinapsis eléctricas existe una conexión directa, que permite el paso de corrientes eléctricas de una célula a otra sin la mediación de neurotransmisores.

En los circuitos cerebrales, una sola neurona puede recibir entre 10,000 y 20,000 sinapsis de cientos de neuronas y mandar proyecciones a cientos y a veces miles de neuronas blanco. La funcionalidad del cerebro emerge de la suma de todas las interacciones que tienen lugar entre las células constituyentes. El sustrato de esta funcionalidad tiene una complejidad extraordinaria: un cerebro humano tiene varios cientos de miles de millones de neuronas que individualmente pueden llegar a tener conexiones con varias centenas de otras células nerviosas.

Para ampliar la información expuesta en esta sección, se recomienda consultar: [Hammond, 1996], [Shepherd, 1994], [Shepherd, 2003] y [Squire, 1999].

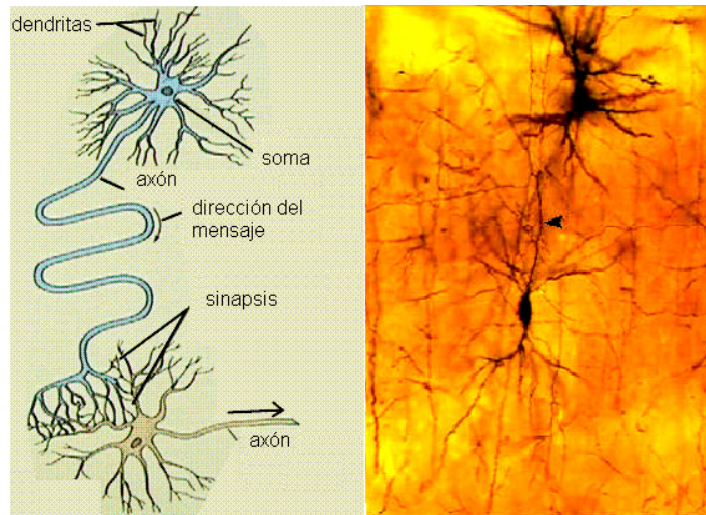


Figura 7: Esquema de una neurona típica (izquierda). Microfotografía de un par de neuronas de la corteza cerebral de una rata de 19 días (derecha).

3.2. Excitabilidad de la membrana celular

En lo que resta de este capítulo, se discute un fenómeno no lineal que juega un papel fundamental en la fisiología de las células nerviosas: **la excitabilidad**. Gracias a ella, se generan ondas viajeras electroquímicas de amplitud y forma constante: los **potenciales de acción**.

Se entiende que los procesos motores e intelectuales de los seres vivos, emanan de la interacción de los potenciales de acción provenientes de todas sus células nerviosas. Como la forma de los potenciales de acción es siempre igual, se concluye que los ritmos que emergen de la interacción de las señales neuroeléctricas constituyen el código de la neurocomunicación (ver capítulo 6). Para el descifrar tal código, por principio de cuentas, se debe enfocar la atención en los mecanismos físicos, biológicos y químicos involucrados en la dinámica del potencial de acción. A continuación se describen.

3.2.1. Potencial de reposo

Todas las células tienen en común que entre su interior y su exterior existe una diferencia de potencial eléctrico. A este voltaje característico se le llama **potencial de membrana**. Se trata de un rasgo fundamental de la

vida: las células muertas son aquellas que pierden la capacidad de mantener dicho potencial. Adicionalmente, en las neuronas, el potencial de membrana también llamado **voltaje o potencial de reposo**, juega un papel importante en la generación de las señales nerviosas: para desencadenarlas, basta con perturbar este valor singular.

La membrana celular. En todas las células vivas, la distribución de los iones de sodio y de los iones de potasio dentro y fuera de ellas, es desigual (en la siguiente sección se aclarará porqué). Sin importar el hábitat del animal (agua dulce, agua salada, aire), los iones de potasio (K^+) son los cationes predominantes en el fluido intracelular, mientras que los iones de sodio (Na^+) son los cationes predominantes en el fluido extracelular. Una consecuencia inmediata de la desigualdad en las distribuciones de ambas especies iónicas, es la generación de una diferencia de voltaje entre el interior y el exterior de la célula. Por supuesto que hay otros cationes y aniones en las soluciones intra y extra celulares, pero su papel es secundario para las explicaciones relativas a la dinámica neuroeléctrica que son pertinentes a este trabajo.

La estructura biológica responsable de mantener la diferencia en las concentraciones iónicas entre el interior y el exterior de la célula (y por tanto la diferencia de voltaje) es la **membrana celular**. En las neuronas, la membrana tiene aproximadamente 75Å de espesor y está constituida mayoritariamente por fosfolípidos y proteínas. Los primeros forman una doble capa: las cabezas polares (hidrofilicas) apuntan al exterior de la célula mientras que las colas de ácido graso (hidrofóbicas) están unidas entre sí. Las proteínas se encuentran situadas irregularmente entre los fosfolípidos y se encargan de intercambiar material entre la célula y su medio (ver figura 8).

Debido a que la membrana está constituida por una bicapa de lípidos, es improbable que el agua y las sustancias que sean hidrosolubles –como los iones de sodio y de potasio– puedan atravesarla. Sorpresivamente, los datos experimentales muestran lo contrario.

El paso de sustancias hidrosolubles es posible debido a una proteína especial llamada **canal**, que cruza íntegramente a la membrana. Se conoce que cada canal es capaz de transportar iones a tasas muy altas en contra de los gradientes de concentración (más de 10⁶ moléculas por segundo). La evidencia directa de la existencia de los canales fue obtenida con la técnica de la **fijación en parche** (patch-clamp): un microelectrodo con diámetro del orden de 1µm se coloca sobre la membrana celular; si se tiene suerte, ahí

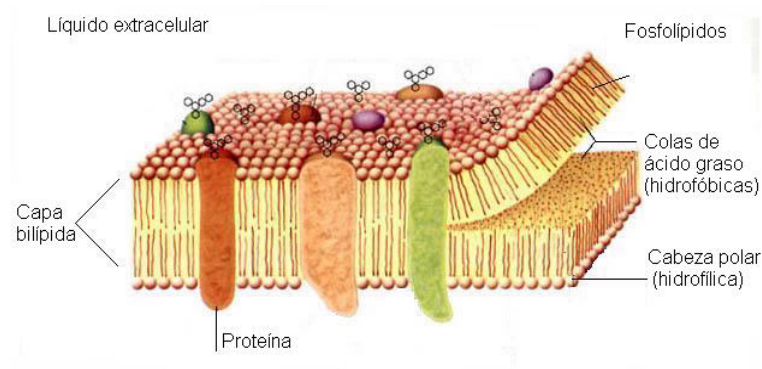


Figura 8: Esquema de la membrana neuronal.

habrá un canal en el que se podrá medir el paso (o no) de corriente iónica. Las señales que dan cuenta del paso de corriente (o no) a través de un canal, típicamente son como la de la figura 9

Se observa que las proteínas canal pueden o no dejar pasar a los iones (estar abiertos o cerrados en la jerga de los neurofisiólogos) y que la dinámica de apertura de cada uno de ellos es del tipo “todo o nada”. Puede comprobarse que los tiempos en los que un canal se abre y se cierra están gobernados por procesos aleatorios, pero que la suma de las acciones de todos los canales da lugar a una corriente a través de la membrana neuronal, cuya dinámica es determinista y depende de las condiciones a las que esté siendo sometida la célula nerviosa.

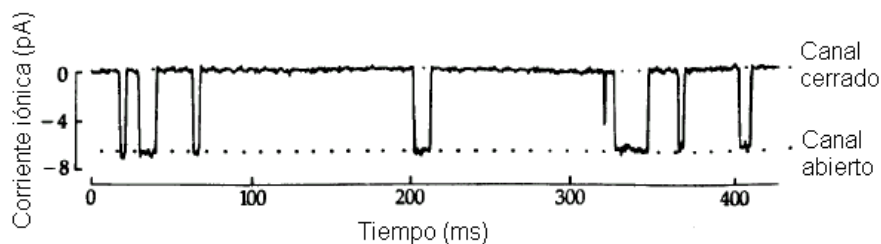


Figura 9: Respuesta de un canal iónico aislado.

Dentro de la clase de los canales, pueden hacerse clasificaciones. Se en-

cuentra que para cada especie iónica hay un canal específico (por ejemplo los canales por los que sólo cruzan iones de sodio y los canales por los que sólo cruzan iones de potasio) e incluso que existen conjuntos de canales específicos que se distinguen porque la dinámica concertada de los miembros del conjunto, que se activa mediante diferentes estímulos químicos, eléctricos o físicos, puede producir una corriente a través de la membrana celular específica. Por ejemplo, hay unos canales llamados canales activados por ligando, que producen una corriente cuando se les pega algún mensajero químico (transmisor u hormona); otros, los canales activados por voltaje, producen una corriente cuando cambia el potencial transmembranal; otros más producen una corriente cuando la célula se ve afectada por cambios de presión o volumen, etcétera.

Las dinámica de los iones de Na^+ y K^+ cuando el potencial de membrana es el de reposo. Para discutir el proceso de difusión de los iones de sodio y potasio a través de la membrana celular, es necesario hacer notar que las moléculas disueltas en alguna sustancia, continuamente están mezclándose a causa del movimiento térmico aleatorio. Éstas se mueven en cualquier dirección, pero más, de las regiones de alta concentración a las de baja concentración, debido a que probabilísticamente hay más moléculas que dejan las regiones de alta concentración de las que entran: **el potencial químico** es el encargado de hacer que las moléculas se muevan en contra de su gradiente de concentración. Si adicionalmente, las partículas no son eléctricamente neutras –como es el caso de los iones de sodio y potasio– la acumulación de ellas en el exterior e interior de la neurona produce un **potencial eléctrico** que afecta el desplazamiento de las mismas partículas.

El trabajo $W_C \left[\frac{J}{mol} \right]$ que se realiza al llevar un mol de algún ión x en la dirección que apunta el gradiente de concentración, tomando en cuenta el potencial químico, es proporcional a la diferencia de los logaritmos de las concentraciones internas y externas. La constante de proporcionalidad es el producto RT , donde $R \left[\frac{J}{mol\ K} \right]$ es la constante universal de los gases y T $[K]$ la temperatura absoluta. Es decir:

$$\begin{aligned} W_C &= RT (\ln [x]_i - \ln [x]_e) \\ &= RT \ln \frac{[x]_i}{[x]_e}. \end{aligned} \tag{4}$$

El trabajo $W_E \left[\frac{J}{mol} \right]$ que se realiza al transportar un mol de algún ión x desde el exterior al interior de la célula nerviosa, tomando en cuenta el potencial eléctrico, es el producto del voltaje a través de la membrana ε [V], del número de Faraday $F \left[\frac{coulomb}{mol} \right]$ y de la valencia del ión x , Z_x . Es decir:

$$W_E = Z_x F \varepsilon. \quad (5)$$

Una deducción detallada de las expresiones de W_C y W_E se puede encontrar en [Salinas, 1992].

A la suma de W_E y W_C se le llama **diferencia de potencial electroquímico**. Su valor es una medida de la tendencia del ión x a difundirse a través de la membrana. Utilizando las ecuaciones (4) y (5) se encuentra que la diferencia de potencial electroquímico $\Delta\mu_x$ [V] para el ión x es:

$$\begin{aligned} \Delta\mu_x &= W_E + W_C \\ &= Z_x F \varepsilon + RT \frac{\ln [x]_i}{\ln [x]_e}. \end{aligned} \quad (6)$$

Cuando la diferencia de potencial electroquímico es cero, no se realiza trabajo para llevar al ión x a través de la membrana y por tanto se dice que el sistema está en equilibrio. El valor del potencial ε_x [V] tal que el sistema está en equilibrio, es llamado **potencial de equilibrio para la especie iónica x** . Para calcularlo se iguala $\Delta\mu_x$ (ecuación (6)) a cero y se cambia ε por ε_x :

$$\varepsilon_x = \frac{RT}{F Z_x} \ln \frac{[x]_e}{[x]_i}. \quad (7)$$

La ecuación resultante se conoce como la **ecuación de Nernst para la especie iónica x** .

Con el fin de determinar si los iones de sodio y potasio de la célula nerviosa están en equilibrio cuando el potencial de la membrana está en reposo, conviene revisar algunos resultados experimentales. Los datos que se emplearán son los resultados de un experimento clásico: corresponden al estudio que realizaron los investigadores británicos Alan Hodgkin y Andrew Huxley en la Universidad de Cambridge, reportado en 1952, con el axón gigante de una de las células que controlan la acción neuromotora del calamar. El potencial de reposo del interior del axón con respecto al exterior que se mide, es de

$-70mV$ a $25^\circ C$ ($= 297,15K$) y las concentraciones iónicas, internas y externas del potasio y del sodio son: $[K^+]_i = 410 \frac{mmol}{dm^3}$, $[K^+]_e = 10 \frac{mmol}{dm^3}$, $[Na^+]_i = 49 \frac{mmol}{dm^3}$, $[Na^+]_e = 460 \frac{mmol}{dm^3}$.

Utilizando los datos anteriores en la ecuación (7) se encuentran los potenciales de equilibrio del sodio y del potasio:

$$\begin{aligned}\varepsilon_K &= \frac{(8,3145 \frac{J}{mol \cdot K})(297,15K)}{(96485,3 \frac{C}{mol}) \cdot 1} \ln \frac{10 \frac{mmol}{dm^3}}{410 \frac{mmol}{dm^3}} = -95mV \\ \varepsilon_{Na} &= \frac{(8,3145 \frac{J}{mol \cdot K})(297,15K)}{(96485,3 \frac{C}{mol}) \cdot 1} \ln \frac{460 \frac{mmol}{dm^3}}{49 \frac{mmol}{dm^3}} = 57mV.\end{aligned}\quad (8)$$

El valor del voltaje de reposo del potasio teóricamente calculado, en una primera aproximación, es el mismo que el voltaje de reposo de la célula nerviosa. En contraste, el valor del voltaje de reposo del sodio difiere significativamente del potencial de reposo de la neurona. Con esto se concluye que los iones de potasio están distribuidos en equilibrio con el potencial de la membrana, del que ellos son responsables, y que la membrana (en reposo) del axón gigante de calamar es muy permeable al potasio en comparación con el sodio (esta aseveración se confirma experimentalmente).

Como en reposo la neurona exhibe una concentración interna de iones de potasio muy alta comparada con la concentración externa, y como bajo estas condiciones la membrana neuronal es muy permeable a los iones de potasio, debe haber una tendencia de éstos a difundirse hacia el exterior de la célula nerviosa (por el potencial químico). Como (debido a su baja permeabilidad) los iones de sodio no traspasan a la célula nerviosa cuando el potencial de membrana es el de reposo, la carga eléctrica acumulada por los iones de potasio que llegan al exterior, no es compensada por alguna carga producida por la penetración de iones de sodio. De esta manera se genera un voltaje transmembranal que con el curso del tiempo debiera hacerse más negativo. Considerando sólo esta parte del fenómeno, se deduce que con el tiempo se debe generar un voltaje transmembranal que cada vez se va haciendo más negativo.

Sin embargo falta por considerar el campo eléctrico E que se va generando por la acumulación de iones de potasio en el exterior de la célula nerviosa. Éste genera un flujo que tiende a mover a los iones de potasio en la dirección contraria al flujo provocado por las diferencias de concentración. La magnitud

del campo E crece hasta que el flujo debido a las cargas eléctricas, iguala al flujo debido a las diferencias de concentración. Como el potencial de equilibrio para el potasio es ligeramente menor que el potencial de reposo de la célula nerviosa, debe suceder que los flujos debidos al campo eléctrico y los flujos debidos a las diferencias de concentración casi se cancelen. De hecho, sólo queda una pequeña tendencia de los iones de potasio a difundirse hacia afuera de la célula (ver figura 10).

La situación para el sodio es diferente: la totalidad del flujo iónico (debido a la fuerza química y a la eléctrica) va hacia el interior de la neurona y a pesar de este hecho, la concentración interna del sodio permanece baja. Esto podría explicarse si la permeabilidad al sodio de la célula nerviosa fuera suficientemente baja: los estudios revelan una permeabilidad más alta de la esperada. Esta contradicción sólo puede superarse con la existencia de un mecanismo activo (porque el proceso debe requerir de energía extra ya que el movimiento de los iones debe ir en contra del potencial electroquímico) que continuamente expulse iones de sodio.

El trabajo lo realiza una proteína especial llamada **bomba sodio-potasio** que tiene la capacidad de aprovechar la energía almacenada en un enlace de adenosín trifosfato (ATP), para intercambiar tres iones de sodio del interior de la célula por dos iones de potasio del exterior, a una velocidad de 102 moléculas por segundo (ver figura 10). Adicionalmente, ésta proteína también ayuda a obtener y reemplazar las pequeñas cantidades de K^+ que continuamente se están filtrando al exterior. Su acción continua ayuda a reestructurar los valores de Na^+ y K^+ a sus valores de reposo, incluso cuando estos son perturbados.

Para comprobar que los iones de sodio y potasio son los responsables del potencial de reposo, se utiliza la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) (en [Eyring, 1977] se deduce cuidadosamente) que proporciona el potencial de membrana cuando se considera la dinámica de más de una especie iónica (en este caso Na^+ y K^+). Su fórmula es:

$$\begin{aligned}\varepsilon &= \frac{RT}{F} \ln \frac{P(K^+) [K^+]_e + P(Na^+) [Na^+]_e}{P(K^+) [K^+]_i + P(Na^+) [Na^+]_i} \\ &= \frac{RT}{F} \ln \frac{\frac{P(K^+)}{P(Na^+)} [K^+]_e + [Na^+]_e}{\frac{P(K^+)}{P(Na^+)} [K^+]_i + [Na^+]_i},\end{aligned}\tag{9}$$

donde $P(K^+)$ y $P(Na^+)$ son las permeabilidades de la membrana a los iones de potasio y de sodio, respectivamente. Para el axón gigante de calamar se

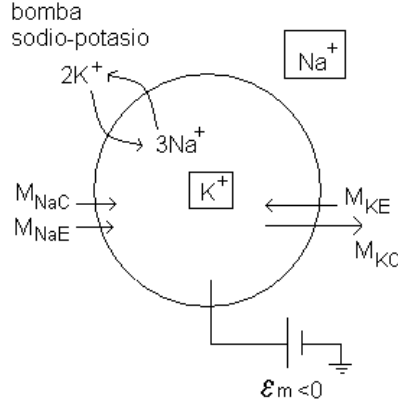


Figura 10: Esquema de los procesos responsables en el mantenimiento del potencial de reposo en la célula nerviosa. Las flechas señalan la dirección del flujo para cada especie iónica: M_{KE} es el flujo del potasio debido al campo eléctrico; M_{KC} es el flujo de potasio debido a las diferencias de concentración; M_{NaC} es el flujo de sodio debido a las diferencias de concentración y M_{NaE} es el flujo de sodio debido al campo eléctrico. La diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula es ε_m . También se ilustra la bomba sodio-potasio que saca 3 iones de sodio y mete 2 de potasio.

encuentra que $\frac{P(K^+)}{P(Na^+)} = 25$. El valor del potencial que arroja la ecuación (9) es:

$$\begin{aligned} \varepsilon &= \frac{(8,3145 \frac{J}{mol \cdot K}) (297,15 K)}{(96485,3 \frac{C}{mol})} \ln \frac{(25)(10) + 460}{(25)(410) + 49} \\ &= -68,4 mV. \end{aligned}$$

Se remarca que el potencial ε que se encuentra utilizando la ecuación de GHK es muy cercano al valor del potencial de membrana medido experimentalmente. Con ello se comprueba que se está utilizando la teoría adecuada para describir los mecanismos que producen el potencial de reposo de la membrana neuronal.

El análogo electrónico de la membrana en reposo. Como gran parte del conocimiento de las células nerviosas se ha obtenido midiendo las propie-

dades eléctricas de la membrana, para entender y modelar la actividad neuronal, un punto clave es describir a la membrana como algún elemento electrónico. Para ello deben hacerse las siguientes consideraciones:

1. El potencial de equilibrio para cada ión se representa mediante una batería –escogiendo la polaridad adecuada– a través de la membrana.
2. Con la permeabilidad está relacionada la conductancia, que es el inverso de la resistencia. De aquí que para representar la permeabilidad de las diferentes especies iónicas, en serie con cada una de las baterías se coloque una resistencia. Con esta representación se está considerando (como muestran los datos experimentales) que los canales para cada especie iónica (y por tanto las corrientes iónicas) son independientes unos de otros.
3. Los lípidos de la membrana tienen la capacidad de almacenar cargas eléctricas a cada lado de la membrana (de hecho el potencial transmembranal se debe a estas cargas almacenadas). Esta es la razón para poner un capacitor en paralelo con las resistencias y las baterías.

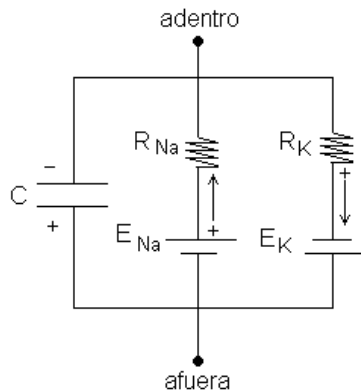


Figura 11: Análogo electrónico de la membrana neuronal en reposo.

En la figura 11 se pinta el análogo electrónico –un circuito RC– de la membrana de una neurona en reposo. La respuesta en el voltaje de la neurona ante un flujo de carga es idéntica a la de un circuito de este tipo con valores adecuados en las baterías, resistencias y el capacitor (ver figura 12).

Con el circuito queda claro que cuando el potencial de la membrana es el de reposo, ninguna de las corrientes iónicas está en equilibrio. Están sometidas a una fuerza –debido a las baterías– que las impulsa en direcciones opuestas. El tamaño de la fuerza –llamada **fuerza impulsora del ión**– que empuja a cada especie iónica, es la diferencia entre el potencial de la membrana y el potencial de equilibrio del ión. Sólo cuando $\varepsilon_m = E_i$ (con $i = Na^+$ o K^+), deja de haber un flujo neto de tales iones.

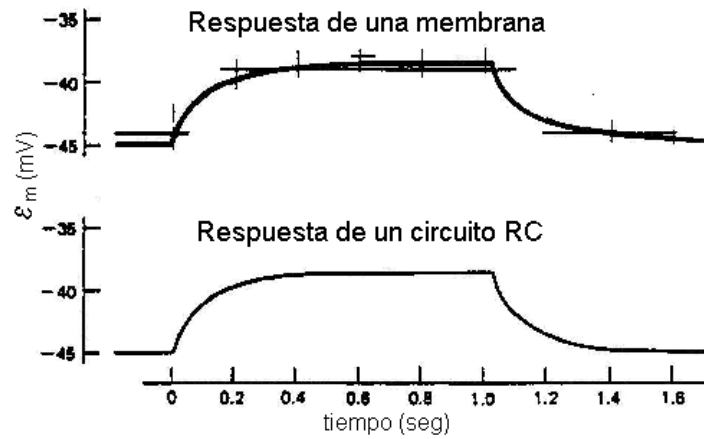


Figura 12: Cursos temporales del voltaje transmembranal de una neurona y del circuito RC de la figura 11, cuando son perturbados con un pulso de corriente.

3.2.2. El potencial de acción

Cuando en el axón gigante de calamar se aplica un pequeño y breve pulso de corriente eléctrica despolarizante, se advierte un incremento en el voltaje a través de la membrana celular que decae asintóticamente hasta alcanzar el potencial de reposo. Si la amplitud del pulso de corriente aplicado es suficientemente grande (que logre elevar el potencial transmembranal por arriba de un **umbral** de aproximadamente $-55mV$), se observa un incremento desproporcionado en el voltaje que llega a alcanzar un valor máximo cercano a $+30mV$. Después se observa que la señal de voltaje decrece más allá del potencial de reposo, alcanzando un valor próximo a los $-80mV$, y que, finalmente, se recupera el voltaje de reposo ($-70mV$). El fenómeno anterior

se llama **impulso nervioso, potencial de acción** o **espiga de voltaje** y dura alrededor de dos milisegundos (ver figura 13).

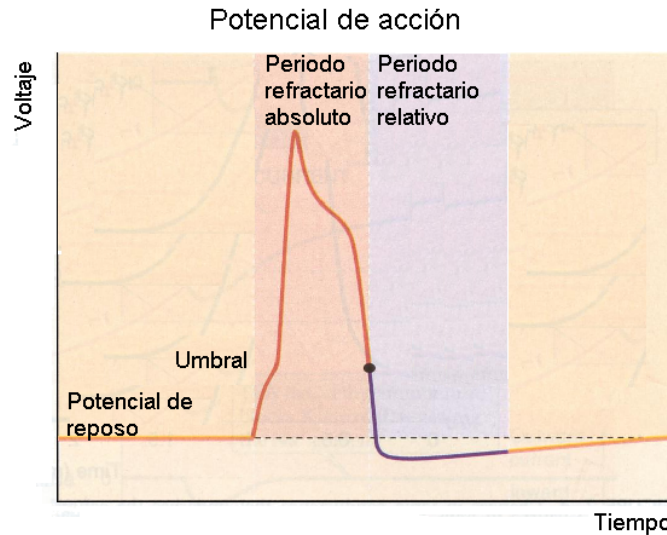


Figura 13: Curso temporal del voltaje transmembranal durante un potencial de acción.

Experimentalmente se observa que la amplitud máxima del potencial de acción ($+30mV$ en la preparación clásica), es independiente de la magnitud del estímulo eléctrico aplicado, siempre y cuando éste rebase el valor **umbral** ($-55mV$). El fenómeno es conocido como la **ley del “todo o nada”**.

También se observa que al aplicar secuencialmente estímulos breves (supraumbrales) que estén suficientemente espaciados en el tiempo, la membrana responde cada vez produciendo idénticos potenciales de acción. Si el lapso entre los estímulos se va reduciendo, se observa que para intervalos de tiempo de entre $0,25ms$ y $0,5ms$, es imposible excitar a la membrana por segunda vez. Este lapso crítico es llamado **periodo refractario** y suele subdividírsele en periodo refractario relativo y periodo refractario absoluto. En el primero se puede provocar una espiga de menor tamaño con despolarizaciones mayores que el umbral, mientras que en el segundo, a pesar de la intensidad de la estimulación, es imposible desencadenar señal alguna. En la figura 13 se muestran tales intervalos de tiempo.

Bajo ciertas condiciones, si en vez de aplicar a la neurona un breve pulso de corriente, se aplica una corriente constante de magnitud I , ésta responde con un tren periódico de disparos de potenciales de acción (o disparos tónicos), que tiene una frecuencia creciente con el valor de la intensidad de la corriente aplicada (ver figuras 14 y 35). Lo anterior quiere decir que la intensidad del estímulo se codifica en términos de la frecuencia de las espigas. Existe un amplio rango de frecuencias que se observan fisiológicamente, pero como los periodos refractarios son generalmente de menos de un milisegundo, frecuencias máximas resultan ser inferiores a 1000 espigas por segundo.

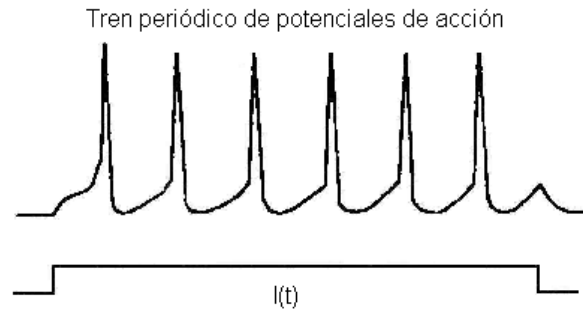


Figura 14: Respuesta periódica de una célula nerviosa ante una estimulación de corriente constante.

Es importante destacar que las neuronas cerebrales son mucho más complejas que los axones de calamar. La diversidad de canales iónicos que tienen les permite generar trenes de potenciales de acción con diferentes estructuras temporales: disparan en ráfagas, otras “adaptan” su disparo (esto es, cambian su frecuencia con el tiempo), otras más disparan periódicamente todo el tiempo, etcétera. Ejemplos de ello se muestran en la figura 15.

Otros sistemas, naturales o de la ingeniería, cuya dinámica manifiesta una respuesta del tipo “todo o nada” a estímulos que superan un valor umbral, y respeta también un periodo refractario a la excitación, constituyen la clase de los **sistemas excitables**. Dentro de ella, las membranas de las células nerviosas constituyen un ejemplo clásico.

Dinámica del Na^+ y K^+ durante el potencial de acción. Como la membrana neuronal en reposo es muy permeable a los iones de potasio, la

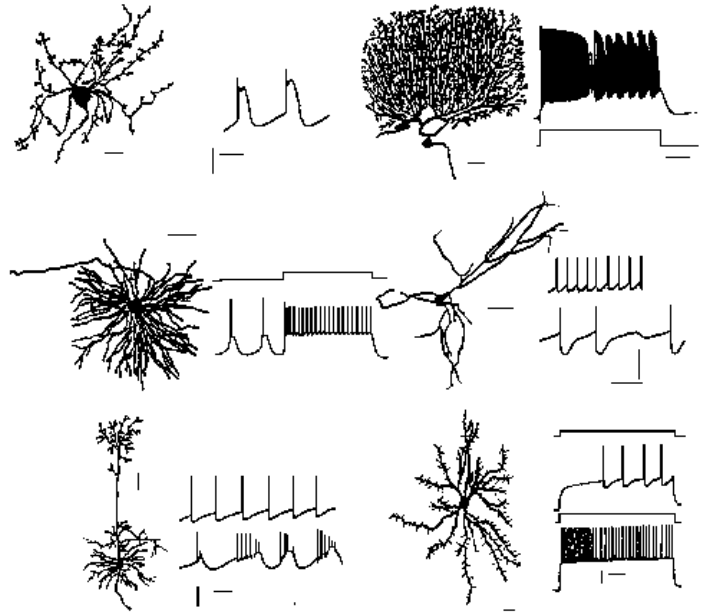


Figura 15: Secuencias de disparo de diferentes tipos de células nerviosas.

dinámica (pasiva) de ellos es quien determina (en su mayoría) el valor del potencial de reposo de la célula nerviosa. La presencia de los iones de sodio y la necesidad de mantenerlos fuera del equilibrio (por supuesto mediante mecanismos activos) quedará clara al momento de explicar los mecanismos detrás del potencial de acción.

Para entender los mecanismos detrás del potencial de acción –que es una despolarización transitoria del voltaje transmembranal– es necesario dar a conocer las siguientes observaciones experimentales:

1. Si la concentración de los iones de sodio en el exterior de la neurona disminuye, la amplitud de la espiga también lo hace.
2. El valor máximo del potencial de acción, en una primera aproximación, es cercano al potencial de equilibrio del sodio (ecuación (8)).

Las observaciones anteriores sugieren que los mecanismos que dan lugar al

potencial de acción están íntimamente relacionados con la alta concentración de sodio en el exterior de la célula nerviosa. Debido a que el valor máximo del potencial de acción es muy similar a E_{Na} (ver ecuación (8)), debe suceder que la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de sodio cuando el voltaje transmembranal es más grande que el umbral, sea mucho mayor que la permeabilidad transmembranal a los iones de potasio ($P_{Na} \gg P_K$). Por tanto debe existir un cambio conformacional de los canales de sodio: deben activarse. Al activarse los canales de sodio se genera una avalancha de iones de sodio hacia el interior de la célula nerviosa (por el potencial químico y eléctrico), y se desencadena un mecanismo de retroalimentación positiva: la conductancia del Na^+ incrementa, lo cual hace que se despolarize aún más la membrana, lo cual hace que la conductancia incremente, etcétera.

Como hay una fase del potencial de acción en el que el voltaje transmembranal disminuye hasta alcanzar su valor de reposo, en algún momento debe suceder que la permeabilidad a los iones de sodio vuelva a disminuir (los canales de sodio se inactivan). Bajo tales condiciones es la dinámica de los canales de potasio la que rige nuevamente la dinámica del potencial de acción. Como los iones de potasio están fuera de equilibrio se genera un flujo (de ellos) hacia afuera de la célula nerviosa que es tan violento, que el voltaje que llega a alcanzarse es más negativo (la hiperpolarización debida al potasio) que el que dió inicio. Poco a poco, se recupera el valor del potencial de reposo (cercano a E_K).

Actualmente las propiedades de los canales en general, y de los canales de sodio en particular, son entendidas perfectamente bien a nivel molecular ([Hille, 2001] es una buena referencia). En la figura 16 se muestra la gráfica de la actividad (aleatoria) de hasta tres de canales de sodio. El promedio de muchos de estos eventos en el tiempo –cada célula tiene al menos 10^3 canales iónicos de cada tipo– da lugar a la corriente de sodio, también mostrada en la figura, que a diferencia de la dinámica de cada canal, es un evento determinista (ver sección 3.2.1). Se observa que dado un estímulo supraumbral, la corriente de sodio crece rápidamente (se abren los canales de sodio) para luego decrecer de forma más lenta (se cierran los canales de sodio).

Para obtener experimentalmente los datos de la corriente de sodio en la preparación clásica (el axón gigante de calamar), se parte del hecho de que el sodio y el potasio son las corrientes iónicas fundamentales que conforman al impulso nervioso, y que la actividad de cada una de las corrientes iónicas es independiente de la actividad de la otra. Bajo estas hipótesis, se asegura que al inactivar la corriente de potasio únicamente se medirá la de sodio.

Agregando amonios cuaternarios como el tetraetilamonio (TEA) se anula la corriente de K^+ y agregando tetrodotoxina (TTX) que es un veneno peptídico que se obtiene del pez globo, se bloquea la corriente de sodio. Se aclara que estas dos sustancias actúan sobre los canales respectivos.

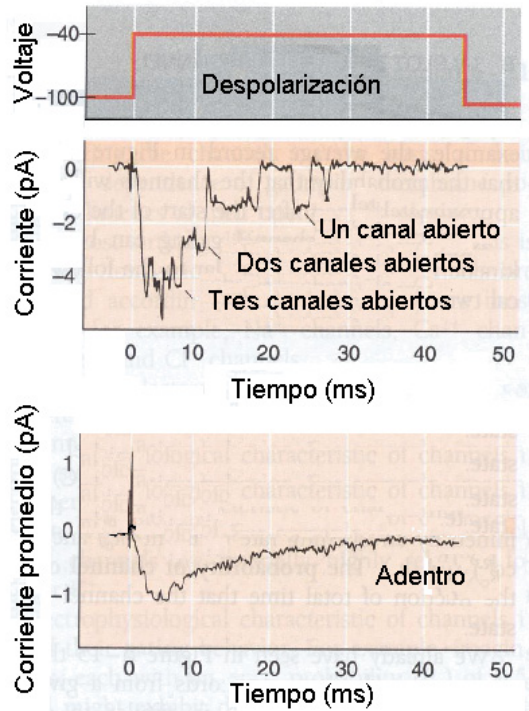


Figura 16: Cursos temporales de los canales de sodio al aplicar una despolarización.

Propagación de la onda de despolarización. Es importante mencionar que una vez iniciado el potencial de acción, se propaga como una onda de despolarización (siempre y cuando se encuentren canales listos para activarse) durante largas distancias, manteniendo una amplitud constante. La propiedad anterior se conoce como **autopropagación** y es posible debido a la retroalimentación positiva entre la conductancia del sodio y la despolarización de la membrana neuronal.

En las neuronas se han observado dos tipos de propagación (ver figura

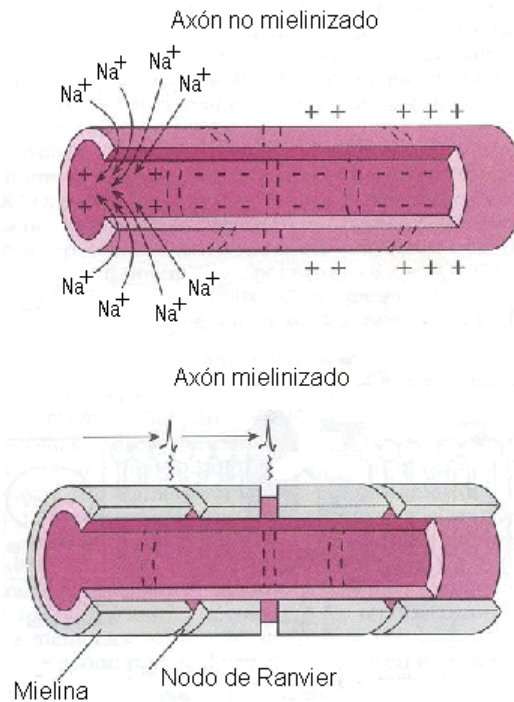


Figura 17: Esquema de la propagación de la onda de excitación en una fibra no mielinizada (arriba) y en una fibra mielinizada (abajo).

17). Si la fibra nerviosa no está mielinizada –cuando no está envuelta por una capa de mielina que es un fosfolípido que no conduce corriente– la onda de excitación se propaga por toda la membrana disponible de forma continua. Cuando la célula nerviosa sí está mielinizada, se observa un tipo de conducción llamada saltatoria (en los siguientes párrafos se explica).

Es necesario decir que cuando se presenta esta clase de conducción, la mielina sobre el axón de la neurona se interrumpe en diferentes intervalos llamados nodos de Ranvier, en donde están disponibles todos los canales. Si en un nodo se genera un potencial de acción, éste genera una corriente local que viaja pasivamente a lo largo del axón (no hay fugas a través de la membrana, debido a la mielina) hasta llegar al siguiente nodo, produciendo ahí, una despolarización suficientemente grande. La consecuencia es la apertura de los canales de sodio disponibles, y por tanto la regeneración del potencial de

acción.

Además de que en las células mielinizadas la velocidad de conducción del impulso nervioso es mayor que en las células no mielinizadas, hay un menor gasto energético: la conducción saltatoria evita la despolarización de grandes áreas de la membrana, evitando así el gasto de energía debido a las bombas de sodio-potasio (ver sección 3.2.1), quienes hacen uso de cerca del 40 % del total de la energía empleada por la neurona.

4. El modelo de Hodgkin y Huxley para el potencial de membrana

La discusión detallada de la forma en la que cambian las conductancias de los diferentes iones durante el potencial de acción, y por ende, la forma en la que fluyen las corrientes a través de la membrana neuronal, fue realizada por primera vez por los ingleses Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley. A partir de los datos que obtuvieron, propusieron una teoría biofísica y fueron capaces de construir un modelo de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales, que explicó y reprodujo los resultados experimentales conocidos hasta el momento. Su estudio reveló que la onda de voltaje o espiga que se propaga a lo largo de las fibras nerviosas, se debe a la permeabilidad iónica, selectiva y dependiente a su vez, del mismo voltaje a través de la membrana de la célula nerviosa. Debido a estas investigaciones, Hodgkin y Huxley –junto con Sir John Carew Eccles– obtuvieron en 1963 el Premio Nobel de Medicina y Fisiología. Los resultados fueron publicados en sus famosos artículos de 1952 ([Hodgkin, 1952a], [Hodgkin, 1952b], [Hodgkin, 1952c], [Hodgkin, 1952d] y [Hodgkin, 1952e]).

Los experimentos, que fueron interrumpidos por la Segunda Guerra Mundial, fueron hechos en el axón (gigante) de una neurona de calamar. Utilizando conjuntamente las técnicas (innovadoras en su época) de **fijación del espacio** (space-clamp) y de **fijación del voltaje** (voltage-clamp), lograron mantener constante el potencial de la membrana a diferentes valores y bajo esas condiciones, medir la variación de las corrientes iónicas transmembranales. De esta forma pudieron deducir la forma de las corrientes durante la espiga de voltaje.

Para medir y fijar el potencial transmembranal utilizaron dos electrodos: uno insertado en el axón y el otro sumergido en el fluido extracelular. Para estimular al axón, inyectaron corriente a través de un par de electrodos extracelulares (ver figura 18). Cabe resaltar que el experimento pudo ser llevado a cabo debido al gran tamaño del axón: $1000\mu m$ (aproximadamente 100 veces mayor que los axones típicos de los mamíferos).

En este capítulo se pretende dar a conocer las ideas y los resultados fundamentales que hay detrás de la teoría de Hodgkin y Huxley. Cabe resaltar que después de Hodgkin y Huxley, ha habido investigadores preocupados por hacer modelos que den cuenta de los resultados experimentales con respecto a la actividad neuroeléctrica conocidos hoy en día. Las siguientes referencias

son tan sólo algunos ejemplos: [Baer, 1995], [Salinas, 1992] y [Yamada, 1998].

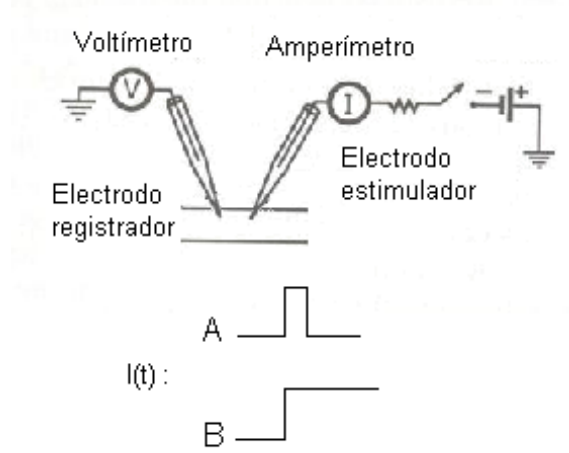


Figura 18: Estimulación de un axón con una corriente $I(t)$ y medición del voltaje transmembranal. En el caso A se aplica un pulso de corriente y en el caso B una corriente continua.

4.1. Las propiedades eléctricas del axón

El axón puede modelarse como un tubo de radio r rodeado por una membrana delgada que contiene un gel conductor de resistencia R_i . El análogo de la membrana es similar al circuito RC que se discutió en la sección 3.2.1 (ver figura 11). Para simular que tanto la conductancia de los iones de sodio, como la de los iones de potasio son dependientes del voltaje (ver sección 3.2.2), en vez de considerar resistencias (no variables), se consideran potenciómetros (sus conductancias son dependientes del voltaje). Además de los caminos conductores para las corrientes iónicas y la capacitiva, en este análogo se incluye un camino conductor para la corriente sináptica (la que surge de la interacción con las neuronas aledañas).

En la figura 19 se muestra el esquema de una unidad de área de axón, junto con el circuito electrónico que se utiliza para modelar las propiedades de la membrana. Las ecuaciones que rigen la dinámica de tal elemento, a continuación se deducen.

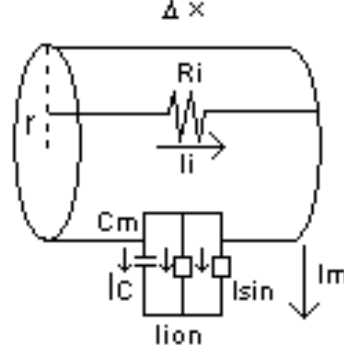


Figura 19: Segmento axonal (sin ramificaciones) de largo Δx [cm] y de sección transversal circular de radio r [cm]. Se marca la corriente intracelular I_i [μA] que corre longitudinalmente a través de la resistencia R_i [ohm cm], y la corriente transversal I_m [$\frac{\mu A}{cm^2}$] que atraviesa la membrana. Esta última se divide en la corriente iónica I_{ion} [$\frac{\mu A}{cm^2}$], la corriente sináptica I_{sin} [$\frac{\mu A}{cm^2}$] y la corriente capacitiva I_c [$\frac{\mu A}{cm^2}$] que corre a través de la capacitancia C_m [$\frac{\mu F}{cm^2}$].

Por conservación de la corriente, I_m por unidad de área es (ver figura 19):

$$\begin{aligned} I_m &= I_c + I_{ion} + I_{sin} \\ &= C_m \frac{\partial v(x, t)}{\partial t} + I_{ion} + I_{sin}, \end{aligned} \quad (10)$$

en donde $v(x, t)$ es la desviación del potencial de la membrana de su valor de reposo. Con base en el mismo esquema, utilizando la ley de Ohm y considerando que I_i es positiva si su dirección es la del incremento de x , se encuentra que la corriente intracelular I_i por unidad de área es:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial v(x, t)}{\partial x} &= \frac{R_i I_i}{\pi r^2} \\ \Rightarrow I_i &= -\frac{\pi r^2}{R_i} \frac{\partial v(x, t)}{\partial x}. \end{aligned} \quad (11)$$

Para que la corriente se conserve se requiere que la corriente de la membrana por unidad de largo ($I_m 2\pi r$) sea igual a la pérdida por unidad de largo

de la corriente intracelular $(-\frac{\partial I_i}{\partial x})$ mas la corriente $I \left[\frac{\mu A}{cm^2} \right]$ aplicada por el experimentador por unidad de largo ($I2\pi r$). Es decir:

$$I_m 2\pi r = -\frac{\partial I_i}{\partial x} + I 2\pi r.$$

Sustituyendo (10) y (11) en la ecuación anterior, finalmente se obtiene:

$$\begin{aligned} \left(C_m \frac{\partial v(x, t)}{\partial t} + I_{ion} + I_{sin} \right) 2\pi r &= \frac{\pi r^2}{R_i} \frac{\partial^2 v(x, t)}{\partial x^2} + 2\pi r I \Rightarrow \\ I &= C_m \frac{\partial v(x, t)}{\partial t} - \frac{r}{2R_i} \frac{\partial^2 v(x, t)}{\partial x^2} + I_{ion} + I_{sin}. \end{aligned} \quad (12)$$

4.1.1. Las corrientes de Na^+ y K^+

En la ecuación (12) falta encontrar la dependencia (no lineal) de las corrientes iónicas (I_{ion}) con $v(x, t)$.

Como el axón gigante de calamar está aislado, la interacción con otras células es nula y por tanto $I_{sin} = 0$. Cuando se logran eliminar las corrientes capacitiva ($I_c = C_m \frac{\partial v(x, t)}{\partial t}$) e intracelular ($I_i = -\frac{\pi r^2}{R_i} \frac{\partial v(x, t)}{\partial x}$), la corriente aplicada I es igual a la corriente iónica, que es la que se quiere describir (ver ecuación (12)).

Para eliminar la corriente intracelular –que fluye longitudinalmente– se utiliza la técnica del **fijado del espacio**. Las variaciones espaciales del voltaje se suprimen insertando en el axón un electrodo de muy baja resistividad comparado con la resistividad del axón (la dinámica se colapsa a un punto). Con ello (casi) toda la corriente longitudinal circula por el electrodo, teniendo como consecuencia que $\frac{\partial v(x, t)}{\partial x} = 0$ y por tanto que $I_i = 0$.

Para eliminar la corriente capacitiva se utiliza la técnica del **fijado del voltaje**. Utilizando circuitos de retroalimentación negativa se logra mantener el potencial de la membrana a cualquier valor fijo de voltaje ($\frac{\partial v(x, t)}{\partial t} = 0$ y entonces $I_c = 0$). Lo que se hace es comparar el potencial de la membrana con el valor de potencial que se quiere fijo, llamado voltaje comando, y anular la diferencia (entre el potencial de la membrana y el voltaje comando) inyectando la corriente necesaria: cuando ya se fijó el espacio y el voltaje, para

cada valor de voltaje comando, la corriente inyectada es igual a la corriente iónica que circula cuando el valor del potencial de membrana es igual al valor del voltaje comando.

En la figura 20 se muestran las curvas de la corriente iónica (que se obtienen aplicando la técnica del fijado del espacio y del voltaje) como funciones del tiempo para varios valores de voltaje comando. Los datos experimentales muestran que la corriente iónica tiene formas distintas para diferentes valores del voltaje comando. Esto se debe a que la conductancia de la membrana a las diferentes especies iónicas cambia con el tiempo y es dependiente del voltaje. De hecho, si el voltaje comando es menor que el voltaje de reposo del sodio (ver ecuación (8)), se encuentra que la corriente iónica está conformada en un principio por una corriente entrante transitoria, y tardíamente por una corriente saliente persistente. Si el voltaje comando es mayor al valor del voltaje de reposo del sodio, no hay corriente entrante.

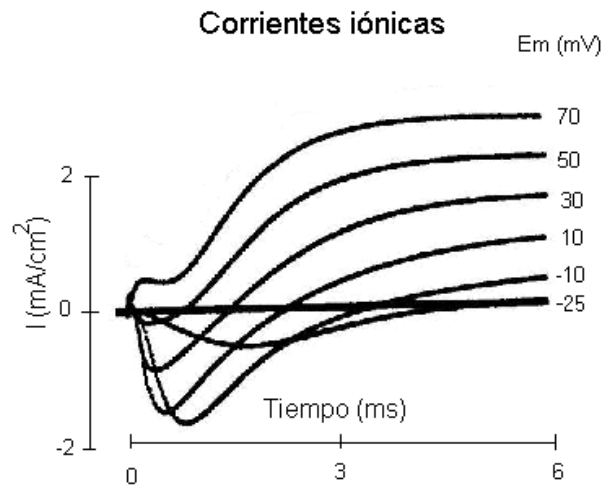


Figura 20: Familia de corrientes iónicas del axón gigante de calamar para diferentes valores de voltaje comando.

Las observaciones anteriores, junto con una serie de experimentos que demostraron que cuando se elimina el sodio del medio externo sólo queda una corriente saliente, permiten suponer que la corriente entrante se genera a partir del aumento a la permeabilidad del Na^+ de la membrana neuronal, y que la corriente saliente es debida al aumento de la permeabilidad del K^+

de la membrana neuronal.

Los supuestos anteriores condujeron a que los investigadores Hodgkin y Huxley propusieran que la corriente iónica transmembranal fuera separada en tres componentes, cada uno con una dinámica independiente: la corriente iónica de sodio I_{Na} , la corriente iónica de potasio I_K y un componente inespecífico o de fuga (leakage) nombrado I_F . La separación de la corriente iónica en sus componentes individuales y la declaración de su independencia, fue un punto clave para el desarrollo del modelo.

La ecuación para las corrientes iónicas es:

$$\begin{aligned} I_{ion} &= I_{Na} + I_K + I_F \\ &= g_{Na}(v - \varepsilon_{Na}) + g_K(v - \varepsilon_K) + G_F(v - \varepsilon_F), \end{aligned} \quad (13)$$

en donde ε_{Na} , ε_K y ε_F son los potenciales de reposo del sodio, potasio y del componente de fuga, respectivamente; g_{Na} y g_K son las conductancias dependientes del voltaje y del tiempo para el sodio y el potasio –y que faltan modelar– y G_F es la conductancia constante para los iones de filtrado.

4.1.2. Las conductancias de Na^+ y K^+

Observaciones experimentales. Si se elimina la corriente de sodio, según la ecuación (13) se obtiene:

$$\begin{aligned} I_{ion'} &= g_K(v - \varepsilon_K) + G_F(v - \varepsilon_F) \\ \Rightarrow g_K(t; v) &= \frac{I_{ion'} - G_F(v - \varepsilon_F)}{v - \varepsilon_K}. \end{aligned}$$

Para lograr que $I_{Na} = g_{Na}(v - \varepsilon_{Na}) = 0$, se pueden bloquear los canales de sodio con TTX. También, considerando que al cambiar la concentración extracelular del sodio cambia el valor del potencial de reposo del sodio (ver ecuación (8)), si se usa la técnica del fijado de voltaje utilizando como voltajes comando los diferentes valores del potencial de reposo del sodio (obtenidos a partir de diferentes concentraciones), para los diferentes valores de voltaje se puede eliminar la corriente iónica del sodio.

Finalmente de la ecuación (13) se despeja $g_{Na}(t; v)$ (ya se conoce $g_K(t; v)$):

$$g_{Na}(t; v) = \frac{I_{ion} - g_K(v - \varepsilon_K) - G_F(v - \varepsilon_F)}{(v - \varepsilon_{Na})}.$$

Las curvas experimentales de la conductancia del sodio y del potasio como funciones del tiempo, y para diferentes valores de voltaje, se muestran en la figura 21. De ellas se puede deducir que:

1. La conductancia del sodio se activa más rápido que la del potasio.
2. La conductancia del sodio es transitoria: decae aunque la membrana se mantenga despolarizada. Los canales de sodio se abren cuando se despolariza la membrana (se **activan**) y se cierran aunque se mantenga la despolarización (se **inactivan**). Cabe mencionar que los canales inactivados necesitan cierto tiempo a un voltaje hiperpolarizado para poder desinactivarse. Este tiempo es el responsable del periodo refractario.
3. La conductancia del potasio es permanente: se mantiene estable siempre que la membrana se mantenga despolarizada. Los canales de potasio se abren (aunque más lentamente que los de sodio) cuando se despolariza la membrana (se activan) y se cierran hasta que se quita la despolarización (se **desactivan**).
4. La activación de la conductancia del sodio y la del potasio es más rápida conforme el potencial es más positivo.
5. Los valores máximos que alcanzan las conductancias del potasio y del sodio son una función creciente con respecto a la despolarización de la membrana.

Modelación matemática. Para modelar la conductancia del potasio $g_K(t; v)$, se escoge una función adecuada dependiente del tiempo y del voltaje que varíe entre 0 y 1, y se multiplica por la conductancia máxima del potasio G_K . Para modelar la conductancia del sodio se sigue un procedimiento similar.

Debido a que la conductancia del potasio sólo se activa cuando la membrana neuronal se despolariza, la función involucrada debe estar conformada por una variable de activación del potasio, a la que se le llamará n . Como la conductancia del sodio se activa y se inactiva cuando se despolariza la membrana, la función involucrada debe estar conformada por dos variables: m la variable de activación del sodio y h la variable de inactivación del sodio.

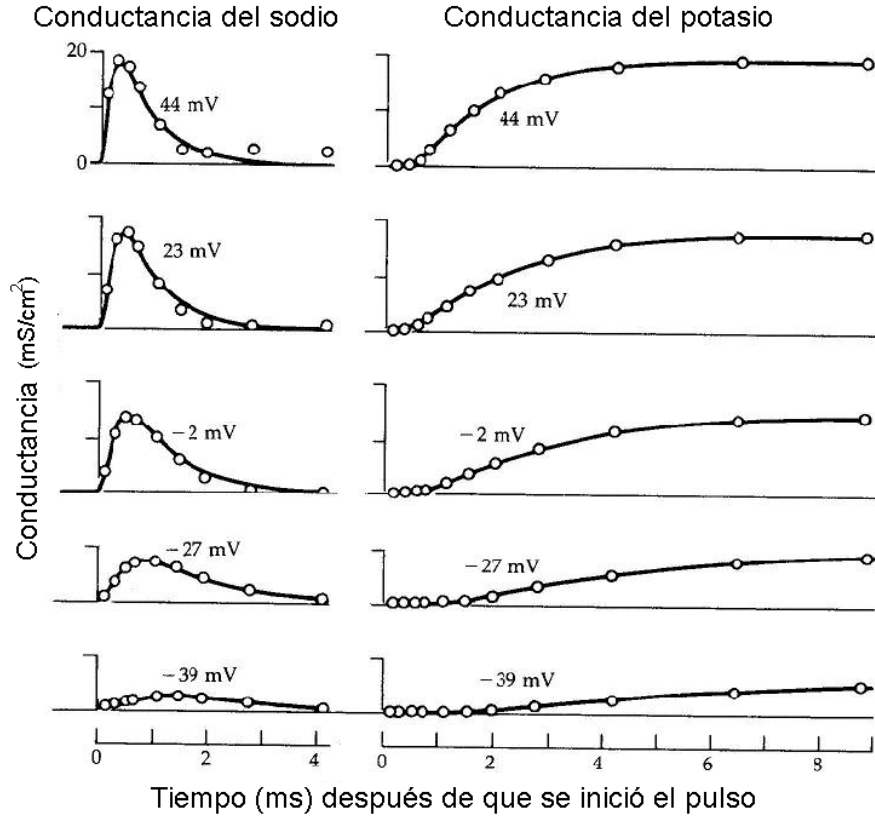


Figura 21: Curvas experimentales de la conductancia del sodio y del potasio del axón gigante de calamar.

Cada una de las variables (activación del sodio y del potasio, e inactivación del sodio) se eleva a una cierta potencia: el mínimo número al que se ajusten los datos experimentales:

$$\begin{aligned} g_K(t; v) &= G_K n^4(v, t) \\ g_{Na}(t; v) &= G_{Na} m^3(v, t) h(v, t). \end{aligned} \quad (14)$$

Para modelar las funciones m , h y n se pensará en partículas hipotéticas de sodio y potasio que tienen dos estados posibles: “abierto” y “cerrado”. Se comenzará con la variable de activación del potasio. Si n es la probabilidad de que una partícula de potasio esté abierta (que un canal de potasio se active),

$\alpha_n(v)(1 - n)$ es la probabilidad (que depende del voltaje) de transición de la partícula del estado cerrado al estado abierto y $\beta_n(v)n$ es la probabilidad (que también depende del voltaje) de transición de la partícula del estado abierto al estado cerrado. Considerando lo anterior se obtiene:

$$\begin{aligned}\frac{\Delta n}{\Delta t} &= \alpha_n(v)(\text{cerradas}) - \beta_n(v)(\text{abiertas}) \\ &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n.\end{aligned}$$

Sacando el límite de la ecuación cuando $\Delta t \rightarrow 0$, se obtiene:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n.$$

Las variables m y h se modelan de forma análoga a como se modeló n . En general, para $j = n, m, h$ se encuentra que:

$$\left. \frac{\partial j}{\partial t} \right|_{j=n,m,h} = \alpha_j(v)(1 - j) - \beta_j(v)j \Big|_{j=n,m,h}. \quad (15)$$

Finalmente se deducen las expresiones de $\alpha_j(v)$ y $\beta_j(v)$ con $j = m, h, n$. Para $j = m, h, n$ sea:

$$\begin{aligned}j_\infty(v) &= \frac{\alpha_j(v)}{\alpha_j(v) + \beta_j(v)} \\ \tau_j(v) &= \frac{1}{\alpha_j(v) + \beta_j(v)}.\end{aligned}$$

Sustituyendo las expresiones anteriores en la ecuación (15) se obtiene la ecuación cinética de primer orden:

$$\left. \frac{\partial j}{\partial t} \right|_{j=n,m,h} = \frac{1}{\tau_j(v)} [j_\infty(v) - j] \Big|_{j=n,m,h}.$$

Las soluciones de $\left. \frac{\partial j}{\partial t} \right|_{j=n,m,h}$ tienden al valor $j_\infty(v)$ cuando $t \rightarrow \infty$, y en el tiempo $\tau_j(v)$ la solución ha aumentado 63% de su valor final. La función $n_\infty(v)$ dice cuántos canales de potasio se abren para cada valor del potencial de la membrana y por tanto cuando $v \rightarrow \infty$, $n_\infty(v) \rightarrow 1$; la función $h_\infty(v)$ dice cuántos canales de sodio están disponibles para cada valor del potencial

de la membrana y por tanto cuando $v \rightarrow \infty$, $h_\infty(v) \rightarrow 0$; la función $m_\infty(v)$ dice cuántos canales de sodio se abren para cada valor del potencial de la membrana y por tanto cuando $v \rightarrow \infty$, $m_\infty(v) \rightarrow 1$. Las ecuaciones de las funciones $j_\infty(v)$ y $\tau_j(v)$, con $j = m, h, n$ se obtienen a partir de los datos experimentales; las curvas se observan en la figura 22.

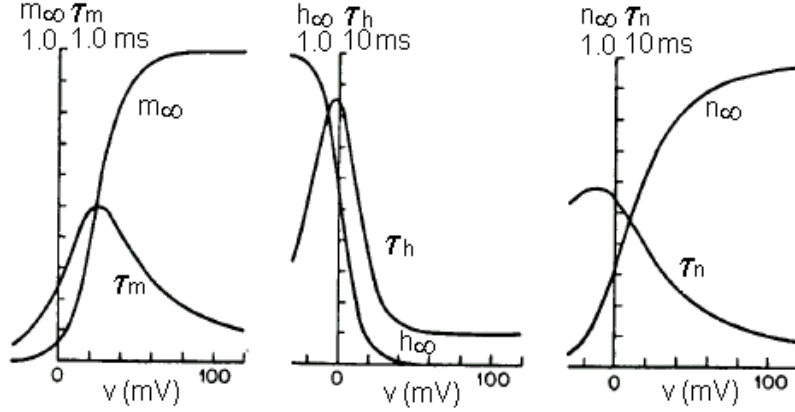


Figura 22: Gráfica de las funciones $j_\infty(v)$ y $\tau_j(v)$, con $j = m, h, n$.

4.2. Las ecuaciones de Hodgkin y Huxley

Tomando en cuenta las ecuaciones (12), (13), (14) y (15) se obtienen las **ecuaciones de Hodgkin y Huxley** (HH) que modelan el potencial de la membrana del axón gigante del calamar:

$$\begin{aligned}
 C_m \frac{\partial v(x, t)}{\partial t} &= \frac{r}{2R_i} \frac{\partial^2 v(x, t)}{\partial x^2} - G_{Na} m^3 h (v - \varepsilon_{Na}) - G_K n^4 (v - \varepsilon_K) \\
 &\quad - G_F (v - \varepsilon_F) + I \\
 \frac{\partial m}{\partial t} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m \\
 \frac{\partial h}{\partial t} &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h \\
 \frac{\partial n}{\partial t} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n,
 \end{aligned}$$

en donde:

$$\begin{aligned}
\alpha_m(v) &= 0,1 \frac{25-v}{e^{\frac{25-v}{10}} - 1} \\
\beta_m(v) &= 4e^{\frac{-v}{18}} \\
\alpha_h(v) &= 0,07e^{\frac{-v}{20}} \\
\beta_h(v) &= \frac{1}{e^{\frac{30-v}{10}} + 1} \\
\alpha_n(v) &= 0,01 \frac{10-v}{e^{\frac{10-v}{10}} - 1} \\
\beta_n(v) &= 0,125e^{\frac{-v}{80}}.
\end{aligned}$$

En las expresiones el potencial v es la desviación del potencial con respecto al potencial de reposo y está medido en unidades de mV . La densidad de corriente está medida en $\frac{\mu A}{cm^2}$ y la unidad de tiempo es $mseg$. El valor de las constantes es:

$$\begin{aligned}
C_m &= 1 \frac{\mu F}{cm^2} \\
G_{Na} &= 120 \frac{mS}{cm^2} \\
G_K &= 36 \frac{mS}{cm^2} \\
G_F &= 0,3 \frac{mS}{cm^2} \\
\varepsilon_{Na} &= 115mV \\
\varepsilon_K &= -12mV \\
\varepsilon_F &= 10,6mV.
\end{aligned}$$

Las expresiones anteriores son válidas siempre que el valor de la temperatura T a la cual se realizan las mediciones sea de $6,3^\circ C$. Si T es diferente, sólo hay que multiplicar los lados derechos de las ecuaciones para m , h y n por el factor $\phi = 3^{\frac{T-6.3}{10}}$.

Para elaborar las secciones del presente capítulo que hasta este momento se han expuesto, se consultó [Guevara, 2003], [Keener, 1998], [Rall, 1998], [Rinzel, 1978] y [Rinzel, 1998]. Todas las referencias anteriores presentan una visión actual del modelo de Hodgkin y Huxley.

4.2.1. Simulaciones numéricas de las ecuaciones de Hodgkin y Huxley

Para adquirir una idea de la dinámica detrás de las ecuaciones de HH, se van a integrar numéricamente algunas de sus soluciones considerando que se ha fijado el espacio (la dinámica es la que se observa en un punto del axón; ver sección 4.1.1). Tanto los cálculos como la visualización, fueron realizados con el analizador de sistemas dinámicos INTEGRA desarrollado en el Laboratorio de Dinámica No Lineal de la Facultad de Ciencias de la UNAM, accesible en la página:

[http : //www.dynamics.unam.edu/integrawindows](http://www.dynamics.unam.edu/integrawindows).

Todas las evoluciones de las variables dinámicas se obtuvieron utilizando el método Runge-Kutta de 4^o orden, con un tamaño de paso de 1×10^{-4} . En todos los casos se utilizaron los valores de los parámetros propuestos en la sección anterior.

Caso $I = 0$. El caso en el que el experimentador perturba momentáneamente el voltaje transmembranal (no inyecta una corriente sostenida), queda modelado con las ecuaciones de HH si en ellas se utiliza $I = 0$. Las condiciones iniciales m_0 , h_0 y n_0 de $m(t)$, $h(t)$ y $n(t)$ respectivamente, que se emplean, son sus valores de equilibrio (calculados con INTEGRA): $m_0 = 0,06$, $h_0 = 0,6$ y $n_0 = 0,32$. Con respecto a la condición inicial v_0 de $v(t)$ –que es el tamaño de la perturbación inducida por el experimentador– se analizarán dos casos: un valor menor al umbral de disparo y uno por arriba de éste. Si la perturbación es supraumbral se espera observar que el curso temporal de la variable $v(t)$ se asemeje a una espiga de voltaje, y si la perturbación es subumbral, se espera observar una señal en el voltaje cuya amplitud decaiga en el tiempo.

En la figura 23 se muestra el curso temporal de la variable $v(t)$ –el voltaje a través de la membrana del axón gigante de calamar– cuando la perturbación es subumbral y cuando es supraumbral. En ambos casos puede apreciarse cómo la dinámica que exhiben las ecuaciones de HH se corresponde perfectamente bien con la dinámica observada en un axón gigante de calamar: cuando $v_0 = 5mV$ la forma del curso temporal de $v(t)$ es idéntica a una señal subumbral y cuando $v_0 = 6mV$ la forma del curso temporal de $v(t)$ es idéntica a un potencial de acción.

Las curvas de las variables $m(t)$, $h(t)$ y $n(t)$ de las ecuaciones de Hodgkin y Huxley como funciones del tiempo, utilizando la misma escala de tiem-

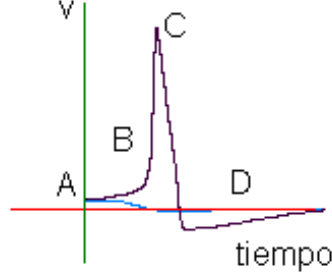


Figura 23: Evolución temporal del voltaje utilizando dos diferentes condiciones iniciales para la variable $v(t)$: $v_0 = 5mV$ (respuesta subumbral) y $v_0 = 6mV$ (potencial de acción).

po y las mismas condiciones iniciales, para el caso en el que sí ocurre un potencial de acción, se muestran en la figura 24. Se puede observar que el rápido incremento de $m(t)$, que se interpreta como una entrada rápida de iones de sodio, se corresponde con el aumento, igual de rápido, del potencial transmembranal $v(t)$. Gracias a su rápido acrecentamiento, a $m(t)$ y $v(t)$ se les llama variables rápidas del sistema de HH (ver figura 22). Se puede observar que la caída del potencial transmembranal está relacionado con una disminución (lenta) de la variable $h(t)$, que implica un menor número de canales de sodio disponibles, así como con el incremento (lento) de la variable $n(t)$, que se interpreta como la apertura de los canales de potasio. Gracias a su comportamiento, a estas dos variables se les llama variables lentas del sistema de HH (ver figura 22).

Caso $I \neq 0$. Cuando en las ecuaciones de HH se elige que el parámetro I sea una constante distinta de cero, se está simulando la situación en la que el experimentador inyecta una corriente constante al sistema.

A partir de las exploraciones numéricas se encuentra que para valores de corriente I menores que $10 \frac{\mu A}{cm^2}$ y valores de corriente I mayores que $160 \frac{\mu A}{cm^2}$, el sistema tiene un punto fijo estable: después de una perturbación en el voltaje, la solución tiende asintóticamente a su estado de equilibrio. Para intervalos de corriente intermedios, el punto fijo se inestabiliza y surge

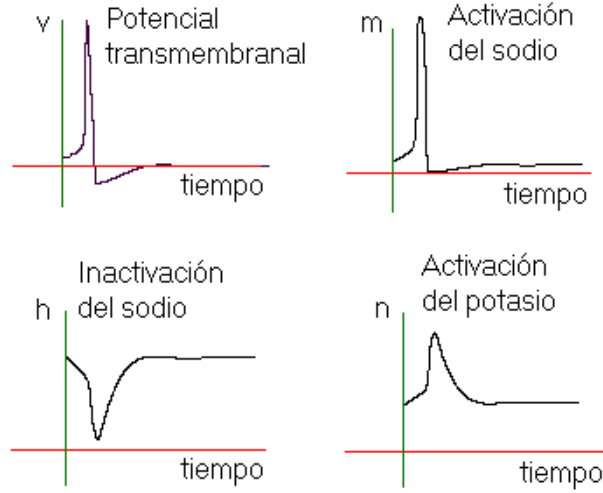


Figura 24: Evolución temporal de las variables $v(t)$, $m(t)$, $h(t)$ y $n(t)$ de las ecuaciones de HH cuando $I = 0$ y la perturbación en el voltaje es supraumbral.

un ciclo límite estable. Bajo esta configuración, la dinámica que exhibe el sistema se corresponde con los trenes de disparo de potenciales de acción. En la figura 25 se muestran las curvas de las cuatro variables dependientes de las ecuaciones de HH como funciones del tiempo, en el caso que la dinámica del sistema es análoga a los trenes de potenciales de acción.

Los cambios cualitativos que muestran las ecuaciones de HH cuando el parámetro I se va modificando, se corresponden con la **bifurcación de Andronov-Hopf** (ver teorema 2.6). Entender tal bifurcación bajo el escenario matemático de las ecuaciones de HH, no es fácil. Sin embargo en la sección 5.2.3, utilizando otro modelo para el voltaje transmembranal de una célula nerviosa, quedará completamente explicada, y por tanto quedará entendida la transición del régimen excitable al régimen oscilatorio de una célula nerviosa cuando se va modificando el valor de la corriente inducida.

En las ecuaciones de HH, además de la bifurcación que se observa modificando I , se pueden encontrar otras bifurcaciones al cambiar los valores de los parámetros G_{Na} , G_K , G_F , ε_{Na} , ε_K o ε_F . Sin embargo, como no es el espíritu del trabajo estudiar a fondo la dinámica que presenta este sistema de ecuaciones diferenciales, sino más bien exponer la construcción del mo-

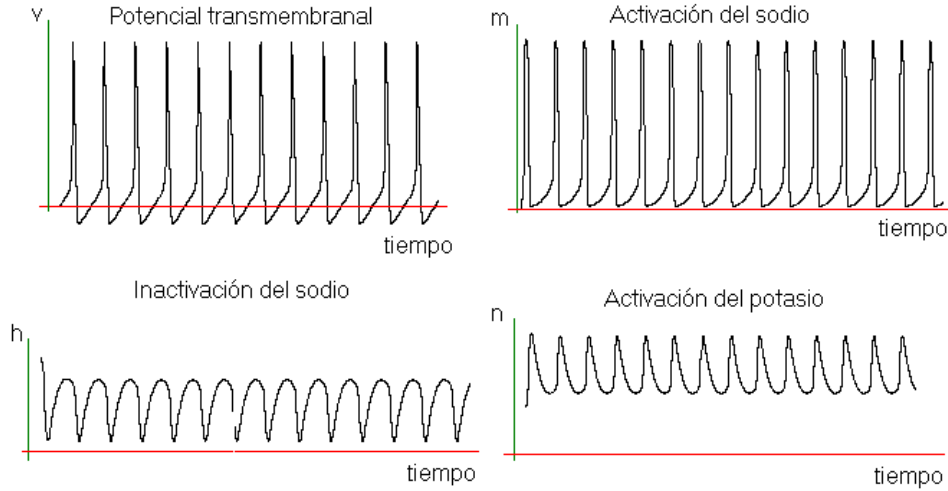


Figura 25: Evolución temporal de las variables $v(t)$, $m(t)$, $h(t)$ y $n(t)$ de las ecuaciones de HH, cuando se está dentro del régimen oscilatorio.

delo a partir de consideraciones biofísicas, así como exhibir la complejidad matemática que involucra, no se examinarán más. El propósito de mostrar algunas soluciones del sistema, es ver cómo concuerda su dinámica con la fenomenología que se observa experimentalmente.

4.3. Dos aproximaciones del sistema de Hodgkin y Huxley

Siguiendo con el espíritu de simplificar el escenario matemático para comprender y obtener información de la dinámica neuroeléctrica, se van a presentar dos subsistemas de las ecuaciones de HH que bajo ciertas condiciones aproximan al sistema total. El primero, el subsistema rápido, considera únicamente a las variables rápidas $m(t)$ y $v(t)$ del sistema de HH (fija a las variables lentas $h(t)$ y $n(t)$), y da cuenta de la dinámica del potencial de acción en su primera etapa: la despolarización. El segundo, el subsistema rápido-lento, considera una variable lenta y una rápida, y con ello da cuenta de toda la evolución del potencial de acción. La geometría de las soluciones en el plano fase del subsistema rápido-lento, es cualitativamente equivalente

a la del sistema de Fitzhugh-Nagumo que se expondrá con detalle en el siguiente capítulo. Los resultados que se exponen en esta sección están basados en [Abbott, 1990], [Keener, 1998] y [Rinzel, 1978].

4.3.1. El subsistema rápido

Una buena aproximación del desarrollo del potencial de acción durante su inicio, se logra fijando las variables lentas $n(t)$ y $h(t)$ del sistema de HH y considerando la dinámica de las variables rápidas $m(t)$ y $v(t)$ (ver figura 22). Si $n(t)$ y $h(t)$ permanecen constantes e iguales a sus valores de equilibrio $n_0 = 0,32$ y $h_0 = 0,6$, las ecuaciones de Hodgkin y Huxley se convierten en:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dv}{dt} &= -G_{Na}m^3h_0(v - V_{Na}) - G_Kn_0^4(v - V_K) - G_F(v - V_F) + I \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m. \end{aligned}$$

Las ecuaciones de las dos ceroclinas del sistema anteriore son (ver sección 2.2):

$$\begin{aligned} 0 &= -G_{Na}m^3h_0(v - V_{Na}) - G_Kn_0^4(v - V_K) - G_F(v - V_F) \\ 0 &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m \Rightarrow \\ v &= \frac{G_{Na}m^3h_0V_{Na} + G_Kn_0^4V_K + G_FV_F}{G_{Na}m^3h_0 + G_Kn_0^4 + G_F} \\ m &= \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} = m_\infty. \end{aligned} \tag{16}$$

En la figura 26 se trazan las gráficas de las curvas ceroclinas. Se observa que entre ellas se cruzan tres veces, lo cual se corresponde con tres puntos fijos (que no son puntos fijos del sistema completo de HH): dos estables (pe) y uno inestable (pi). Basándose en los incrementos (o decrementos) de la variable $v(t)$ al integrar el sistema, las soluciones que se aproximan al punto fijo estable de abscisa menor (pe_r), son interpretadas como aquellas soluciones que no exhiben un potencial de acción. Las soluciones que tienden al punto fijo estable de abscisa mayor (pe_e), son entendidas como aquellas soluciones en las que sí se tiene un potencial de acción. Siguiendo esta línea de pensamiento, es que al umbral de disparo de la célula nerviosa se le asocia con la frontera de la cuenca de atracción de los dos puntos fijos estables.

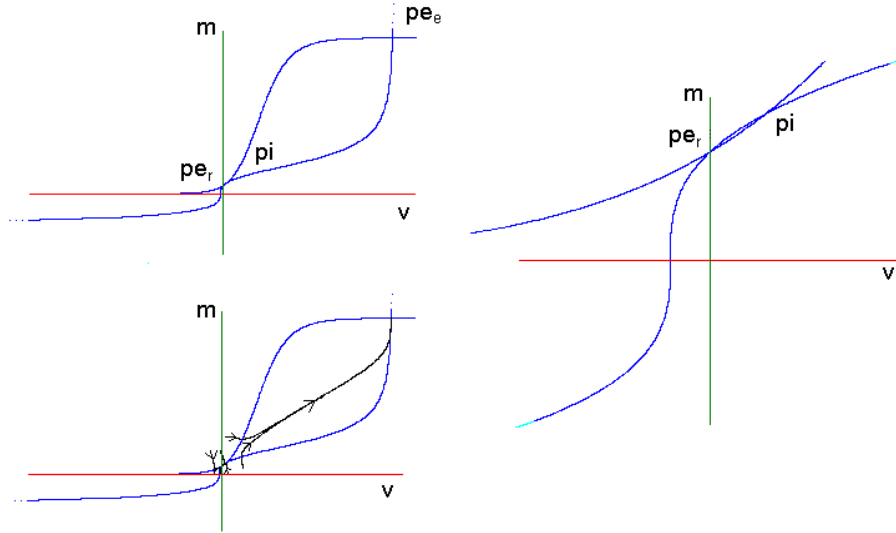


Figura 26: Arriba a la izquierda: ceroclinas del subsistema rápido de HH. Abajo a la izquierda: algunas soluciones del sistema. A la derecha: detalle de las ceroclinas.

Si $m(t)$ y $v(t)$ fueran las únicas variables del sistema de HH, el voltaje tendería al punto fijo que corresponde al estado de excitación o al punto fijo que corresponde al estado de reposo (dependiendo de las condiciones iniciales). Debido a que esto no sucede en el modelo completo, es necesario averiguar cómo las variables lentas del sistema, $n(t)$ y $h(t)$, afectan a la dinámica.

Después de que en la señal nerviosa se alcanza el máximo voltaje, se sabe que los canales de sodio se inactivan y que es la dinámica del potasio la que rige la dinámica del potencial de acción. Esto se traduce en el modelo de HH como una disminución en los valores de $h(t)$ y como un aumento en los valores de $n(t)$. Utilizando el subsistema rápido puede modelarse este hecho si se utilizan valores apropiados de n_0 y h_0 . Para describir la dinámica que emerge, se van a calcular varias ceroclinas del sistema utilizando valores de n_0 y h_0 tales que los primeros vayan aumentando y los segundos disminuyendo. Como la ceroclina para m no involucra a n_0 y h_0 , la única ceroclina que se afecta al modificar estos parámetros es la de v (ver ecuación (16)).

En la figura 27 se pintan las ceroclinas. Puede observarse que conforme h_0 disminuye y n_0 aumenta, la distancia entre el punto fijo pe_e y el punto fijo pi va acortándose hasta que colisionan para desaparecer. En el sistema queda únicamente el punto fijo estable pe_r , que es el que corresponde al potencial de reposo: todas las soluciones del sistema tienden asintóticamente a este valor. La bifurcación descrita es la **bifurcación nodo-silla** (ver [Hale, 1991]).

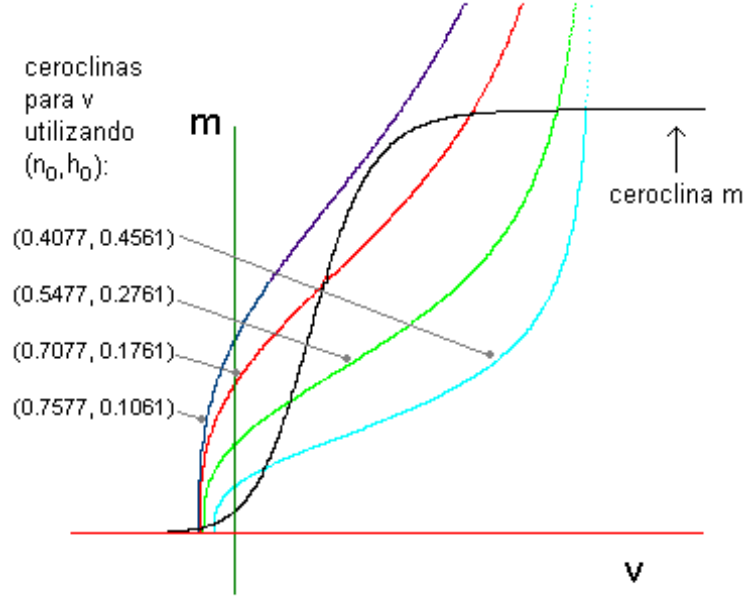


Figura 27: Se muestran las ceroclinas del subsistema rápido de HH para los siguientes valores de (n_0, h_0) : $(0,4077, 0,4561)$, $(0,5477, 0,2761)$, $(0,7077, 0,1761)$, $(0,7577, 0,1061)$. Como la ceroclina para m no se ve afectada, la única que se modifica es la de v .

4.3.2. El subsistema rápido-lento

Otra forma de reducir la complejidad del sistema de HH es observando que $\forall v, \tau_m(v) \ll \tau_h(v), \tau_n(v)$ (ver figura 22), y comprobando numéricamente que $\forall t, n(t) + h(t) \approx 0,8$. Como $\tau_m(v) \ll \tau_h(v), \tau_n(v)$ (el tiempo de activación de la variable m es mucho menor que los tiempos para n y h), se puede asumir

que $m(t)$ es una variable instantánea de v (que el tiempo en el que tarda en llegar a su valor asintótico $m_\infty(v)$ es cero):

$$m(t) = m_\infty(v) \quad \forall t.$$

La segunda observación permite suponer que:

$$h(t) = 0,8 - n(t) \quad \forall t.$$

Considerando únicamente la dinámica en un punto del axón (fijando el espacio) y los resultados de las dos observaciones anteriores se obtiene el subsistema rápido-lento del sistema de Hodgkin y Huxley:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dv}{dt} &= -G_{Na} m_\infty^3(0,8 - n)(v - V_{Na}) - G_K n^4(v - V_K) \\ &\quad - G_L(v - V_L) \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n. \end{aligned}$$

Las ecuaciones de las ceroclinas del subsistema rápido-lento, que se muestran en la figura 28, son:

$$\begin{aligned} v &= \frac{G_{Na} m_\infty^3(0,8 - n)V_{Na} + G_K n^4 V_K + G_L V_L}{G_{Na} m_\infty^3(0,8 - n) + G_K n^4 + G_L} \\ n &= \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} = n_\infty. \end{aligned}$$

Se observa que hay un único punto de equilibrio ($v_0 = -0,2$, $n_0 = 0,31$) y que es estable. En la figura 28 se pintan dos soluciones típicas del sistema: una realiza un larga excursión antes de acercarse al equilibrio (se consiguen valores de voltaje mucho mayores que el voltaje inicial) mientras que la otra regresa inmediatamente al valor de equilibrio (no se consiguen valores de voltaje mayores que el voltaje inicial). Fisiológicamente lo primero se interpreta como un potencial de acción y lo segundo como una respuesta pasiva por parte de la célula nerviosa.

Si la perturbación en v no es suficientemente grande –se encuentra a la izquierda del “brazo medio” de la ceroclina para v marcado en la figura 28– el campo vectorial hace que la solución regrese de forma inmediata al estado

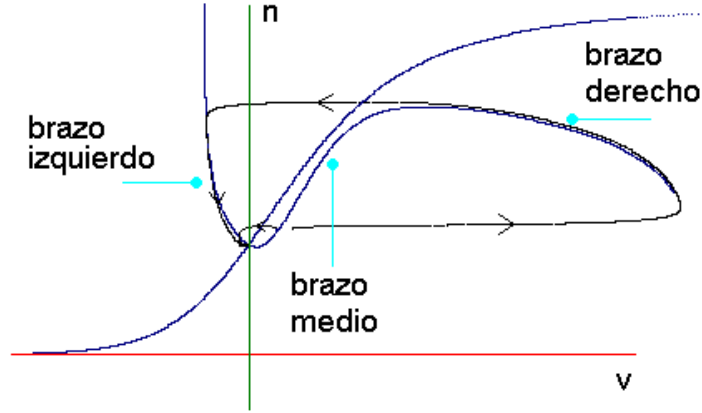


Figura 28: Ceroclinas del subsistema rápido-lento de HH y un par de soluciones típicas.

de reposo. Cuando la perturbación es suficientemente grande –que esté a la derecha del “brazo medio”– la solución se mueve de forma casi horizontal hasta alcanzar el “brazo derecho” de la ceroclina cúbica. A partir de ese momento la trayectoria sigue a la ceroclina hasta llegar al punto de abandono en el que n ya no puede crecer más. Después la trayectoria evoluciona horizontalmente hasta encontrarse con el “brazo izquierdo” de la ceroclina cúbica, sobre el que finalmente descende hasta llegar al punto fijo estable (ver figura 28).

5. El modelo de FitzHugh-Nagumo para el potencial de membrana

Lo que concierne al presente trabajo son los fenómenos inherentes a la excitabilidad, y el objetivo final es describir el comportamiento de un sistema excitable cuando es forzado periódicamente (ver capítulo 6). Como parte de los antecedentes del problema, en las secciones 3.2.2 y 4.2.1 se delineó lo que sucede cuando una neurona (un sistema excitable) se forza con una corriente constante: si la corriente está dentro de un rango de valores adecuado, se producen trenes periódicos de potenciales de acción.

El modelo de Hodgkin y Huxley es muy exitoso en el sentido de que replica la mayoría de las propiedades electrofisiológicas del axón gigante de calamar. Sin embargo, la complejidad matemática que involucra dificulta demasiado su análisis: se trata de un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales (ver capítulo 4). Para comprender mejor el fenómeno neuroeléctrico, se han construido modelos que presentan una estructura matemática más simple y que capturan la esencia dinámica de algunos de los procesos involucrados de la dinámica de una neurona (por ejemplo: [Abbott, 1990], [Carrillo, 2001], [Keener, 1983], [Mendoza, 1998], [Mendoza, 2001] y [Zeller, 1995]). Estos análogos proveen esquemas teóricos que permiten el entendimiento de los fenómenos estudiados a diferentes niveles de detalle.

En este capítulo se expone el **modelo de FitzHugh-Nagumo** (FHN). Con él se entiende tanto el fenómeno de la excitabilidad, como la transición entre el régimen excitable y el oscilatorio, que como ya se adelantó, está relacionado con la bifurcación de Andronov-Hopf. Es importante mencionar la gran ayuda que recibí para la confección de este capítulo por parte del Dr. Fernando Ongay Larios de la Universidad Autónoma del Estado de México. Una versión de éste se publicó en [Barriga, 2003] (disponible en *www.dynamics.unam.edu*): allí se citan las referencias utilizadas para su elaboración.

5.1. Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo

El investigador Richard FitzHugh, basado en los trabajos previos de Balthazar van der Pol y K. F. Bonhoeffer, propuso una simplificación considerable del modelo de Hodgkin y Huxley. Su modelo –a quien él llamó el modelo de van der Pol-Bonhoeffer– consta de dos ecuaciones diferenciales de

primer orden, una lineal y la otra cúbica. Simultánea e independientemente del trabajo de FitzHugh, el investigador japonés Jin-ichi Nagumo propuso, como análogo neuronal, un circuito electrónico no lineal, gobernado por un sistema de dos ecuaciones, también semejantes a las de van der Pol (una versión moderna del circuito se puede consultar en [Hoppensteadt, 1989]).

Actualmente, al análogo simplificado propuesto por estos autores se le conoce como modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN). Hoy, su importancia trasciende el ámbito de la biofísica y la neurofisiología, siendo de interés para los profesionales de otras ramas de la ciencia que necesitan comprender la constelación de fenómenos no lineales, que son concomitantes al fenómeno de excitabilidad.

El sistema de FHN se presenta generalmente en la forma siguiente:

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= V(v, w) = I - v(v - a)(v - 1) - w \\ \frac{dw}{dt} &= W(v, w) = b(v - gw),\end{aligned}\tag{17}$$

donde $I, g \geq 0$, $b > 0$ y $0 < a < 1$ son los parámetros.

El modelo no describe detalladamente la realidad biofísica de las células nerviosas, más bien es un análogo que imita la dinámica neuronal. Para poder hacer la interpretación de la dinámica del sistema de FHN en términos biofísicos, se traduce a la variable de estado v como el voltaje a través de la membrana y se considera que el parámetro I representa la corriente externa aplicada a la célula nerviosa. Siguiendo a FitzHugh, conviene pensar a la variable de estado w , como una variable de recuperación del sistema sin significado biofísico específico. Como se verá a lo largo del capítulo, los parámetros g , b y a están relacionados con el número de puntos fijos que presente el sistema, así como con la naturaleza de éstos (estables o inestables)

5.1.1. Los atractores globales

Para comenzar el estudio del sistema de FHN se analizará su comportamiento a gran escala, demostrando que sus atractores son compactos y que no hay trayectorias que se escapen a infinito.

Teorema 5.1 *En el sistema de FHN las curvas-solución están definidas $\forall t \in \mathbb{R}$.*

Demostración. Sea $v^2 + w^2 \gg 1$ (en el espacio de estados del sistema de FHN un círculo de radio suficientemente grande con centro en el origen). Para cada punto sobre el círculo, el producto punto entre el campo vectorial y un vector que apunta hacia el origen del sistema de coordenadas es:

$$\begin{aligned} & (V(v, w), W(v, w)) \cdot (-v, -w) \\ = & (I - v(v - a)(v - 1) - w, b(v - gw)) \cdot (-v, -w) \\ = & v^4 - (a + 1)v^3 + av^2 + (1 - b)vw + bgw^2 - Iv > 0 \end{aligned}$$

(para un círculo suficientemente grande). Esto significa que la proyección del campo vectorial en el círculo sobre los vectores que apuntan hacia el origen del sistema de coordenadas, es positiva: eventualmente las trayectorias llegan al interior de la variedad que se propuso, y además que nunca vuelven a traspasarla. Siguiendo el **teorema de Poincaré-Bendixon** (ver teorema 2.5), se concluye que los atractores de FHN son compactos y no hay trayectorias que se escapen a infinito. ■

5.1.2. Los puntos de equilibrio

Además de conocer que los atractores del sistema de FHN son compactos, para tener una idea clara de la dinámica del sistema, es necesario estudiar la dinámica local alrededor de los puntos de equilibrio. Es menester investigar el número de sus puntos fijos, así como la estabilidad de los mismos.

Igualando a cero las ecuaciones del sistema de FitzHugh-Nagumo, se encuentran las ecuaciones de las ceroquinas:

$$\begin{aligned} 0 &= I - v(v - a)(v - 1) - w \\ 0 &= b(v - gw). \end{aligned}$$

Por lo tanto:

$$\begin{aligned} w &= I - v(v - a)(v - 1) \\ w &= g^{-1}v. \end{aligned} \tag{18}$$

A la primera ecuación le corresponde la gráfica de un polinomio cúbico y la segunda se corresponde con la gráfica de una recta que pasa por el origen. Los puntos en donde estas curvas (la cúbica y la recta) se intersectan, son los puntos de equilibrio del sistema (no se producen cambios ni en v , ni en w).

Como estas curvas pueden tener hasta tres intersecciones, el número máximo de equilibrios del sistema FHN es tres. Ejemplos de cuando se tienen uno, dos o tres puntos fijos se muestran en la figura 29.

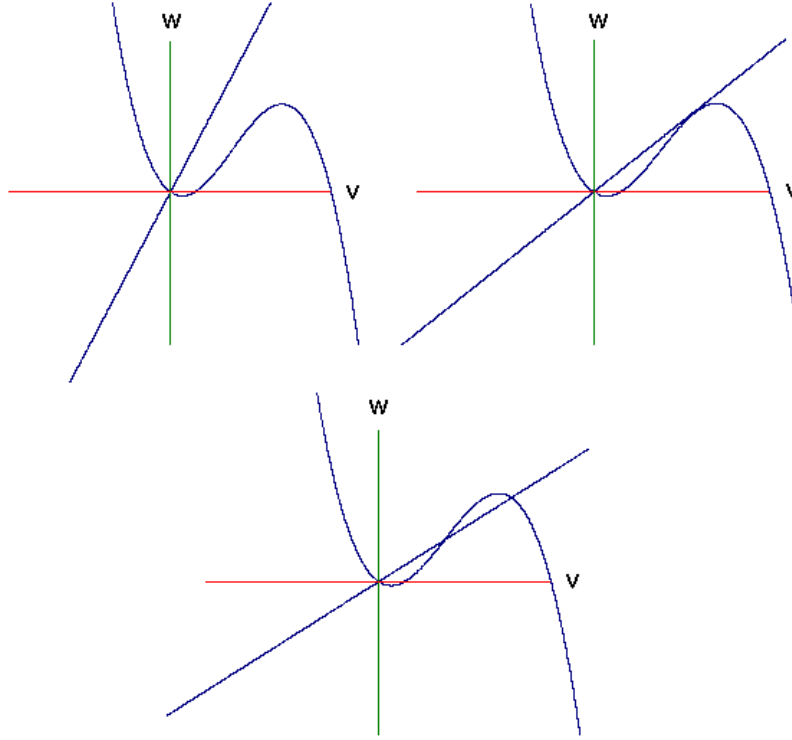


Figura 29: Con INTEGRA se grafican las dos ceroclinas del sistema de FitzHugh-Nagumo. Dependiendo del valor de los parámetros se pueden tener uno, dos o tres cruces. Aquí se muestran tres ejemplos: si $a = 0,15$, $b = 0,01$, $g = 2,5$, $I = 0$ se tiene un solo punto fijo; si $a = 0,15$, $b = 0,01$, $g = 5,45$, $I = 0$ se tienen dos puntos fijos; si $a = 0,15$, $b = 0,01$, $g = 7,0$, $I = 0$ se tienen tres puntos fijos.

Para conocer la estabilidad de los puntos fijos del sistema de FHN, debe de analizarse la parte lineal del campo vectorial (ver sección 2.2.3 y en especial el teorema 2.4). La matriz A , de linealización del sistema FHN alrededor del punto fijo $(\xi, \eta) = (v_0, w_0)$ es:

$$\left[\begin{array}{cc} \frac{\partial V}{\partial v} & \frac{\partial V}{\partial w} \\ \frac{\partial W}{\partial v} & \frac{\partial W}{\partial w} \end{array} \right]_{(v,w)=(v_0,w_0)} = \left[\begin{array}{cc} -3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a & -1 \\ b & -bg \end{array} \right]$$

y el sistema linealizado alrededor del equilibrio es:

$$\begin{aligned} \dot{v} &= (-3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a) v - w \\ \dot{w} &= b(v - gw). \end{aligned} \quad (19)$$

5.2. Análisis paramétrico

Típicamente, los resultados experimentales muestran que las neuronas tienen un solo estado de equilibrio, correspondiente al potencial de reposo de la membrana (ver sección 3.2.1). Para que el sistema FHN sea un buen modelo de la actividad neuroeléctrica, debe configurarse de tal forma que se garantice la existencia de una única solución de equilibrio.

5.2.1. Existencia de un único estado de equilibrio

Como se observó anteriormente, dependiendo de los valores de sus parámetros, el sistema FHN puede tener uno, dos o tres estados de equilibrio. Se quiere averiguar bajo qué condiciones paramétricas se asegura la existencia de un único punto de equilibrio.

Por principio de cuentas se hace notar que el parámetro b no es relevante en el análisis: las coordenadas de los puntos de equilibrio del sistema no dependen de b , ya que éste no figura en las ecuaciones de las ceroclinas. Conviene hacer dos observaciones geométricas en el plano fase del sistema FHN: si se mantienen fijos los parámetros a y g , la modificación de los valores del parámetro I , tiene como consecuencia la traslación de la ceroclina cúbica en la dirección del eje w ; si se mantienen fijos los parámetros I y a , el modificar el parámetro g tiene como efecto un cambio en el valor de la pendiente de la ceroclina recta. A partir de estas consideraciones, no es difícil llegar a la siguiente observación geométrica:

Observación 5.1 *Se fija arbitrariamente el parámetro a en el intervalo $(0, 1)$ y se denota por m a la pendiente de la ceroclina cúbica en su punto de inflexión. Si la pendiente $\left(\frac{1}{g}\right)$ de la ceroclina recta es mayor o igual a m , para todo valor del parámetro I el sistema FHN tiene un único equilibrio.*

A continuación se calcula el valor de la pendiente de la ceroclina cúbica, $w = I - v(v - a)(v - 1)$, en su punto de inflexión. Como:

$$\frac{d^2w}{dv^2} = -6v + 2(a + 1)$$

y

$$\frac{d^2w}{dv^2} = 0 \iff v = \frac{a + 1}{3},$$

entonces en $v = \frac{a + 1}{3} = c$, la ceroclina cúbica tiene el punto de inflexión. La pendiente que tiene la ceroclina en este valor se calcula fácilmente:

$$\left. \frac{dw}{dv} \right|_c = \frac{a^2 - a + 1}{3} = m.$$

Así se obtiene el siguiente resultado.

Proposición 5.1 *Para cualquier selección de parámetros, (a, I, b, g) , del sistema FHN, si se cumple la condición*

$$\frac{1}{g} \geq m, \tag{20}$$

hay un único equilibrio.

Demostración. Basta probar que si $\frac{1}{g} \geq m$, para cualquier selección de parámetros (a, I, b, g) ,

$$\begin{aligned} p(v) &= g^{-1}v - I + v(v - a)(v - 1) \\ &= g^{-1}v + f(v) \end{aligned}$$

tiene una única raíz real (i.e. hay un único equilibrio; ver ecuación (18)).

Se considera que $\frac{1}{g} \geq m$. Como $m \geq f'(v) \forall v$ (la pendiente de la cúbica en el punto de inflexión es la más grande de todas las pendientes) y

$$m = \frac{(a - 1)^2 + a}{3} > 0$$

$$\Rightarrow p'(v) = g^{-1} + f'(v) \geq m + f'(v) \geq 0 \forall v.$$

Si se supone que $p(v)$ tiene tres raíces reales y diferentes: v_0 , v_1 y v_2 , entonces:

$$\begin{aligned} p(v) &= (v - v_0)(v - v_1)(v - v_2) \\ \Rightarrow p'(v) &= (v - v_0)(v - v_1) + (v - v_0)(v - v_2) + (v - v_1)(v - v_2) \\ \Rightarrow p'(v_1) &= (v_1 - v_0)(v_1 - v_2). \end{aligned}$$

Sin pérdida de generalidad, sea $v_0 < v_1 < v_2$, entonces:

$$p'(v_1) = (v_1 - v_0)(v_1 - v_2) < 0 !$$

Por lo tanto, si $\frac{1}{g} \geq m$, $p(v)$ tiene una única raíz real. ■

En el resto de este capítulo se supondrá que la condición de la existencia de un único equilibrio se cumple y se analizarán las diferentes posibilidades dinámicas del sistema en dos situaciones de interés: cuando $I = 0$ (caso autónomo) y cuando $I \neq 0$ (caso forzado).

5.2.2. Caso autónomo

Se analiza primero el caso en el que $I = 0$, lo cual significa que a la membrana neuronal no se le aplica corriente alguna. Bajo estas condiciones, los experimentos fisiológicos revelan que el potencial de reposo se comporta como un atractor (ver sección 3.2). Si el potencial de la membrana es perturbado con un pulso de corriente, espontáneamente se recupera regresando a su valor inicial (potencial de reposo).

En el modelo matemático de FHN, cuando $I = 0$ y se cumple la desigualdad (20), el origen $(v_0, w_0) = (0, 0)$ es el único estado de equilibrio del sistema. Faltan por encontrar las configuraciones paramétricas que aseguren que este (único) estado de equilibrio sea estable, como debe corresponder a la realidad biológica observada. Para ello se aplica el procedimiento de linealización y se buscan condiciones sobre los parámetros que hagan que la parte real de los valores propios del sistema linealizado sea menor que cero (ver sección 2.2.3).

De acuerdo con la ecuación (19), el sistema linealizado alrededor del $(0, 0)$ es:

$$\begin{aligned} \dot{v} &= -av - w \\ \dot{w} &= b(v - gw). \end{aligned}$$

Los valores propios del sistema son:

$$\begin{aligned}\lambda_{1,2} &= \frac{1}{2} \left[(-a - bg) \pm \sqrt{(-a - bg)^2 - 4(abg + b)} \right] \\ &= -\left(\frac{a + bg}{2}\right) \pm \frac{\sqrt{(a - bg)^2 - 4b}}{2}.\end{aligned}$$

Para llevar a cabo el análisis conviene separar dos casos: cuando los valores propios son reales y cuando son complejos.

Caso real. Se produce cuando $(a - bg)^2 \geq 4b$. Para que los valores propios sean menores que cero, se tiene que cumplir que $a + bg > \sqrt{(a - bg)^2 - 4b}$, lo cual implica que $ga > -1$. Esto siempre se cumple: desde el plantemiento de las hipótesis del modelo FHN se supuso que $a, b > 0$ y $g \geq 0$.

Caso complejo. Se produce cuando $(a - bg)^2 < 4b$. La parte real de los valores propios es menor que cero si $a + bg > 0$. Esto siempre se cumple ya que $a, b > 0$ y $g \geq 0$.

Así se llega a la conclusión que expresa la siguiente proposición:

Proposición 5.2 *Si en el sistema de FHN existe un solo punto fijo y en ausencia de estimulación externa (es decir, cuando $I = 0$), para todo valor de los parámetros $a, b > 0$ y $g \geq 0$, el estado de equilibrio $(v_0, w_0) = (0, 0)$ es siempre asintóticamente estable.*

En la figura 30 se muestran las curvas de diversos cálculos numéricos. En ella se despliegan las ceroclinas del sistema FHN y algunas órbitas en el espacio fase, así como los correspondientes cursos temporales del voltaje. Conviene notar que como las constantes utilizadas, $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$ verifican la condición (20), el sistema tiene un único estado de equilibrio. Por la proposición anterior este estado de equilibrio es $(v_0, w_0) = (0, 0)$ y es un atractor.

Se aprecia que los cursos temporales que produce el modelo son cualitativamente iguales a los potenciales de acción que se observan en el experimento (comparar con la figura 13). Se muestra además, que el experimento de perturbación del potencial de reposo de la neurona, queda bien modelado por las ecuaciones del sistema FHN: si se escogen condiciones iniciales de la forma $(v_i, w_i) = (v_u \pm n\varepsilon, 0)$ donde v_u es el potencial umbral, ε una constante positiva mayor que cero y $n \in \mathbb{N}$, cuando se está a la izquierda del voltaje umbral se obtiene una respuesta pasiva (lineal) cuyo voltaje no excede a la amplitud de la perturbación inicial; cuando la perturbación cruza el valor umbral,

se obtiene una respuesta activa (no lineal) caracterizada por un incremento desproporcionado del voltaje $v(t)$, cuyo valor máximo es mucho mayor que el valor de la perturbación inicial. Finalmente se observa que la diferencia entre los cursos temporales de perturbaciones que superan el umbral es muy poco significativa, dando lugar a potenciales de acción que son prácticamente indistinguibles.

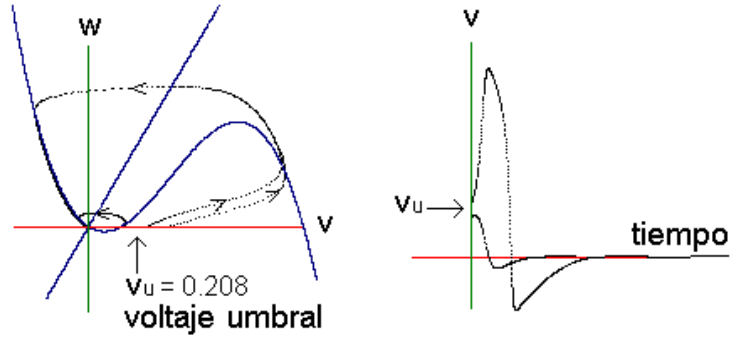


Figura 30: Fenómeno de excitabilidad. Izquierda: órbitas en el espacio de estados. Derecha: correspondientes cursos temporales del potencial eléctrico. Los parámetros utilizados en ambos casos son $I = 0$, $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$.

5.2.3. Estimulación de la célula con una corriente continua

Ahora se investiga la forma en que la membrana responde cuando se le aplica una corriente I constante en el tiempo (lo que en la jerga de los electrónicos se conoce como una corriente continua). Biofísicamente se espera que exista un valor crítico de I –la corriente aplicada– a partir del cual la dinámica eléctrica de la membrana celular exhiba trenes periódicos de potenciales de acción, cuya frecuencia varíe crecientemente al aumentar la intensidad de la corriente (ver sección 3.2.2).

El aumentar el valor de la corriente I en el modelo de FHN, tiene como consecuencia la traslación de la gráfica de la ceroquina cúbica verticalmente en el sentido positivo del eje w del plano fase, lo que tiene como efecto incrementar el valor de la componente v del estado de equilibrio del sistema

(ver figura 33). Los experimentos numéricos revelan que para valores de corriente suficientemente pequeños y suficientemente grandes, el sistema exhibe un punto de equilibrio estable. Sin embargo, para valores de equilibrio intermedios, ese punto fijo se inestabiliza, dando lugar a un ciclo límite estable. La descripción anterior se corresponde con la **bifurcación de Andronov-Hopf**; en la siguiente sección se le estudiará con suficiente detalle.

5.2.4. La bifurcación de Andronov-Hopf

En la presente sección se probará la existencia de la bifurcación de Andronov-Hopf en el sistema FHN, cuando se varía el valor de la corriente I . La bifurcación se da, cuando entre otras cosas, el valor de la traza de la matriz de linealización del sistema es cero (ver teorema 2.6). En el caso de FHN (ver ecuaciones (19)), cuando:

$$\begin{aligned} -3v^2 + 2(a+1)v - a - bg &= 0 \\ \Rightarrow v_{\pm} &= \frac{a+1}{3} \pm \sqrt{\frac{1}{3} \left(\frac{a^2 - a + 1}{3} - bg \right)} \\ \Rightarrow v_{\pm} &= c \pm \sqrt{\frac{1}{3} (m - bg)}, \end{aligned} \tag{21}$$

en donde $c = \frac{a+1}{3}$ y $m = \frac{a^2 - a + 1}{3}$. Se hace notar que para que existan soluciones reales es necesario que $m \geq bg$.

Es conveniente conocer los valores de la corriente I en los que se tenga un punto de equilibrio y en los que la traza de la matriz de linealización evaluada en ese punto sea cero. El lugar geométrico de los equilibrios en el plano $I - v$ se obtiene de la ecuación (18):

$$\begin{aligned} I(v) &= g^{-1}v + v(v-a)(v-1) \\ &= v^3 - (a+1)v^2 + (a+g^{-1})v \\ &= v^3 - 3cv^2 + (3c-1+g^{-1})v. \end{aligned}$$

Para $g \leq \frac{m}{b}$ (necesario para que se tengan soluciones reales), se calcula el valor de $I(v_+)$ e $I(v_-)$ (los puntos $I(v)$ en los que se tiene un equilibrio y

en donde la traza de la linealización es cero):

$$\begin{aligned} I(v_+) &= \left(c + \sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} \right) \frac{-2gc^2 - cg\sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} + \frac{g}{3}(m - bg) + 3cg - g + 1}{g} \\ I(v_-) &= \left(c - \sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} \right) \frac{-2gc^2 + cg\sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} + \frac{g}{3}(m - bg) + 3cg - g + 1}{g}. \end{aligned} \quad (22)$$

Para probar que ocurre una bifurcación de Andronov-Hopf en $I(v_+)$ e $I(v_-)$, es necesario demostrar que al cruzar por estos puntos variando el valor de I , la traza de la linealización cambia de signo. Cuando la función $I(v)$ es invertible, lo anterior es equivalente a probar que la traza de la matriz de linealización cambia de signo cuando se cruza por las raíces de la ecuación (21), variando el valor de v . De aquí la pertinencia de la siguiente observación:

Observación 5.2 *Se considera $I(v) = v^3 - 3cv^2 + (3c - 1 + g^{-1})v$. Si $m < g^{-1}$ la función $I(v)$ es invertible.*

Demostración. La derivada de la función es:

$$\begin{aligned} I'(v) &= 3v^2 - 6cv + 3c - 1 + g^{-1} \\ &= \left(v - \left(c + \sqrt{\frac{1}{3}(m - g^{-1})} \right) \right) \left(v - \left(c - \sqrt{\frac{1}{3}(m - g^{-1})} \right) \right). \end{aligned}$$

Cuando la derivada de la función es siempre positiva o siempre negativa (cuando no hay raíces reales) la función es invertible. $I'(v)$ tiene raíces complejas si y sólo si $m < g^{-1}$. ■

Ahora es posible enunciar el teorema relacionado con la bifurcación de Andronov-Hopf.

Teorema 5.2 *Si $g < \min \left\{ \frac{1}{m}, \frac{m}{b} \right\}$, en*

$$\begin{aligned} I(v_+) &= \left(c + \sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} \right) \frac{-2gc^2 - cg\sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} + \frac{g}{3}(m - bg) + 3cg - g + 1}{g} \\ I(v_-) &= \left(c - \sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} \right) \frac{-2gc^2 + cg\sqrt{\frac{1}{3}(m - bg)} + \frac{g}{3}(m - bg) + 3cg - g + 1}{g}. \end{aligned}$$

(ecuaciones (22)) se da una bifurcación de Andronov-Hopf.

Demostración. Como $g < \frac{m}{b}$, en $I(v_{\pm})$ la traza de la linealización se anula (ver ecuación (21)). Falta por probar que al cruzar por estos puntos variando el valor de I , la traza de la linealización cambia de signo. Como se cumple que $g < \frac{1}{m}$, la función $I(v)$ es invertible (observación 5.2) y probar lo anterior, es equivalente a probar que la traza de la matriz de linealización cambia de signo cuando se cruza por los puntos v_+ y v_- variando el valor de v .

La función de la traza es (ver ecuación (19)):

$$\begin{aligned} T(v) &= -3v^2 + 2(a+1)v - a - bg \\ &= -3v^2 + 6cv - (3c-1) - bg \\ \Rightarrow T'(v) &= 6(c-v). \end{aligned}$$

Como $T'(v) \neq 0 \forall v \notin \{c\}$; $v_+, v_- \neq c$ y $T(v_+) = T(v_-) = 0$, implica que la función traza cambia de signo al cruzar por los puntos v_+ y v_- variando el valor de v . ■

Resumiendo. Si los parámetros del sistema FHN satisfacen la condición:

$$g \geq \min \left\{ \frac{1}{m}, \frac{m}{b} \right\},$$

el equilibrio del sistema es asintóticamente estable para toda I . En este caso, el incrementar la corriente tiene sólo el efecto de aumentar el valor de la componente v del equilibrio (i.e. el valor del potencial de reposo), como lo ilustra la figura 31.

Cuando se tiene una configuración paramétrica del sistema FHN tal que $g < \min \left\{ \frac{1}{m}, \frac{m}{b} \right\}$, hay dos valores de la corriente aplicada, $I(v_+(g, b))$ e $I(v_-(g, b))$, para los cuales la traza de la matriz de linealización del sistema en el punto de equilibrio se anula y tales que al traspasarlos, variando el valor de I , la traza cambia de signo. Como el signo de la traza de la matriz de linealización da el signo de la parte real de los valores propios del sistema linealizado, asociado a esta transición se produce un cambio en la estabilidad del equilibrio. Este hecho se ilustra en la figura 32.

Se observa que asociado al proceso de inestabilización del estado de equilibrio, aparece un ciclo límite estable (i.e. una órbita periódica atractora). En la figura 33 se muestra cómo al aumentar los valores de la corriente I se produce la transición, entre régimen excitable y el régimen oscilatorio, del sistema FHN. En la figura 34 se muestra cómo, de acuerdo a lo observado

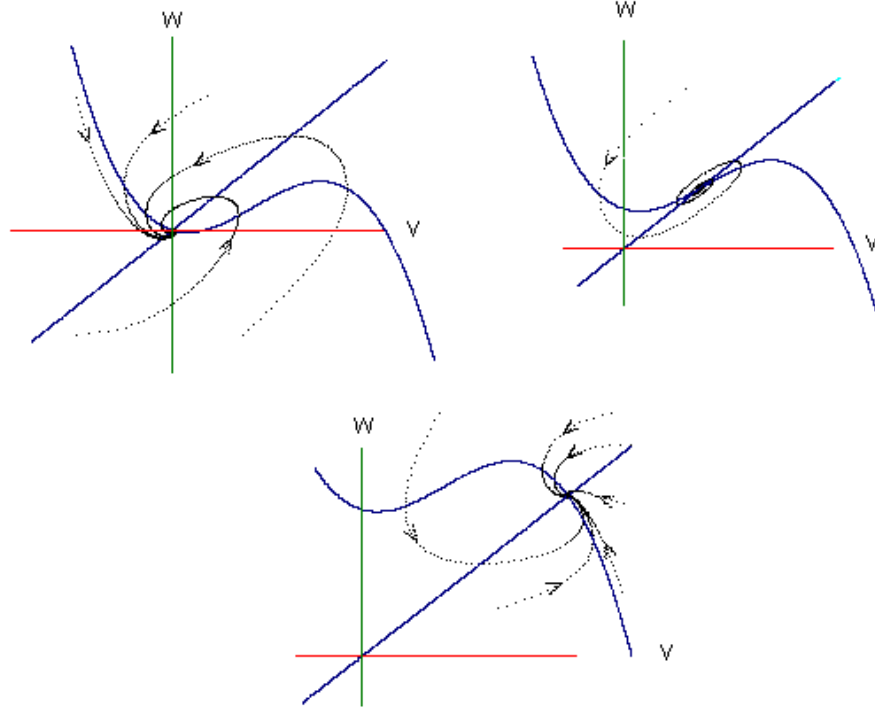


Figura 31: Configuración paramétrica ($a = 0,15$, $b = 0,14$ y $g = 2,5$) en la cual, para todo valor de I , el punto de equilibrio resulta ser un atractor. Los valores de la corriente para cada una de las gráficas son $I = 0,01$ (arriba a la izquierda), $I = 0,095$ (arriba a la derecha) e $I = 0,35$ (abajo).

experimentalmente (comparar con la figura 35), la frecuencia de disparo de los trenes de potenciales de acción aumenta con la intensidad de la corriente.

En la figura 36 se muestra una secuencia de ciclos límite en la que se van disminuyendo los valores del parámetro b . El límite $b \rightarrow 0$, es lo que se conoce en la jerga matemática como el límite singular del sistema de ecuaciones diferenciales. Cuando $b \ll 1$ el modelo FHN reproduce cualitativamente la dinámica del potencial de acción de una neurona. En este caso se obtienen trayectorias en el espacio de estados casi horizontales, debido a que la variable w se vuelve muy lenta respecto a la variable v : los valores de \dot{w} se hacen mucho más pequeños que los de \dot{v} (al respecto, ver ecuación (17)). Se hace notar que

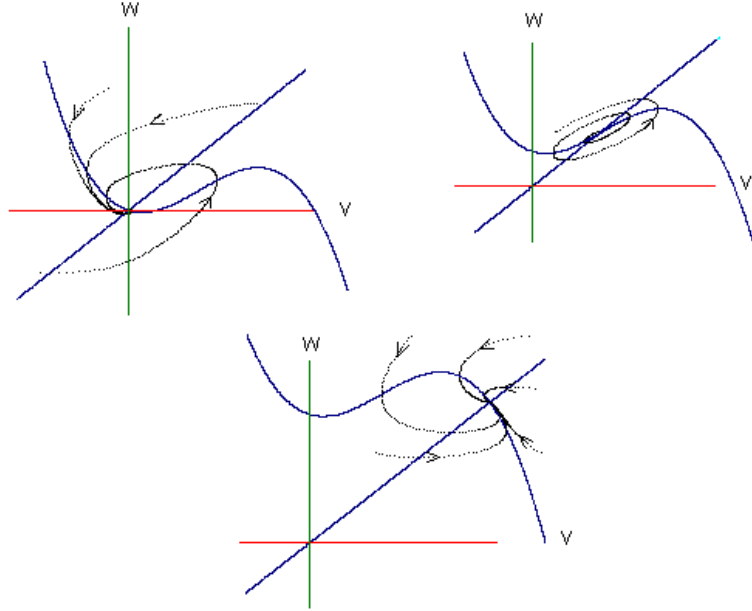


Figura 32: Configuración paramétrica ($a = 0,15$, $b = 0,08$ y $g = 2,5$) en la cual el estado de equilibrio pierde la estabilidad al incrementar la intensidad de la corriente aplicada. Se observa que un incremento adicional de la corriente aplicada, puede volver a estabilizar el voltaje de reposo. Los valores de la corriente, para cada una de las gráficas son $I = 0,01$ (arriba a la izquierda), $I = 0,095$ (arriba a la derecha) e $I = 0,35$ (abajo).

cerca de la ceroclina cúbica los valores de \dot{v} también son pequeños y entonces \dot{v} y \dot{w} pueden tener el mismo orden de magnitud.

Con respecto a este límite, es pertinente hacer la siguiente observación. De la ecuación (21), cuando $b \rightarrow 0$ o $g \rightarrow 0$ se observa que:

$$\begin{aligned} v_+ &\rightarrow c + \sqrt{\frac{m}{3}} \\ v_- &\rightarrow c - \sqrt{\frac{m}{3}}. \end{aligned}$$

A continuación se demuestra que en estos valores, la ceroclina cúbica alcanza el máximo y el mínimo respectivamente. Los puntos críticos de la

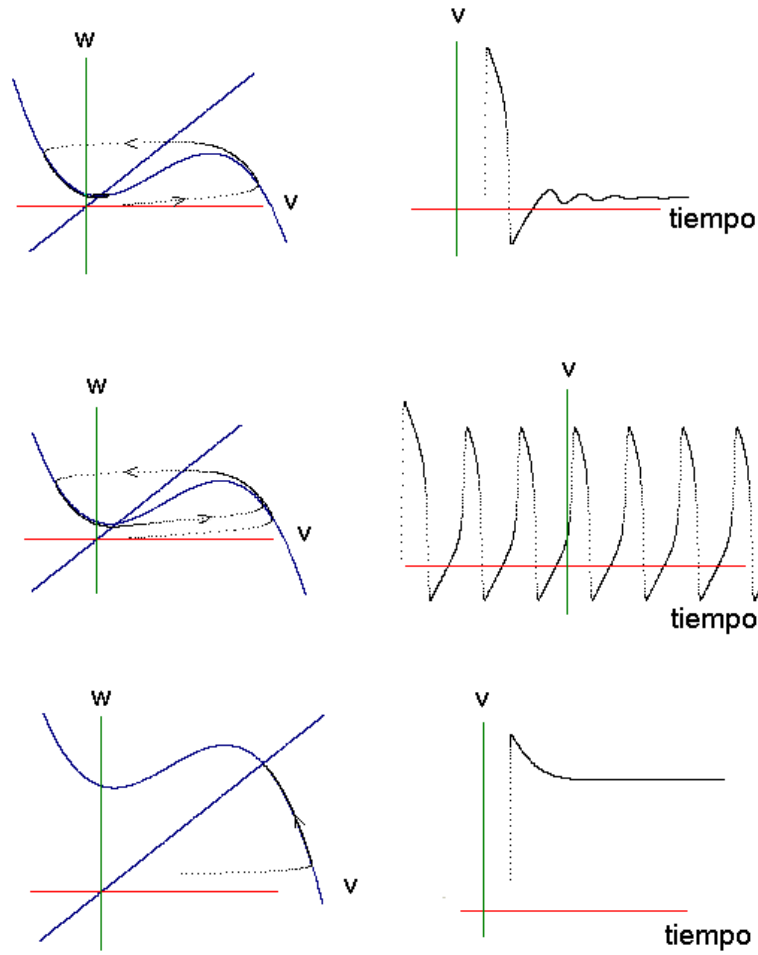


Figura 33: Transición entre el régimen excitable y el régimen oscilatorio del potencial eléctrico de una neurona al aumentar la intensidad de la corriente. Se observa cómo el voltaje del estado de equilibrio aumenta con la corriente. En todas las gráficas se utilizó $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$; de arriba a abajo, los valores del parámetro I , tanto en el retrato fase como en el curso temporal, son respectivamente, 0,035, 0,05 y 0,16.

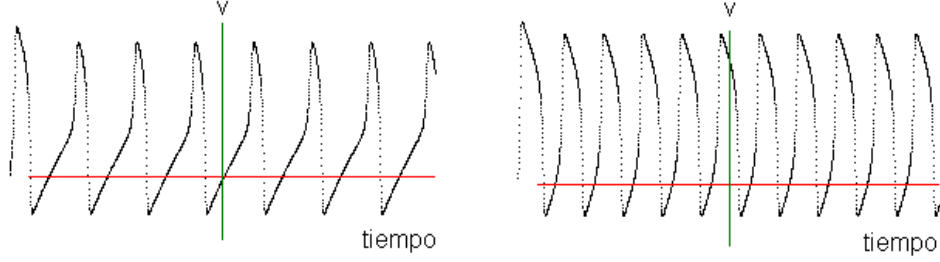


Figura 34: Trenes de potenciales de acción. En ambos casos se utiliza, $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$; en la gráfica de la izquierda se utiliza $I = 0,0386$ y en la de la derecha $I = 0,1$.

ceroclina cúbica $w = I - v(v - a)(v - 1)$ (ver ecuación (18)) se obtienen igualando a cero la primera derivada:

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dv} &= -3v^2 + 2(a+1)v - a \\ \frac{dw}{dv} &= 0 \Leftrightarrow v = \frac{a+1}{3} \mp \frac{\sqrt{a^2 - a + 1}}{3} \\ &= c \mp \sqrt{\frac{m}{3}}. \end{aligned}$$

Como:

$$\begin{aligned} \frac{d^2w}{dv^2} &= -6v - 2(a+1) = 6(c-v) \\ \Rightarrow \frac{d^2w}{dv^2} \Big|_{v=c+\sqrt{\frac{m}{3}}} &= -6\sqrt{\frac{m}{3}} < 0 \\ \Rightarrow \frac{d^2w}{dv^2} \Big|_{v=c-\sqrt{\frac{m}{3}}} &= 6\sqrt{\frac{m}{3}} > 0, \end{aligned}$$

el máximo de la cúbica se alcanza en $v = c + \sqrt{\frac{m}{3}}$ y el mínimo en $v = c - \sqrt{\frac{m}{3}}$. De aquí que cuando $b \rightarrow 0$ o $g \rightarrow 0$ y sigan cumpliéndose las hipótesis del teorema 5.2, la bifurcación de Andronov-Hopf sucede cuando el punto fijo tiende a los puntos críticos de la ceroclina cúbica.

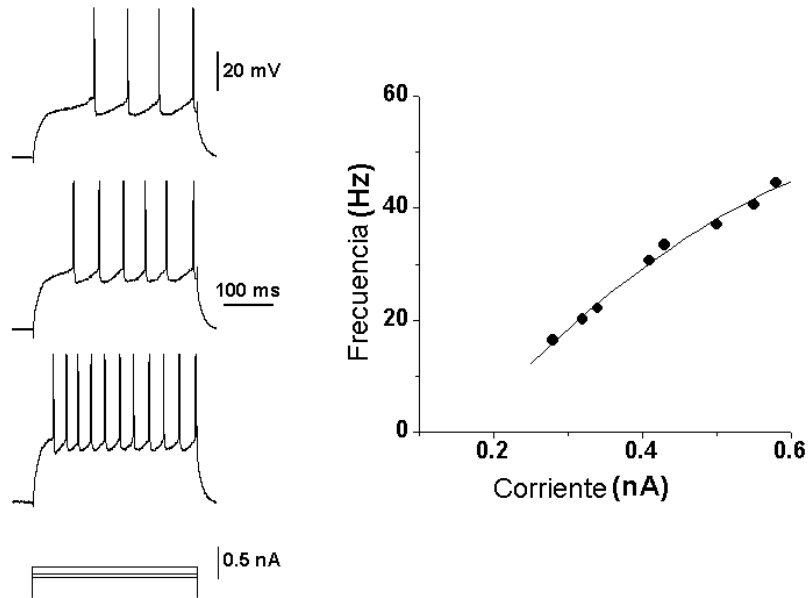


Figura 35: Respuesta de una célula del neuroestriado del cerebro de una rata al aplicarse una corriente sostenida durante un intervalo de tiempo de aproximadamente medio segundo. Cortesía de la Dra. E. Galarraga, Laboratorio de Biofísica del Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

5.3. Oscilaciones autosostenidas

Además de las señales neuroeléctricas, nuestro entorno está lleno de sistemas que presentan oscilaciones no lineales, cuya dinámica queda completamente determinada por sus parámetros y no depende de las condiciones iniciales a partir de las cuales se pongan en movimiento: pasado un tiempo transitorio, las oscilaciones van a exhibir su ritmo característico. A las oscilaciones de ese tipo se les llama **oscilaciones autosostenidas**. A continuación se listan algunos ejemplos:

1. Las secuencias de luz que emite una luciérnaga.
2. La variación en la concentración de los reactivos de la reacción química Belousov-Zhabotinsky.

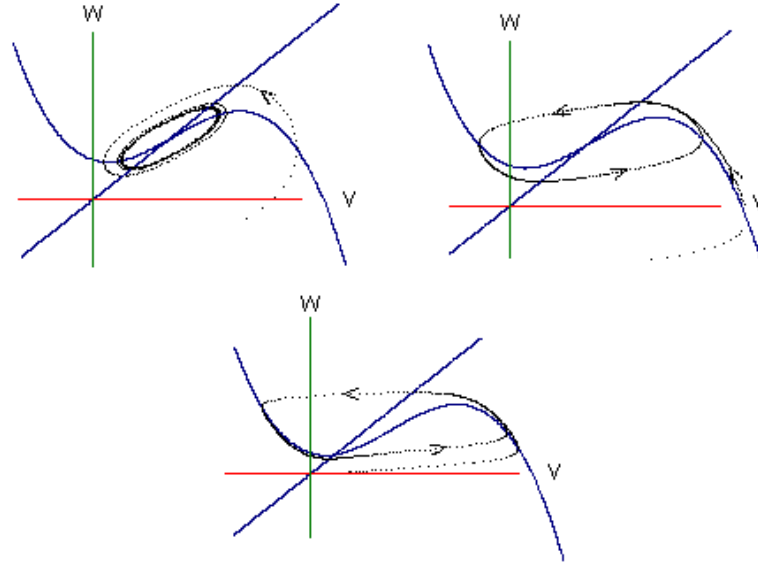


Figura 36: Ciclos límite estables asociados a los estados de equilibrio inestables. En todos casos se utilizó $a = 0,15$, $g = 2,5$ e $I = 0,095$; los valores de b son $b = 0,08$ (arriba a la izquierda), $b = 0,03$ (arriba a la derecha) y $b = 0,01$ (abajo).

3. Las contracciones del corazón humano.
4. Las variaciones hormonales de una mujer en edad reproductiva.
5. Los ciclos circadianos.
6. Los láseres.
7. Los relojes de péndulo.
8. Los marcapasos utilizados para controlar las arritmias cardiacas.

Los fenómenos descritos en la lista –que a primera vista parecen completamente ajenos entre sí– pueden ser entendidos dentro de un marco común basado en la dinámica no lineal. En el espacio fase, la evolución de las oscilaciones autosostenidas queda representada por una curva cerrada atractora:

sin importar cuáles sean las condiciones iniciales, el sistema tiende asintóticamente a un movimiento periódico característico.

Los osciladores que exhiben oscilaciones autosostenidas no pueden ser sistemas conservativos. Si un sistema conservativo es alterado por una perturbación, permanece perturbado, ya que, como su nombre lo indica, conserva la energía. El espacio fase de esta clase de sistemas, a diferencia de los sistemas que exhiben oscilaciones autosostenidas, queda descrito por una familia de curvas cerradas: las condiciones iniciales determinan la energía inicial del sistema y por tanto, la amplitud de las oscilaciones que se exhiban.

Es fácil llegar a la conclusión de que sólo se pueden tener oscilaciones autosostenidas en un sistema disipativo (no conservativo) y que para que la amplitud de las oscilaciones no decaiga se necesita una fuente de energía. De acuerdo con las definiciones clásicas (ver [Herrera, 1994]), la dinámica de la fuente no debe ser periódica.

Típicamente, a mayor amplitud de oscilación se requiere mayor energía de la fuente, pero también, a mayor amplitud de oscilación, mayor disipación de energía. La dependencia entre estas dos relaciones es quien determina la amplitud de la oscilación (estable) autosostenida: la energía que se agrega al sistema, exactamente compensa la energía que se disipa.

Se observa también que la no linealidad es necesaria para modelar a las oscilaciones autosostenidas. Ésto, debido a que los sistemas lineales que exhiben oscilaciones periódicas, necesariamente son conservativos. El argumento es sencillo: si $x(t)$ es una solución periódica de un sistema lineal, también lo es $ax(t) \forall a \in \mathbb{R}$.

Bajo ciertas condiciones, en el espacio fase, la dinámica de los sistemas forzados también puede quedar representada por alguna curva cerrada atractora. Hay una diferencia esencial entre las oscilaciones que presentan esta clase de sistemas, con las oscilaciones autosostenidas.

Si se tiene una oscilación autosostenida y súbitamente se cambia la fase de oscilación, el sistema evolucionará normalmente –siguiendo a su órbita cerrada atractora– a partir de esa fase. Ante las perturbaciones de fase, las oscilaciones autosostenidas son estables (mas no asintóticamente estables).

En cambio, si a los osciladores forzados, cuya dinámica en el espacio fase queda representada por una curva cerrada, súbitamente se les cambia su fase de oscilación, no tienen porque seguir a la curva cerrada que previamente habían descrito. Como se trata de sistemas forzados, el campo vectorial en cada punto de su espacio fase cambia con el tiempo: si el sistema sin perturbar

pasa por la fase f_1 de la oscilación en los tiempos nt_1 y por la fase f_2 en los tiempos nt_2 , con $n \in \mathbb{N}$ (esto puede asegurarse $\forall n \in \mathbb{N}$ ya que se trata de comportamientos periódicos) y súbitamente en algún tiempo nt_1 se le cambia su fase a f_2 , el campo vectorial en el punto correspondiente a la fase f_2 , no tiene porque ser el mismo que el exhibido en cualquiera de los tiempos nt_2 . Ante las perturbaciones de fase, esta clase de sistemas no son estables.

Para ejemplificar las diferencias entre los osciladores autosostenidos y los forzados, se va a pensar en el péndulo de un reloj de péndulo, y en un péndulo que recibe una perturbación periódica en el tiempo.

“El mecanismo de un reloj de péndulo incluye: un sistema oscilatorio horizontal o vertical (por ejemplo un péndulo), una fuente de energía (un peso o un resorte) y un control que relacione los dos elementos anteriores. Para ciertas posiciones del péndulo opera el control y permite que pase la energía requerida en la forma de un impulso [...] Una característica importante es que el momento en que opera el control depende solamente de la posición del péndulo y, más aún, la acción y el tamaño del impulso dependen solamente de la posición y de la velocidad del péndulo” ([Herrera, 1994]: p59).

La dinámica del péndulo forzado, de primera impresión parecería igual a la del reloj de péndulo, sin embargo se comportan completamente diferentes ante las perturbaciones de fase: si la fase del reloj de péndulo se modifica, la evolución de su movimiento continuará normalmente a partir de la nueva posición –el control opera según la posición y velocidad del dispositivo– pero si se modifica la fase del péndulo forzado, la evolución del movimiento puede cambiar radicalmente, debido a que la dinámica del sistema, en este caso sí depende del tiempo.

6. Estimulación periódica de una célula nerviosa: estudio de una analogía mecánica

6.1. Introducción

En el capítulo 3 se estudió la biofísica de la actividad neuroeléctrica y en los capítulos 4 y 5, se presentaron dos modelos matemáticos que dan cuenta del fenómeno de excitabilidad de la célula nerviosa. El escenario establecido en los tres capítulos anteriores dejó claro que:

1. La actividad eléctrica es un factor determinante de la fisiología de la neurona.
2. La dinámica de los procesos involucrados es no lineal y por su complejidad no puede ser comprendida sin el uso de una teoría matemática basada en ecuaciones diferenciales.
3. El trabajo pionero realizado por los investigadores ingleses Hodgkin y Huxley a mediados del siglo pasado, constituyó una contribución fundamental a la modelación de la dinámica nerviosa.
4. Dada la gran complejidad del modelo de Hodgkin y Huxley, es muy importante construir modelos simplificados que permitan aislar y comprender la esencia dinámica de los fenómenos involucrados.
5. El modelo de FitzHugh-Nagumo provee un escenario de complejidad mínima para entender claramente, en un contexto geométrico, tanto el fenómeno de la excitabilidad que da lugar a los potenciales de acción, como el de la transición del régimen excitable hacia al régimen oscilatorio que se manifiesta en forma de trenes de potenciales de acción. La aparición de este modelo marcó una nueva etapa en la historia de la neurofisiología: el análisis geométrico de las órbitas en el espacio fase se volvió fundamental para lograr una comprensión a fondo de la fisiología de la célula nerviosa.

Este trabajo constituye un primer paso para el estudio de la dinámica de la interacción de las células nerviosas en una red neuronal. Tal análisis, utilizando los modelos que se presentaron anteriormente (el modelo de HH y el modelo de FHN), involucra una gran dificultad matemática, incluso en un escenario sencillo: el de una célula marcapasos estimulada periódicamente. De esa

investigación, sólo se han obtenido resultados limitados, que principalmente son computacionales (ver [Aihara, 1986], [Guttman, 1980], [Holden, 1975] y [Kaplan, 1996]).

Siguiendo la filosofía de estudiar fenómenos complejos en escenarios simplificados, en este capítulo, se presenta un sistema mecánico que refleja el proceso de la estimulación periódica de un marcapaso neuronal, y que es susceptible de un análisis teórico. Con este modelo se logra un importante avance en el entendimiento de los procesos de sincronización que envuelven a esta clase de sistemas interactuantes.

6.1.1. Forzamiento periódico y sincronización

Los sistemas del mundo real y particularmente los osciladores, suelen estar en constante interacción con los objetos y los procesos del entorno que los rodea, teniendo como consecuencia, cambios cuantitativos y cualitativos en su dinámica. Investigar bajo qué condiciones un sistema compuesto por dos subsistemas oscilantes exhibe un comportamiento periódico o uno desordenado (caótico) y, en caso de ser periódico, averiguar cuáles son los diferentes ritmos que se pueden generar, es un problema clásico de la ciencia no lineal.

Christiaan Huygens (1629-1695), investigador holandés famoso por sus estudios en óptica y por ser un excelente constructor y diseñador de relojes y telescopios, fue un pionero en el estudio de la interacción de osciladores mecánicos. Descubrió que el movimiento de un par de relojes de péndulo que cuelgan de un mismo soporte, sin importar cuáles sean sus condiciones iniciales, después de un tiempo transitorio, ocurre en fases o en direcciones encontradas: los péndulos se sincronizan. En la carta que Huygens envía a su padre, fechada el 26 de febrero de 1665 (traducida al inglés en [Pikovsky, 2003]), además de describir el fenómeno como “la simpatía de dos relojes”, explica correctamente el factor esencial: la simpatía de los dos ritmos se debe a un imperceptible movimiento del soporte que comunica a los relojes.

Se entiende que la esencia del fenómeno de **sincronización**, es el ajuste de los ritmos de las oscilaciones autosostenidas ante una continua interacción. La estabilidad ante las perturbaciones de la fase de esta clase de oscilaciones es lo que permite observar comportamientos sincronizados (ver sección 5.3).

Además de los relojes de péndulo colgados de un mismo soporte, en la naturaleza, en la vida social y en la ingeniería, la sincronización es un fenómeno abundante. Por ejemplo, se observa en las células cardíacas (se sincronizan

con la frecuencia del nodo senoatrial), en los ciclos circadianos (se sincronizan con el ciclo día-noche), en un auditorio aplaudiendo, en los ciclos menstruales de un internado de mujeres, en los pulsos de luz que emite un grupo de luciérnagas, etcétera.

6.1.2. Osciladores de integración y disparo y neuronas

A las células nerviosas se les identifica como osciladores de integración y disparo (I y D) debido a la dinámica del voltaje transmembranal (un estudio teórico de los osciladores de I y D se puede encontrar en [Grassman, 1986] y [Mishchenko, 1980]).

En el proceso del potencial de acción se observa una fase en la que, por la acumulación de la carga iónica, el voltaje cambia muy lentamente: la integración. Gracias a los iones acumulados, el potencial transmembranal alcanza un valor umbral, teniendo como consecuencia la producción de un impulso nervioso, que es un proceso en el que el voltaje sufre cambios drásticos durante un lapso de tiempo muy corto comparado con la integración: el disparo. Esto determina dos escalas de tiempo (rápida y lenta) del fenómeno.

El estudio de las oscilaciones de I y D en conexión con algunos problemas de la fisiología y la electrónica, lo inició el ingeniero holandés Balthazar van der Pol en la primera mitad del siglo pasado. En los años 60's (de ese siglo), principalmente con los trabajos de Alan Lloyd Hodgkin, Andrew Fielding Huxley y Richard Fitzhugh, se estableció con claridad la relación de las oscilaciones de I y D con el fenómeno de la excitabilidad de las células nerviosas.

Entender el problema de la sincronización de una neurona marcapaso con una señal periódica aferente, constituye un caso particular de un problema fundamental de la teoría de osciladores: el forzamiento periódico de los osciladores de I y D que presenten oscilaciones autosostenidas.

En el esfuerzo por simplificar la estructura matemática de los modelos que dan cuenta de la actividad neuroeléctrica, así como de conservar la riqueza dinámica que presentan las células nerviosas (siguiendo la misma filosofía que llevó a la concepción del modelo de FitzHugh-Nagumo), se han utilizado modelos matemáticos simples de oscilaciones de I y D, en los cuales la dinámica a través de la membrana obedece una ecuación diferencial con condición de salto ([Mendoza, 1998] y [Mendoza, 2001]), o incluso modelos que no involucran ecuación diferencial, pero que obedecen alguna regla geométrica ([Díaz, 2002] y [García, 1999]).

6.2. La neurona mecánica

El sistema mecánico compuesto por un “oscilador sube y baja” y una llave de agua, que se muestra en la figura 37, es un típico oscilador de integración y disparo. Se trata de una balanza colocada sobre un plano horizontal, que en uno de sus extremos tiene un contrapeso de masa M , y en el otro, un recipiente de masa variable $m(t)$ debido a que recibe un flujo continuo I $\left[\frac{kg}{seg} \right]$ de líquido. Si se supone que inicialmente el contrapeso está tocando el piso, el dispositivo permanece en esta posición hasta que $m(t) > M$; cuando esto sucede, el brazo de palanca gira a favor de las manecillas del reloj hasta que el recipiente con líquido se encuentra con el piso. En ese instante t se descarga cierta cantidad de líquido, cumpliéndose que $m(t) < M$. Debido al desbalance, el brazo de palanca gira en contra de las manecillas del reloj hasta que el contrapeso, nuevamente, se encuentra con el piso, repitiéndose así, de forma periódica, la secuencia de eventos descrita. De esta forma se construye una sucesión de tiempos de descarga $t_1, t_2, \dots, t_n, \dots$. En la figura 37, junto con el esquema del dispositivo, se muestra la evolución temporal de la variable $m(t)$, la cual tiene la forma de un **diente de sierra**.

Si se cierra la llave de agua y el “sube y baja” se estimula depositando cuantos de agua sobre la cubeta, el sistema exhibe las tres propiedades que caracterizan al fenómeno de excitabilidad:

1. La existencia de un ángulo umbral. Si se aplica un cuanto de agua suficientemente grande (tal que $m(t) > M$), la balanza se desequilibra y llega a un ángulo crítico a partir del cual se va a desencadenar el proceso de descarga; si el cuanto de agua no es suficientemente, no hay descarga.
2. La descarga es un proceso del tipo “todo o nada”, siempre que se produce, ocurre de la misma manera.
3. La existencia de un periodo refractario. El sistema requiere un periodo de recuperación para poder repetir una descarga. Si la estimulación es demasiado frecuente (menor que el periodo de recuperación), al sistema no le da tiempo de responder.

Para tener una analogía entre el sistema mecánico y la célula nerviosa, se relaciona el voltaje a través de la membrana celular con la masa de agua $m(t)$

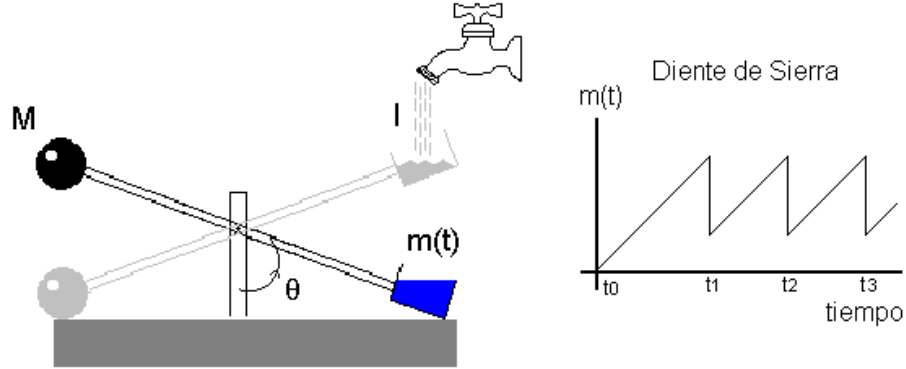


Figura 37: Oscilaciones de integración y disparo.

y a la corriente eléctrica aplicada, con el flujo de agua; la espiga de voltaje se corresponde con el proceso de la descarga de agua.

Cuando se aplica un flujo de agua sostenido, al igual que los trenes de potenciales de acción de una neurona marcapasos, el sistema exhibe oscilaciones autosostenidas: se observan descargas consecutivas cuya frecuencia está en relación directa con la intensidad de la corriente aplicada (ver sección 3.2.2 y en particular los datos experimentales que se muestran en la figura 35).

6.2.1. Secuencias de tiempos de disparos de la neurona periódicamente forzada

Cuando la corriente es continua, fácilmente se verifica que la dinámica del dispositivo mecánico de la figura 37 es periódica y que la sucesión de los tiempos de descarga $\{t_n\}$, sin importar cuáles sean las condiciones iniciales y después de un tiempo transitorio, está dada recursivamente por la regla:

$$t_{n+1} = t_n + \mathcal{T},$$

en donde $n \in \mathbb{Z}$ y $\mathcal{T} \in \mathbb{R}^+$ es el intervalo de tiempo (fijo) que hay entre dos descargas consecutivas.

Si del lado del contenedor se fuerza el piso para que su altura varíe con el tiempo según alguna función periódica $A(t)$ (figura 38), las **secuencias de tiempos de disparo** (descargas) $\{t_n\}$ del sistema compuesto, tienen una

complejidad mucho mayor que las que exhibe el dispositivo sin forzar. Esto se debe a que las descargas ocurren a diferentes alturas del piso que ahora se está desplazando (elevador): el recipiente descarga y sube con distintas cantidades de agua. En relación a esto surgen preguntas del siguiente estilo: ¿Cuántas clases cualitativamente diferentes de secuencias de descargas puede exhibir el dispositivo mecánico periódicamente forzado? ¿Son periódicas? ¿De qué periodo?

La propuesta en este trabajo es que la dinámica del dispositivo mecánico forzado, al que se le llamará la **neurona mecánica periódicamente forzada**, es análoga a la dinámica de una célula nerviosa periódicamente estimulada.

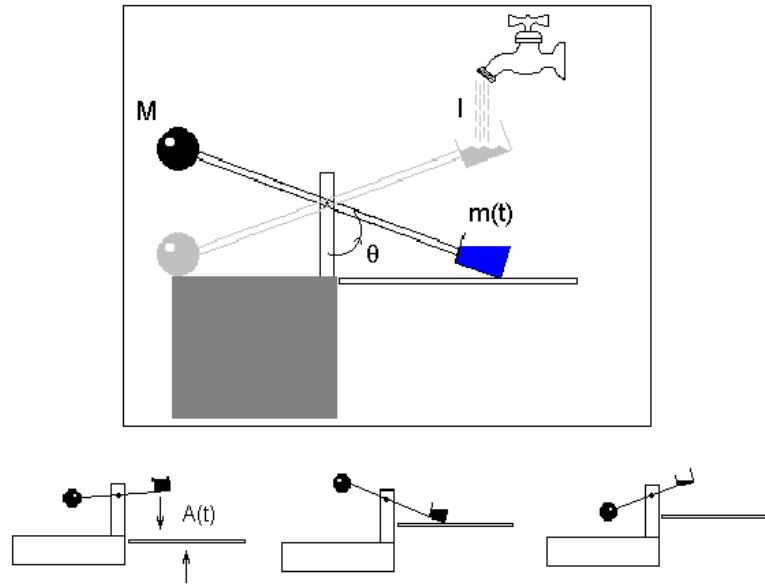


Figura 38: Esquema de la neurona mecánica periódicamente estimulada.

6.2.2. El problema de la sincronización

Se pueden imaginar una amplia variedad de comportamientos de la neurona mecánica periódicamente forzada. Por ejemplo, dinámicas en las que las descargas siempre ocurren en alturas diferentes del elevador. En este caso el

movimiento del dispositivo mecánico nunca se repite, y por tanto se dice que el movimiento es **asíncrono**.

Por otra parte, no es descabellado pensar que las descargas siempre sucedan en una misma altura del elevador, una vez por cada ciclo del elevador; en este caso la secuencia de tiempos de disparo estaría dada por la ecuación $t_{n+1} = t_n + T$, donde T es el periodo del elevador. También es factible imaginar que las descargas sucedan siempre a una misma altura del elevador, pero que se den, por ejemplo, cada tres ciclos del elevador; en este caso, la secuencia de tiempos de disparos estaría dada por la ecuación $t_{n+1} = t_n + 3T$. Incluso también podría suceder que las descargas ocurran en dos diferentes alturas del elevador –por ejemplo, una en la amplitud máxima del elevador y la otra en la mínima– y que se repitan cada ciclo del elevador; en este caso la secuencia de tiempos de disparo estaría dada por $t_{n+2} = t_n + T$.

En forma general, es factible pensar que las descargas ocurran en q alturas diferentes, y que antes de repetir la secuencia de eventos, pasen p ciclos del elevador; para todos estos casos se dice que la neurona mecánica exhibe un comportamiento **sincronizado**. La secuencia de tiempos de disparo para cualquier comportamiento sincronizado, queda descrita por una ecuación de la forma $t_{n+q} = t_n + pT$.

Definición 6.1 *La neurona mecánica periódicamente forzada tiene un comportamiento sincronizado, con sincronización $q : p$, si los tiempos de disparo tienden asintóticamente a una secuencia del tipo $t_{n+q} = t_n + pT$, con $n \in \mathbb{Z}$, $q, p \in \mathbb{N}$ y $T \in \mathbb{R}^+$ el periodo del forzamiento. En el caso contrario, se dice que el comportamiento de la neurona está determinado por una secuencia arrítmica o que su movimiento es asíncrono.*

Como se está asumiendo un forzamiento periódico de periodo T , en vez de monitorear los tiempos de descarga, es conveniente monitorear las fases del forzamiento en los que ocurren las descargas: cada evento t_n ocurre en alguna fase x_n del ciclo del forzamiento. La secuencia $\{x_n\}$, llamada **secuencia de fases de disparo**, se puede graficar sobre una circunferencia de perímetro T (ver figura 39). Las fases de disparo x_n y los tiempos de disparo t_n , están relacionados por la ecuación $x_n = t_n \bmod T$.

Se resalta que secuencias de tiempos de descarga sincronizadas, implican secuencias de fases de disparos que tienden asintóticamente a un atractor periódico en la circunferencia. Por ejemplo, si se tiene una sincronización $3 : 2$ (ocurren tres descargas por cada dos ciclos del elevador), la secuencia

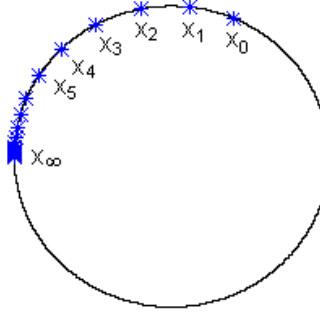


Figura 39: Comportamiento asintótico de las fases de disparo sobre la circunferencia.

de fases de disparo sobre la circunferencia tiende asintóticamente al atractor que se caracteriza por exhibir 3 disparos, tales que para volver a caer en cada uno de ellos, se tienen que dar 2 vueltas (en el sentido de las manecillas del reloj) a la circunferencia. Si el movimiento es asíncrono, en cada fase de la circunferencia habrá un disparo (ver figura 40).

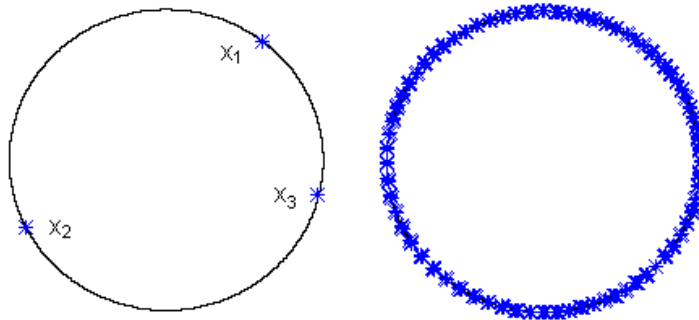


Figura 40: Atractor periódico en la circunferencia correspondiente a la sincronización 3 : 2 (izquierda). Dinámica asíncrona (derecha).

6.3. Estudio teórico de la neurona mecánica periódicamente forzada

La siguiente discusión está orientada a la realización de un estudio teórico de la neurona mecánica periódicamente forzada, con el fin de predecir las diferentes posibilidades de sincronización que puedan manifestarse en el sistema. Un asunto de particular interés será la construcción de un catálogo que abarque todas las posibles dinámicas (de la neurona mecánica), así como el valor de los parámetros que dan lugar a cada una de ellas. Ésto implicará la derivación y el análisis del sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que gobiernan la evolución de la neurona mecánica. Se demostrará que es posible construir un sistema dinámico en la circunferencia que codifique la dinámica del sistema de ecuaciones diferenciales y entonces se podrá aplicar la teoría de rotación iniciada por Henri Poincaré. Para asistir a la investigación teórica y/o validarla, también se llevarán a cabo investigaciones computacionales.

6.3.1. Las ecuaciones de movimiento

La neurona mecánica es un cuerpo rígido (mantiene todas sus dimensiones geométricas fijas) que puede rotar libremente en dos dimensiones. Para dar cuenta de su dinámica, es necesario conocer tanto las fuerzas aplicadas al eje de rotación, como el lugar en dónde se aplican. El vector en la dinámica de la rotación que da cuenta de estas dos cuestiones se llama **torca**.

Por completez, en el apéndice A se recuerda que la 2ª ley de Newton implica que la torca total τ , que es la suma de todas las torcas externas actuando en el sistema, es igual al cambio del momento angular total L , que similarmente, es la suma de todos los momentos angulares presentes. Es decir:

$$\tau = \sum \tau_i = \sum \dot{L}_i = \dot{L}. \quad (23)$$

Para la neurona mecánica, el momento angular total es:

$$L = N\omega = N\dot{\theta},$$

donde N es el momento de inercia de la balanza, ω es la velocidad angular y θ es el ángulo que forma una línea vertical con el brazo de palanca del lado del contenedor (se mide en contra de las manecillas del reloj, empezando desde la línea vertical; ver figura 38). Suponiendo que la distancia entre el centro de masa del contrapeso (de masa M) y el eje de giro, es la misma que

la distancia entre el centro de masa del recipiente con líquido (de masa m) y el eje de giro, se obtiene que el momento de inercia está dado por (en el apéndice A se deriva esta ecuación):

$$N = (M + m(t))d^2,$$

donde d es la distancia mencionada (entre los centros de masas y el eje de giro). Sustituyendo las dos últimas igualdades en la ecuación (23), se obtiene:

$$\tau = \dot{N}\omega + \dot{\omega}N = d^2\dot{m}(t)\omega + \dot{\omega}(M + m(t))d^2 = d^2 \left((M + m(t))\ddot{\theta} + I\dot{\theta} \right),$$

debido a que se está suponiendo que $m(t)$ crece linealmente con pendiente I ($\dot{m}(t) = I$).

Las (dos) torcas que actúan en el sistema son (ver dibujo A de la figura 41):

$$\begin{aligned} \tau_M &= (dMg \sin \theta) \hat{k} \\ \tau_m &= -(dm(t)g \sin \theta) \hat{k}, \end{aligned} \tag{24}$$

donde \hat{k} es el vector unitario perpendicular al plano en donde gira el dispositivo mecánico: $(0, 0, 1)$.

Al sustituir la magnitud de τ_M y τ_m en la ecuación para la torca total, se encuentra la siguiente ecuación diferencial (no autónoma y no lineal) de segundo orden:

$$\begin{aligned} \tau &= gd(M - m(t)) \sin \theta = d^2 \left((M + m(t))\ddot{\theta} + I\dot{\theta} \right) \\ \Rightarrow \ddot{\theta} + \frac{I}{m(t) + M}\dot{\theta} + \frac{m(t) - M}{m(t) + M} \frac{g}{d} \sin \theta &= 0, \end{aligned}$$

que es equivalente al siguiente sistema de ecuaciones de primer orden:

$$\begin{aligned} \dot{\theta} &= \omega \\ \dot{\omega} &= -\frac{I}{m(t) + M}\omega - \frac{m(t) - M}{m(t) + M} \frac{g}{d} \sin \theta. \end{aligned} \tag{25}$$

En lo que sigue, interesará analizar las órbitas en el espacio fase de este sistema de ecuaciones diferenciales (ver figura 46).

6.3.2. Restricciones y condiciones

La dinámica de la neurona mecánica se obtiene al integrar el sistema de ecuaciones diferenciales anterior. Para la condición inicial en $\theta(t)$, $\omega(t)$ y $m(t)$, θ_0 , ω_0 y m_0 respectivamente, se evoluciona por la curva-solución correspondiente, hasta que el contenedor choca con el elevador o el contrapeso choca con el piso. Para cada una de las situaciones previas, se imponen condiciones (que se especifican en la siguiente sección) sobre las variables de estado y el parámetro $m(t)$, que tienen como consecuencia –como más adelante se verá– que en ese momento se elija una nueva curva-solución para evolucionar.

El problema matemático que se debe resolver es el de integrar un sistema de ecuaciones diferenciales no autónomo y no lineal, al que se le imponen condiciones de salto a sus variables de estado y a su parámetro $m(t)$, cuando los valores de la curva-solución traspasan algunas fronteras estáticas y dinámicas impuestas en el espacio fase (ver sección 6.4.2).

Además de las condiciones que se implantan al sistema, para que la neurona mecánica tenga sentido físico y su dinámica sea como la que hasta ahora se ha descrito, también deben establecerse restricciones a sus parámetros.

Restricciones y condiciones

1. *Condición de llenado del contenedor.* Se supondrá que durante el movimiento al contenedor siempre le cae líquido, que el flujo que recibe es constante e igual a I y se considerará que el contenedor derrama líquido únicamente cuando colisiona con el elevador. Se puede imaginar –a diferencia de la ilustración de la figura 38– que el líquido se inyecta horizontalmente al contenedor mediante una manguera¹, y que la parte de arriba del recipiente permanece tapada hasta el momento en el que colisionan el elevador y el contenedor. En ese instante se activa un mecanismo que destapa el recipiente, permitiendo así el derrame de líquido.
2. *Condición de desbordamiento.* Sea V el volumen del contenedor y ρ_a la densidad de líquido que recibe la neurona mecánica. La masa $m(t)$

¹Las ecuaciones diferenciales (25) describen de forma más cercana a la dinámica de la neurona mecánica si se elige este diseño. Al considerar que el líquido ingresa al contenedor desde cierta altura y verticalmente, en la modelación debe tomarse en cuenta el momento angular, que aunque puede ser muy pequeño, inducido por este flujo.

debe de ser menor o igual a la masa máxima que pueda soportar el contenedor, es decir $m(t) \leq V\rho_a = m_{\text{máx}}$.

3. *Intervalo de la variable angular.* Cuando la neurona mecánica no está siendo periódicamente forzada (se desactiva el elevador), la variable angular $\theta(t)$ está acotada superior (cuando el contrapeso está tocando el piso) e inferiormente (cuando el contenedor está tocando el piso) por dos ángulos α y β tales que $\alpha \leq \theta(t) \leq \beta$ (ver figura 41).

Cuando el elevador está en movimiento, la variable angular $\theta(t)$ también está acotada superior e inferiormente. La cota superior es la misma (el ángulo β) y la cota inferior es una función que depende del tiempo t y está íntimamente relacionada con la función que describe a las alturas del elevador.

Se define $\Theta(t)$ como la función que en el tiempo t se corresponde con el límite angular a partir del cual el contenedor descarga. Esta función se puede obtener midiendo el ángulo $\theta(t)$ en el caso de que (para toda t) el brazo de palanca y el elevador se mantengan unidos. Para la neurona mecánica periódicamente forzada, para todo t , se cumple que $\Theta(t) \leq \theta(t) \leq \beta$. La expresión matemática para $\Theta(t)$ se deduce por trigonometría de los dibujos A y B de la figura 41. Como:

$$\begin{aligned}\Theta(t) + \varphi(t) &= \frac{\pi}{2}, \text{ entonces} \\ \text{sen } \varphi(t) &= \frac{b - A(t)}{d} = \cos \Theta(t).\end{aligned}$$

Por otra parte:

$$b = d \cos \alpha.$$

Despejando $\Theta(t)$ y sustituyendo b , se encuentra la expresión buscada:

$$\Theta(t) = \arccos \left(\cos \alpha - \frac{A(t)}{d} \right). \quad (26)$$

4. *Intervalo de las cotas de la variable angular.* Para que cuando la neurona mecánica “regrese”, pueda ir más allá de su posición horizontal: $\beta > \frac{\pi}{2}$. Para que cuando la neurona mecánica “caiga”, el contenedor se incline (hacia la derecha) y pueda descargar líquido: $\forall t, \Theta(t) < \frac{\pi}{2}$.

Para impedir que el brazo de palanca dé un giro completo: $\beta < \pi$ y $\forall t$, $\Theta(t) > 0$.

Por tanto, las cotas superiores e inferiores de la variable angular deben estar contenidas en los siguientes intervalos:

$$\beta \in \left(\frac{\pi}{2}, \pi\right) \text{ y } \Theta(t) \in \left(0, \frac{\pi}{2}\right)$$

5. *Colisión inelástica.* Se impone que las colisiones sean totalmente inelásticas. Por tanto, para los tiempos t en los que $\theta(t) = \beta$ (el contrapeso choca con el piso), la velocidad angular $\omega(t)$ de la neurona mecánica repentinamente se hace cero. Sean t_n la sucesión de tiempos en los que el contenedor choca con el elevador ($\forall n$, $\theta(t_n) = \Theta(t_n)$). En los tiempos t_n la velocidad angular de la neurona mecánica toma instantáneamente el valor de la velocidad angular $\dot{\Theta}(t_n)$ del elevador en el momento de la colisión (los choques son totalmente inelásticos). Es decir:

$$\omega(t_n) = \dot{\Theta}(t_n) = -\frac{\dot{A}(t_n)}{d\sqrt{1 - \left(\cos \alpha + \frac{A(t_n)}{d}\right)^2}}.$$

A partir del tiempo t_n , y hasta que el contrapeso se encuentre con el piso, la evolución de la neurona mecánica es autónoma.

6. *Condición de actividad.*- Para asegurar que la neurona mecánica se mantenga activa (oscile), el valor de la masa M del contrapeso debe de ser menor a la masa máxima que pueda soportar el contenedor de agua, es decir $M < m_{\text{máx}}$.
7. *Condición de diseño.*
 - a) Sea b la altura del eje de la neurona mecánica. Para que el contrapeso de la neurona mecánica pueda descansar sobre el plano horizontal, el valor de d (el radio de giro) debe de ser mayor que b : $d > b$ (ver figura 41).
 - b) Siendo $A(t)$ la altura del elevador respecto al nivel del piso, sea $|\min\{A(t)\}| = A_{\text{mín}}$. Para que la neurona mecánica pueda tropezar con el elevador, se pide que el valor de $A_{\text{mín}}$ sea menor al valor

$(d - b)$ –la distancia medida verticalmente que hay entre el plano horizontal y el radio de giro– es decir (ver figura 41):

$$A_{\min} < d - b = d(1 - \cos \alpha).$$

También como lo indica la figura 38, la superficie del elevador debe abarcar toda la sombra del brazo derecho de la balanza.

- c) Sea $|\max \{A(t)\}| = A_{\max}$. Para que la neurona mecánica pueda descargar líquido al colisionar con el elevador (que el contenedor se incline hacia la derecha), las alturas del elevador deben de ser menores a la distancia b medida entre el eje de giro y el plano horizontal:

$$A_{\max} < b < d.$$

8. *Condición de retorno.* Para asegurar que siempre que la neurona mecánica colisione con el elevador, su dinámica lleve a $\theta(t)$ hacia β (que el contrapeso toque el piso), se debe asegurar que para cualquier tiempo t_n en el que la balanza colisiona con el elevador:

- a) Sí se descargue líquido.
- b) Se descargue suficiente líquido: que $m(t_n^+) = \lim_{t \rightarrow t_n^+} m(t)$ sea menor que M . Si no se hiciera esta suposición, podría suceder que a partir de algún tiempo t_{fin} la neurona ya no descargue (situación conocida en la literatura como la “muerte del oscilador” y por tanto que las secuencias de tiempos de disparos sean finitas.

Las expresiones que garantizan la condición de retorno se describen en la sección 6.3.3.

6.3.3. Condiciones de descarga

Para asegurar que la *condición de retorno* se cumpla (y entonces asegurar que la neurona mecánica se mantenga siempre activa; ver punto 8 de la sección 6.3.2), debe garantizarse que en el momento de la colisión sí ocurra una descarga (inciso (a)). El que se derrame líquido (o no), depende directamente de la geometría del recipiente con líquido, de la cantidad de líquido existente en el recipiente antes de la colisión y de la fase $\Theta(t_n)$ (ver ecuación (26)) que tenga el elevador en el momento de la colisión.

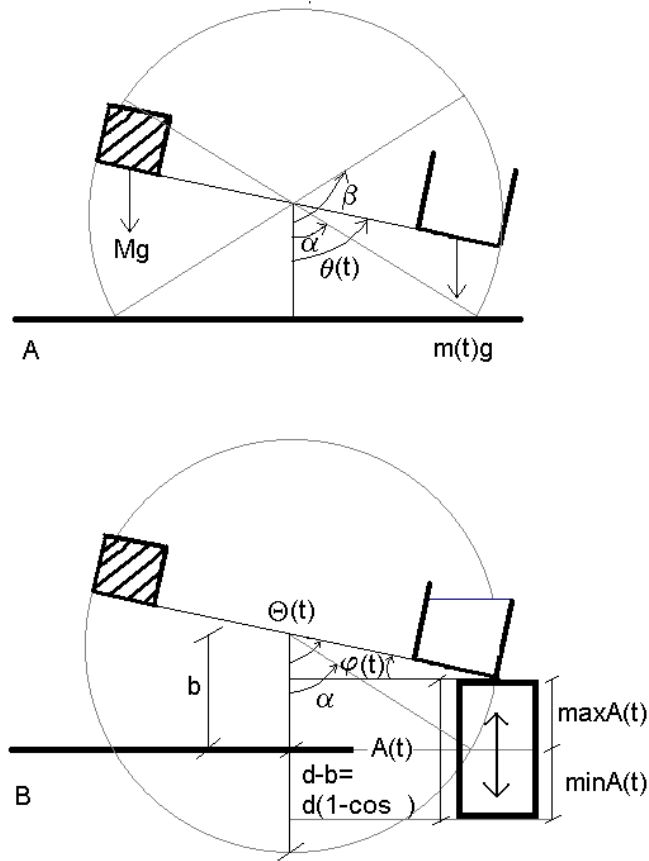


Figura 41: Parámetros y variables de la neurona mecánica.

Se supondrá que el recipiente tiene base cuadrada de lado l y altura h . Si el recipiente se inclina un ángulo $\varphi > 0$, dependiendo de la cantidad de líquido que se tenga, el perfil del líquido que se forma puede ser trapezoidal o triangular (ver figura 42). También puede observarse que existe un ángulo crítico de inclinación φ_c , que depende de la cantidad de líquido que contenga, a partir del cual el líquido se derrama.

Observación 6.1 Si $m < \frac{m_{\text{máx}}}{2}$:

$$\Rightarrow \varphi_c(m) = \arctan \left(\frac{1}{2} \frac{\rho_a h^2 l}{m} \right).$$

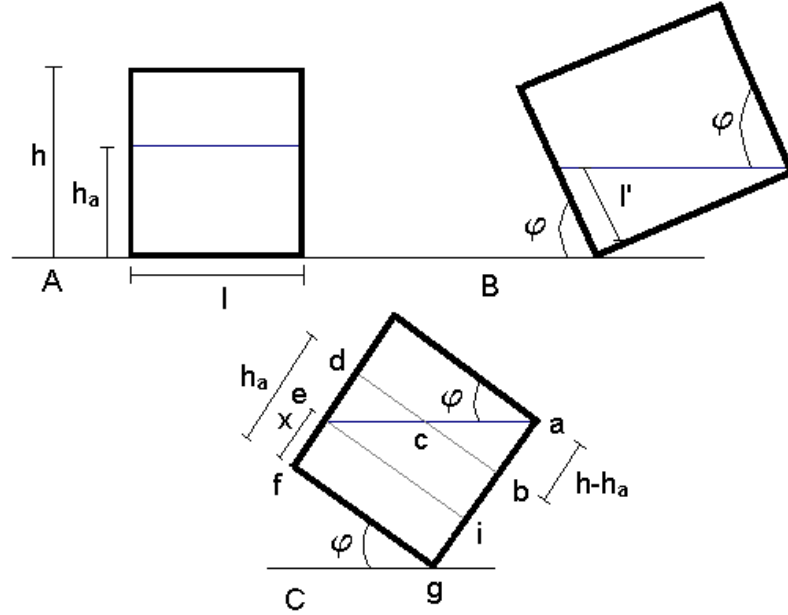


Figura 42: Se muestra el recipiente de perfil en tres situaciones diferentes. El volumen que ocupa el líquido, se obtiene multiplicando el área del perfil que ocupa en la cara, por el ancho l del recipiente.

Demostración. El ángulo crítico de inclinación φ_c , es el menor ángulo φ tal que el líquido toca la arista superior derecha del recipiente. A partir del dibujo B de la figura 42 se calcula la fórmula de φ_c , como función de la masa m que hay en el recipiente. Como:

$$m = \rho_a \frac{hl'}{2} l \text{ y}$$

$$l' = h \tan \left(\frac{\pi}{2} - \varphi_c \right) = \frac{h}{\tan \varphi_c} \Rightarrow$$

$$\varphi_c = \arctan \left(\frac{h}{l'} \right) = \arctan \left(\frac{1}{2} \frac{\rho_a h^2 l}{m} \right).$$

■

Observación 6.2 Si $m \geq \frac{m_{\text{máx}}}{2}$:

$$\varphi_c(m) = \arctan \left(\frac{2}{l^3 \rho_a} (hl^2 \rho_a - m) \right). \quad (27)$$

Demostración. Al igual que en la observación anterior, el ángulo crítico de inclinación φ_c , es el menor ángulo φ tal que el líquido toca la arista superior derecha del recipiente. A partir del dibujo C de la figura 42 se puede calcular φ_c : por conservación del volumen –aún no ha habido derrames– debe suceder que los triángulos abc y cde tengan la misma área. Si las distancias \overline{cb} y \overline{cd} cumplen con la igualdad $\overline{cb} = \overline{cd} = \frac{l}{2}$, se cumple el enunciado anterior. Sea h_a el nivel del líquido cuando el recipiente está horizontal:

$$\begin{aligned} \tan \left(\frac{\pi}{2} - \varphi_c \right) &= \frac{1}{\tan \varphi_c} = \frac{\overline{cb}}{h - h_a} = \frac{l}{2(h - h_a)} \\ \Rightarrow \varphi_c &= \arctan \left(\frac{2(h - h_a)}{l} \right). \end{aligned}$$

Tomando en cuenta que $h_a = \frac{m}{l^2 \rho_a}$, se obtiene la ecuación (27). ■

Debido a que la dinámica de la neurona mecánica ha sido descrita en términos del ángulo θ , conviene que las dos observaciones anteriores queden expresadas en términos de este ángulo: en vez de pensar en el ángulo crítico de inclinación del recipiente φ_c , se piensa en el ángulo crítico θ_c de posición de la neurona mecánica (a partir del cual se derrama agua).

Proposición 6.1

$$\theta_c(m) = \begin{cases} \arctan \left(\frac{2m}{\rho_a h^2 l} \right) & \text{si } m < \frac{m_{\text{máx}}}{2} = \frac{\rho_a l^2 h}{2} \\ \arctan \left(\frac{l^3 \rho_a}{2(hl^2 \rho_a - m)} \right) & \text{si } m \geq \frac{m_{\text{máx}}}{2} \end{cases}.$$

Demostración. Tomando en cuenta que la relación entre el ángulo θ de la posición de la neurona mecánica y el ángulo de inclinación φ del recipiente es $\theta + \varphi = \frac{\pi}{2}$ (ver figura 41), que $\arctan \left(\frac{1}{x} \right) + \arctan(x) = \frac{\pi}{2}$ y las dos observaciones anteriores, se sigue inmediatamente la proposición. ■

El siguiente teorema impone las hipótesis para que siempre que haya una colisión de la neurona mecánica con el elevador, se descargue alguna cantidad de líquido (con ello se dan las condiciones matemáticas que garantizan la condición de inciso (a) del punto 8 de la sección 6.3.2):

Teorema 6.1 *Sea t_n un instante en el que la balanza se encuentra con el elevador.*

1. *Cuando $m(t_n^-) = \lim_{t \rightarrow t_n^-} m(t) < \frac{m_{\text{máx}}}{2}$, se produce una descarga si:*

$$\text{máx} \{\Theta(t)\} < \arctan \left(\frac{2m(t_n^-)}{\rho_a h^2 l} \right) = \theta_1.$$

2. *Cuando $m(t_n^-) \geq \frac{m_{\text{máx}}}{2}$, se produce una descarga si:*

$$\text{máx} \{\Theta(t)\} < \arctan \left(\frac{l^3 \rho_a}{2(hl^2 \rho_a - m(t_n^-))} \right) = \theta_2.$$

Demostración. *Por definición ocurren descargas de líquido para todos los ángulos φ tales que $\varphi > \varphi_c$. Estos ángulos se corresponden con los ángulos θ tales que $\theta < \theta_c$ (ver figura 41). Por tanto si $\text{máx} \{\Theta(t)\} < \theta_c$, se asegura que cada que hay una colisión entre el recipiente y el elevador, la neurona mecánica descarga alguna cantidad de líquido. Utilizando la proposición anterior se obtiene la conclusión del teorema. ■*

Para garantizar la *condición de retorno* (ver punto 8 de la sección 6.3.2), también hay que asegurar que la cantidad de líquido que se descargue en el tiempo t_n sea suficientemente grande: tal que $m(t_n^+) = \lim_{t \rightarrow t_n^+} m(t) < M$. Para ello es necesario averiguar el valor de la masa $m(t_n^+)$ del recipiente después de una colisión. Como se ha fijado la geometría del recipiente, el valor de $m(t_n^+)$ depende de la cantidad de líquido antes de la colisión $m(t_n^-)$ y de la fase $\Theta(t_n)$ del elevador en el que se dé la colisión:

Teorema 6.2 *(masa después de una colisión).*

$$\text{Si } m(t_n^-) < \frac{m_{\text{máx}}}{2} = \frac{\rho_a l^2 h}{2} \text{ y } \Theta(t_n) \geq \arctan \left(\frac{2m(t_n^-)}{\rho_a l h^2} \right)$$

$$\Rightarrow m(t_n^+) = m(t_n^-) \text{ (no hay descarga).}$$

$$\begin{aligned}
\text{Si } m(t_n^-) < \frac{m_{\text{máx}}}{2} \text{ y } \Theta(t_n) < \arctan\left(\frac{2m(t_n^-)}{\rho_a l h^2}\right) \\
\Rightarrow m(t_n^+) = \rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan(\Theta(t_n)).
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{Si } m(t_n^-) \geq \frac{m_{\text{máx}}}{2} \text{ y } \Theta(t_n) \geq \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2(\rho_a h l^2 - m(t_n^-))}\right) \\
\Rightarrow m(t_n^+) = m(t_n^-) \text{ (no hay descarga)}.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{Si } m(t_n^-) \geq \frac{m_{\text{máx}}}{2} \text{ y } \arctan \frac{l}{h} < \Theta(t_n) < \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2\rho_a h l^2 - 2m(t_n^-)}\right) \\
\Rightarrow m(t_n^+) = \rho_a l^2 h - \frac{\rho_a l^3}{2 \tan(\Theta(t_n))}.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{Si } m(t_n^-) \geq \frac{m_{\text{máx}}}{2} \text{ y } \arctan \frac{l}{h} \geq \Theta(t_n) < \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2\rho_a h l^2 - 2m(t_n^-)}\right) \\
\Rightarrow m(t_n^+) = \rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan(\Theta(t_n)).
\end{aligned}$$

Demostración. Para calcular la masa del recipiente después de cualquier colisión, deben considerarse dos casos: cuando la posición θ del brazo de palanca es tal que el perfil del líquido que se forma es un triángulo, y cuando es un trapecio. Que se esté en un caso o en otro, depende tanto del ángulo θ , como de la cantidad de líquido $m(t_n^-)$ en el recipiente antes de la colisión.

1. Caso $m(t_n^-) < \frac{m_{\text{máx}}}{2}$. En esta configuración, para cualquier ángulo θ el perfil que forma el líquido es un triángulo.

- a) Si $\theta \geq \arctan\left(\frac{2m(t_n^-)}{\rho_a l h^2}\right) = \theta_c$ (los ángulos de inclinación del recipiente para los cuales el líquido no se derrama; ver proposición 6.1), no hay descarga de líquido y por tanto:

$$m(t_n^+) = m(t_n^-).$$

b) Si $\theta < \arctan\left(\frac{2m(t_n^-)}{\rho_a l h^2}\right) = \theta_c$, se deduce que (ver dibujo B de la figura 42):

$$m(t_n^+) = \rho_a \frac{h l'}{2} l.$$

$$\text{Como } \tan\left(\frac{\pi}{2} - \varphi\right) = \tan \theta = \frac{l'}{h} \text{ (ver figura 41)}$$

$$m(t_n^+) = \rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan(\theta). \quad (28)$$

2. Caso $m(t_n^-) \geq \frac{m_{\text{máx}}}{2}$. Bajo esta configuración, el perfil del líquido en el recipiente puede ser trapezoidal o triangular, dependiendo del ángulo de inclinación φ del recipiente. Existe un ángulo φ^* que separa a ambas situaciones: para todos los ángulos de inclinación tales que $\varphi < \varphi^*$, la geometría del perfil del líquido en el recipiente es trapezoidal; para los ángulos de inclinación tales que $\varphi \geq \varphi^*$, la geometría del perfil del líquido en el recipiente es triangular. Del dibujo C de la figura 42 se observa que φ^* ocurre cuando el punto e coincide con el punto f (y entonces $x = 0$). Es decir, cuando:

$$\begin{aligned} \tan \varphi^* &= \frac{h}{l} \\ \Rightarrow \varphi^* &= \arctan\left(\frac{h}{l}\right). \end{aligned}$$

$$\text{Como } \theta + \varphi = \frac{\pi}{2} \text{ (ver figura 41) y } \arctan\left(\frac{1}{x}\right) + \arctan(x) = \frac{\pi}{2}:$$

$$\theta^* = \arctan\left(\frac{l}{h}\right).$$

a) Si $\theta \geq \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2(\rho_a h l^2 - m(t_n^-))}\right) = \theta_c$ (los ángulos de inclinación del recipiente para los cuales el líquido no se derrama; ver proposición 6.1), no hay descarga de líquido y por tanto:

$$m(t_n^+) = m(t_n^-).$$

- b) Si $\theta < \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2(\rho_a h l^2 - m(t_n^-))}\right)$ y $\theta > \arctan\left(\frac{l}{h}\right) = \theta^*$ (cuando el perfil del líquido en el recipiente es trapezoidal), $m(t_n^+)$ se obtiene de sumar el área lx que forma el rectángulo $efgi$ y el área $\frac{(h-x)l}{2}$ que forma el triángulo eia , del dibujo *C* de la figura 42, y multiplicarlas por el ancho del recipiente l y por la densidad del líquido ρ_a :

$$m(t_n^+) = \rho_a \left(lx + \frac{(h-x)l}{2} \right) l = \frac{\rho_a l^2}{2} (x + h).$$

Como $x = h - l \tan \varphi = h - l \tan\left(\frac{\pi}{2} - \theta\right)$:

$$m(t_n^+) = \rho_a l^2 h - \frac{\rho_a l^3}{2 \tan \theta}.$$

- c) Si $\theta < \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2(\rho_a h l^2 - m(t_n^-))}\right)$ y $\theta \leq \arctan\left(\frac{l}{h}\right)$ (cuando el perfil del líquido en el recipiente es triangular), $m(t_n^+)$ queda dada por la ecuación (28).

Tomando en cuenta que en el tiempo de descarga t_n , $\theta(t_n) = \Theta(t_n)$, se siguen las conclusiones del teorema. ■

6.4. Forzamiento armónico

Dada una neurona mecánica se puede escoger:

1. Que las alturas del elevador estén regidas por la función senoidal $A(t) = -a \sin(2\pi t)$, donde $a \geq 0$. Se hace notar que para esta función $A_{\max} = A_{\min} = a$ (ver punto 7 de la sección 6.3.2).
2. Que los parámetros que el experimentador pueda variar sean, M , a e I .

Para que la neurona mecánica periódicamente forzada tenga sentido físico (que se satisfagan las restricciones y condiciones impuestas al sistema; ver

sección 6.3.2), deben cumplirse las siguientes desigualdades sobre sus parámetros y sobre la función $\Theta(t)$, directamente relacionada con el forzamiento:

$$\begin{aligned}
l, h, d, b, \alpha, \beta, I, M &> 0 \\
M, m(t) &< m_{\text{máx}} = \rho_a l^2 h; \\
\forall n \in \mathbb{Z}, m(t_n^+) &< M; \\
A_{\text{mín}} &< d - b = d(1 - \cos \alpha); \\
A_{\text{máx}} &< b < d; \\
\forall t, \Theta(t) &\in \left(0, \frac{\pi}{2}\right); \\
\beta &\in \left(\frac{\pi}{2}, \pi\right); \\
\text{máx} \{\Theta(t)\} &< \text{mín}(\theta_1, \theta_2) \text{ (ver teorema 6.1)}.
\end{aligned}$$

En estas condiciones la región $X \subset \mathbb{R}^3$ del espacio de los tres parámetros que el experimentador puede variar, en la cual la dinámica de la neurona mecánica periódicamente forzada tiene sentido físico es:

$$X \subset \mathbb{R}^3 = \left\{ \begin{array}{l} M, a, I \mid 0 < M < m_{\text{máx}} = \rho_a l^2 h; \forall n \in \mathbb{Z}, m(t_n^+) < M; \\ \quad 0 < a < \text{mín} \{b, d(1 - \cos \alpha)\}; \\ \text{máx} \{\Theta(t)\} = \arccos(\cos \alpha - \frac{a}{d}) < \text{mín}(\theta_1, \theta_2); 0 < I; \end{array} \right\}.$$

Si el $\text{máx} \{\Theta(t)\}$ es un ángulo suficientemente chico, la cantidad de agua que se derrama es mayor y $m(t_n^+) < M$. Si esto se considera, la gráfica de X es la que se muestra en la figura 43.

6.4.1. Simulaciones computacionales

Para investigar si las secuencias de disparo de la neurona mecánica periódicamente forzada son sincronizadas (o asíncronas), es necesario analizar el sistema de ecuaciones diferenciales (25) que rige a la dinámica del dispositivo mecánico, junto con las restricciones y condiciones impuestas al sistema (sección 6.3.2), y la evolución discontinua de la masa $m(t)$ del contenedor (debido a las descargas).

La complejidad matemática de las ecuaciones diferenciales (25), impide resolverlas analíticamente. El caso más sencillo, cuando el flujo $I = 0$ y cuando el piso se mantiene fijo, es una ecuación autónoma no lineal: la de un péndulo sin fricción. A pesar de esta dificultad, en la sección 6.5 se utilizará

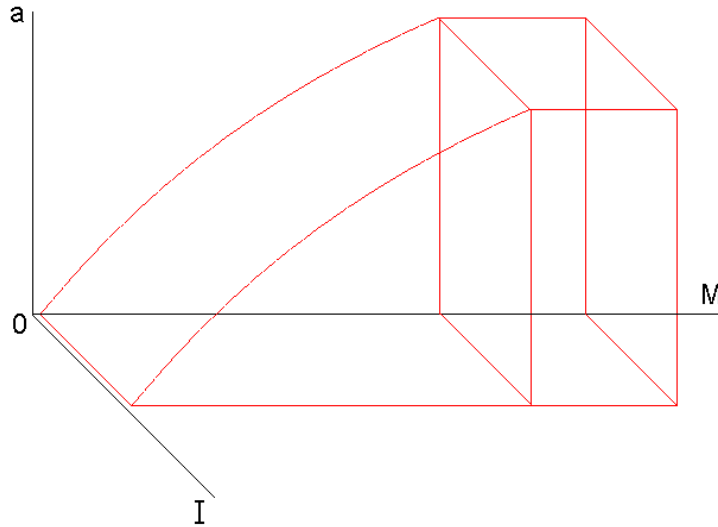


Figura 43: Espacio de parámetros (M, a, I) en donde la neurona mecánica periódicamente forzada por $-a \sin(2\pi t)$, tiene sentido físico.

un método de análisis indirecto basado en la teoría de sistemas dinámicos en la circunferencia. El método es indirecto en el sentido de que evita resolver la ecuación diferencial como tradicionalmente se hace: encontrando expresiones analíticas para sus soluciones.

En la sección 6.5 se llevará a cabo un análisis teórico de la neurona mecánica periódicamente forzada, pero antes conviene hacer una exploración computacional para exhibir algunos de sus posibles comportamientos. El cómputo numérico y la visualización se realizaron con el analizador visual-interactivo de sistemas dinámicos INTEGRAL, desarrollado en el Laboratorio de Dinámica No Lineal de la Facultad de Ciencias de la UNAM. Este paquete puede obtenerse gratuitamente en la página:

[http : //www.dynamics.unam.edu/integrawindows](http://www.dynamics.unam.edu/integrawindows)

6.4.2. El sistema de software INTEGRAL

Cómo utilizar INTEGRAL. Se describirá brevemente cómo se trató el problema de la neurona mecánica utilizando INTEGRAL. El programa cuenta

con un módulo ejecutable llamado INTERFAZ. En este módulo el usuario introduce los sistemas de ecuaciones diferenciales de interés, junto (si es que existen) con las condiciones sobre sus parámetros y/o variables. Los pasos que se siguieron son:

1. Se generó un proyecto nuevo en la INTERFAZ. Dentro del proyecto se pueden tener varios sistemas de ecuaciones diferenciales. Por ejemplo, se puede crear el proyecto neuronas e introducir el sistema de Hodgkin y Huxley, el de FitzHugh-Nagumo y el de la neurona mecánica.
2. Para el sistema neurona mecánica, en la ventana “sistemas de ecuaciones”, se introdujeron las ecuaciones diferenciales correspondientes (ecuaciones (25)) en forma de sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden. Abajo de las ecuaciones se introdujeron los valores de los parámetros involucrados (durante las simulaciones pueden ser modificados tantas veces como el usuario lo requiera).
3. En la ventana “código en C++” se introdujo, en código C++, las condiciones sobre los parámetros y/o las variables de la neurona mecánica (sección 6.3.2). El pseudocódigo se expone en la siguiente sección.
4. Se generó el archivo ejecutable (que trabaja independiente de la INTERFAZ) correspondiente al proyecto que se elaboró. Con él se pueden analizar, cuantitativamente y cualitativamente, los sistemas de ecuaciones diferenciales especificados. Los resultados de las integraciones numéricas se pueden desplegar en una lista de texto o visualizar en diversos escenarios gráficos.

Secuencia general de operación. Los pasos que sigue INTEGRA para hacer la integración numérica del sistema de ecuaciones diferenciales (25), tomando en cuenta las restricciones y condiciones hechas a las variables y a los parámetros, son los siguientes (ver figura 44):

1. El sistema prepara las condiciones iniciales a partir de las cuales se va a integrar, el método con el que se va a realizar la integración, el tiempo de integración, el escenario gráfico en el que se van a visualizar las integraciones numéricas, etcétera.
2. Revisa si el tiempo t que está corriendo en la integración, es menor al tiempo total de integración requerido. Si así es, continua; si no, termina.

3. Ingresa en la subrutina *restricciones y condiciones* (introducida en código C_{++}). Ahí se modifican los valores de $\theta(t)$, $\omega(t)$ y $m(t)$, según el estado actual del sistema (para respetar las restricciones y condiciones impuestas a la dinámica de la neurona mecánica). En la siguiente sección se describe detalladamente la forma de operación de este módulo).
4. Con los valores de las variables $\theta(t)$, $\omega(t)$ y $m(t)$ que arroja la subrutina *restricciones y condiciones*, se integra numéricamente al sistema (25). Se escogió el método Runge-Kutta-Verner II con un paso máximo de 1×10^{-1} , un paso mínimo de 1×10^{-5} y una tolerancia de 10^{-10} . Este método resultó mejor que los métodos Runge-Kutta Classical, Runge-Kutta-Fehlberg fijo y variable, Runge-Kutta-Verner, Adams-Bashforth-Multon fijo y variable, Trapezium y Regresive Euler, en el sentido de que las integraciones convergieron correctamente a la solución, utilizando un menor número de iteraciones.
5. Se visualiza el resultado de la integración numérica en el escenario elegido.
6. Se ingresa nuevamente al paso 2.

6.4.3. Subrutina *restricciones y condiciones*.

La subrutina *restricciones y condiciones* (que corresponde al código C_{++} que se introdujo; ver en la sección anterior punto 3 del apartado Cómo utilizar INTEGRA) se encarga de modificar, si así lo requieren las restricciones y condiciones impuestas al sistema (sección 6.3.2), los valores de $m(t)$, $\theta(t)$ y $\omega(t)$. En la subrutina:

1. Se revisa que $m(t) \leq m_{\text{máx}}$. Si para algún paso de integración se obtiene un valor de masa tal que $m(t) > m_{\text{máx}}$, el sistema actualiza el valor de $m(t)$ de tal forma que $m(t) = m_{\text{máx}}$.
2. Se especifica la forma de evolución de $m(t)$. A partir del valor de la masa inicial m_0 en el contenedor, $m(t)$ crece linealmente hasta que hay una colisión (en el tiempo t_n) con el elevador. En ese momento, instantáneamente se descarga cierta cantidad de agua (que depende de las dimensiones del recipiente, del ángulo en el que se dé la colisión y

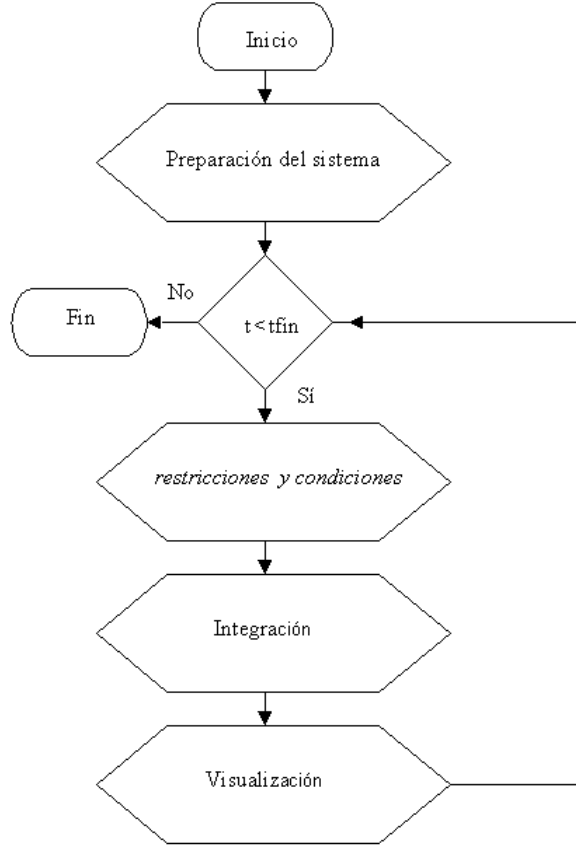


Figura 44: Diagrama de flujo general.

de la cantidad de agua antes de la colisión), quedando en el recipiente la masa de agua $m(t_n^+)$ que se especifica en el teorema 6.2. Para cada colisión se actualiza el valor de la variable t_n al tiempo t en el que haya ocurrido la colisión, y si se comienza integrar considerando (entre otras cosas) $t_n = 0$, $t = 0$ y $m(t_n^+) = m_0$, $m(t) = I(t - t_n) + m(t_n^+)$.

3. Si $\Theta(t) < \theta(t) < \beta$, a las variables de estado $\theta(t)$ y $\omega(t)$ se les deja evolucionar autónomamente (según las ecuaciones (25)). Para cualquier paso de integración tal que $\theta(t) \geq \beta$, el sistema se reinicializa a $\theta(t) = \beta$ y $\omega(t) = 0$ (el contrapeso descansa sobre el plano horizontal).

Similarmente, para cualquier paso de integración tal que $\theta(t) \leq \Theta(t)$, el sistema se reinicializa a $\theta(t) = \Theta(t)$ y $\omega(t) = \dot{\Theta}(t)$ (ocurre una colisión con el elevador). Geométricamente, en el espacio de estados, lo anterior se traduce en la existencia de una frontera fija en $\theta = \beta$, y a una frontera móvil determinada por $\theta = \Theta(t)$. Si la curva solución se encuentra entre estas dos fronteras, el sistema evoluciona autónomamente. Si la curva solución está a la derecha, o sobre la frontera $\theta = \beta$, (inmediatamente) para evolucionar se elige la curva solución que cumple que $\theta(t) = \beta$ y $\omega(t) = 0$. Similarmente, si la curva solución está a la izquierda de la frontera dinámica $\theta = \Theta(t)$, para evolucionar se elige la curva solución que cumple que $\theta(t) = \Theta(t)$ y $\omega(t) = \dot{\Theta}(t)$.

A continuación se muestra el pseudocódigo que se utilizó para modelar lo que hasta aquí se ha descrito (entre paréntesis y después de dos diagonales, se hacen algunas explicaciones pertinentes). Para mayor facilidad se recomienda consultar el diagrama de flujo de la figura 45.

```

if( $\theta \geq \beta$ ) {
 $\theta = \beta$ ;
 $\omega = 0$ ;
    if( $m < \rho_a l^2 h$ )  $m = I(t - t_n) + m(t_n^+)$ ;
    if( $m \geq \rho_a l^2 h$ )  $m = \rho_a l^2 h$ ;

```

} (//Si la integración numérica o las condiciones iniciales, determinan que el ángulo $\theta(t)$ es más grande que el ángulo β (ver *intervalo de la variable angular* de la sección 6.3.2), los valores de $\theta(t)$ y $\omega(t)$ se actualizan a β y 0 respectivamente (ver *colisión inelástica* de la sección 6.3.2). Por otra parte, se especifica el crecimiento lineal de $m(t)$ tomando en cuenta la *condición de desbordamiento* de la sección 6.3.2. Es necesario aclarar que cuando se inicia la integración, $t = t_n = 0$ y entonces, el valor de la masa inicial estará dado por el valor de $m(t_n^+)$, que se actualizará cada que ocurra una descarga).

```

if( $\theta < \beta$  &&  $\theta > \arccos\left(\cos(\alpha) + \frac{A(t)}{d}\right)$ ) {
    if( $m < \rho_a l^2 h$ )  $m = I(t - t_n) + m(t_n^+)$ ;
    if( $m \geq \rho_a l^2 h$ )  $m = \rho_a l^2 h$ ;

```

} (//Si la integración numérica o las condiciones iniciales, determinan que el ángulo $\theta(t)$ es más chico que β y más grande que la función $\Theta(t)$ (ver *intervalo de la variable angular* de la sección 6.3.2), sólo se especifica la forma de crecimiento de $m(t)$, tomando en cuenta la *condición de desbordamiento* de la sección 6.3.2).

$$if(\theta \leq \arccos\left(\cos(\alpha) + \frac{A(t)}{d}\right)) \{$$

$$\theta = \arccos\left(\cos(\alpha) + \frac{A(t)}{d}\right);$$

$$\omega = -\frac{\dot{A}(t)}{d\sqrt{1 - \left(\cos(\alpha) + \frac{A(t)}{d}\right)^2}};$$

$$if(m < \rho_a \frac{l^2 h}{2} \ \&\& \ \theta \geq \arctan\left(\frac{2m}{\rho_a l h^2}\right))$$

$$m(t_n^+) = m;$$

$$if(m < \rho_a \frac{l^2 h}{2} \ \&\& \ \theta < \arctan\left(\frac{2m}{\rho_a l h^2}\right))$$

$$m(t_n^+) = \rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan \theta;$$

$$if(m \geq \rho_a \frac{l^2 h}{2} \ \&\& \ \theta \geq \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2\rho_a h l^2 - 2m}\right))$$

$$m(t_n^+) = m;$$

$$if(m \geq \rho_a \frac{l^2 h}{2} \ \&\& \ \theta < \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2\rho_a h l^2 - 2m}\right) \ \&\& \ \theta > \arctan\left(\frac{l}{h}\right))$$

$$m(t_n^+) = \rho_a l^2 h - \frac{\rho_a l^3}{2 \tan \theta};$$

$$if(m \geq \rho_a \frac{l^2 h}{2} \ \&\& \ \theta < \arctan\left(\frac{\rho_a l^3}{2\rho_a h l^2 - 2m}\right) \ \&\& \ \theta \leq \arctan\left(\frac{l}{h}\right))$$

$$m(t_n^+) = \rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan \theta;$$

$$t_n = t$$

$$m = m(t_n^+);$$

} (//Si la integración numérica o las condiciones iniciales, determinan que el ángulo $\theta(t)$ es menor o igual que la función $\Theta(t)$ (ver *intervalo de la variable angular* de la sección 6.3.2), los valores de $\theta(t)$ y $\omega(t)$ se actualizan, respectivamente, a los valores que tengan $\Theta(t)$ y $\dot{\Theta}(t)$ en ese momento (ver

colisión inelástica de la sección 6.3.2). También se actualiza el valor de la variable $m(t_n^+)$ según el teorema 6.2 y se cambia el valor de t_n , al valor que tenga t en ese momento. Finalmente, el valor de la masa $m(t)$ se hace igual a $m(t_n^+)$.

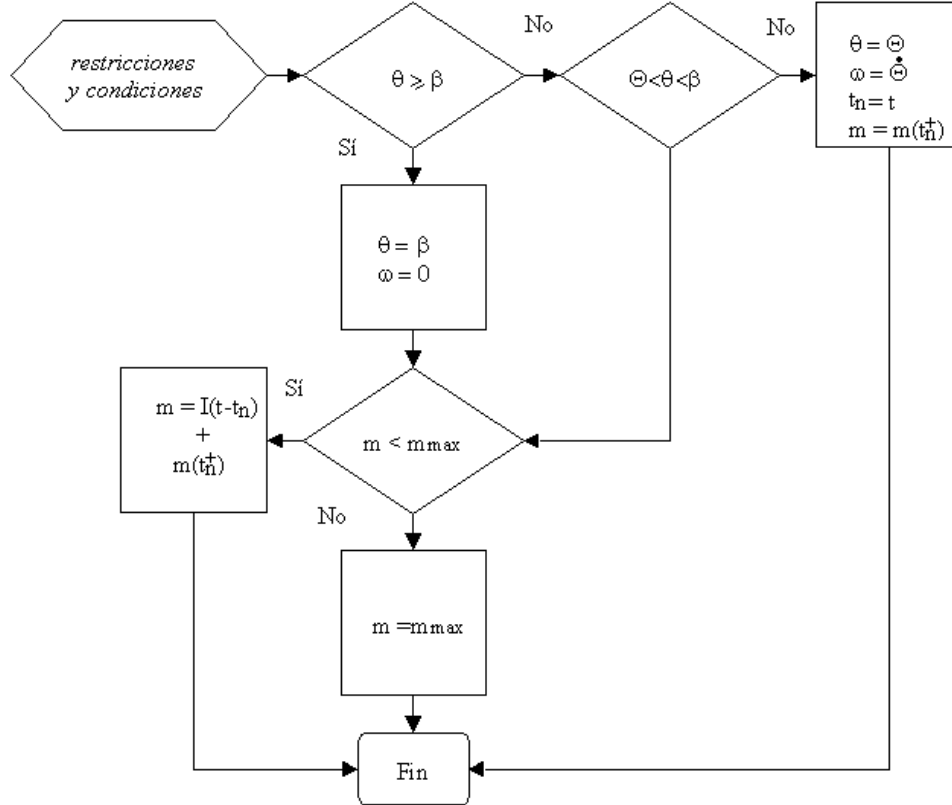


Figura 45: Diagrama de flujo de la subrutina *restricciones y condiciones*.

6.4.4. Visualización de las simulaciones computacionales

En esta sección se mostrarán algunas simulaciones computacionales que dan cuenta de la dinámica de la neurona mecánica bajo diferentes configuraciones paramétricas. Se recuerda que se escogió que $A(t) = -a \sin(2\pi t)$ ($a \geq 0$) fuera la función que determina las alturas del elevador.

Oscilador autónomo ($a = 0$). En este caso el sistema no está siendo forzado y por tanto la dinámica es predecible fácilmente. En la sección 6.2 se pronosticó una dinámica periódica (ver figura 37) que debe corresponderse con la existencia de un atractor periódico en el espacio fase. Las simulaciones computacionales confirman la existencia de un atractor periódico global del sistema: sin importar cuáles sean las condiciones iniciales, todas las órbitas del sistema convergen a esta curva (ver figura 46). En la figura también se muestran los cursos temporales del ángulo $\theta(t)$, de la velocidad angular $\omega(t)$ y de la masa del contenedor $m(t)$.

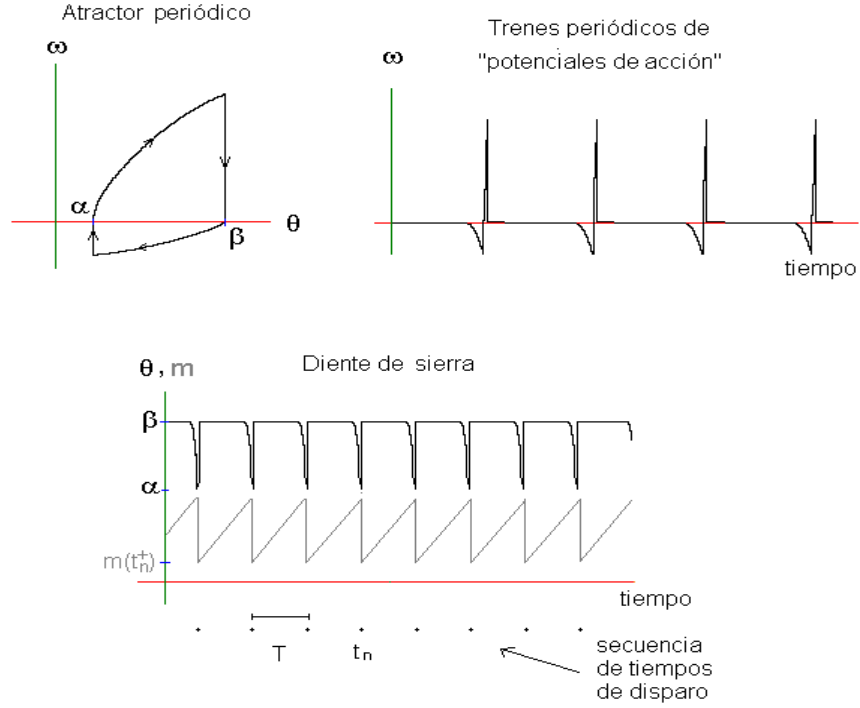


Figura 46: Ciclo límite de la neurona mecánica y cursos temporales de las variables $\theta(t)$, $\omega(t)$ y $m(t)$, cuando la amplitud del forzamiento es cero ($a = 0$). Los valores de los parámetros que se utilizaron son: $g = 35280 \frac{m}{min^2}$, $d = 0,4m$, $M = 0,001kg$, $I = 0,004 \frac{kg}{min}$, $\alpha = 0,96rad$, $\beta = 2,356rad$, $l = 0,15m$ y $h = 0,05m$.

A partir de las siguientes observaciones se puede deducir que la neurona

mecánica tiene un (único) atractor periódico. Se consideran los siguientes intervalos de tiempo:

1. Sea \mathcal{T}_1 el intervalo de tiempo que le toma al brazo derecho de la balanza “caer”. \mathcal{T}_1 es el tiempo que tarda el sistema en evolucionar desde $\theta(t) = \beta$, $\omega(t) = 0$ y $m(t) = M$, hasta $\theta(t) = \alpha$ (cuando el contenedor choca con el piso). Cuando $\theta(t) = \alpha$, la velocidad de la neurona mecánica se hace cero y descarga cierta cantidad de agua –que depende de la geometría del contenedor, de la cantidad de agua contenida y del valor de α – quedando en el contenedor un valor de masa igual a $m(t_n^+)$ (especificado en el teorema 6.2).
2. Sea \mathcal{T}_2 el intervalo de tiempo que le toma al brazo derecho de la balanza “regresar”. \mathcal{T}_2 es el tiempo que tarda el sistema en evolucionar desde $\theta(t) = \alpha$, $\omega(t) = 0$ y $m(t) = m(t_n^+)$, hasta que $\theta(t) = \beta$ por primera vez. Cuando $\theta(t) = \beta$ por primera vez, $m(t) = m(t_n^+) + m_{T_2}$, con $m_{T_2} = I\mathcal{T}_2$, el incremento de masa durante el “regreso”.
3. Sea \mathcal{T}_3 el intervalo de tiempo en el que la neurona mecánica está “cargando”. \mathcal{T}_3 es el tiempo que transcurre desde que $m(t) = m(t_n^+) + m_{T_2}$, hasta que $m(t) = M$.

Sin importar cuáles sean las condiciones iniciales, gracias a las condiciones de salto (cuando $\theta(t) \geq \beta$ o $\theta(t) \leq \alpha$), después de la primera descarga la neurona mecánica va a evolucionar por la curva solución que cumpla que $\theta(t) = \beta$, $\omega(t) = 0$ y $m(t) = M$. A partir de esa configuración, la dinámica va a seguir los procesos descritos en los tres puntos anteriores.

Concluyendo, en el caso en el que la neurona mecánica es un oscilador autónomo ($a = 0$):

1. Para toda condición inicial, el sistema tiene un atractor periódico.
2. Todas las secuencias de disparo –después de la primera descarga– son rítmicas (periódicas). Si $\mathcal{T} = \mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2 + \mathcal{T}_3$, para cualesquiera dos descargas consecutivas t_n y t_{n+1} (después de la primera descarga) se cumple que:

$$t_{n+1} = t_n + \mathcal{T} \text{ con } n \in \mathbb{Z} \text{ y } \mathcal{T} \in \mathbb{R}^+.$$

Oscilador forzado ($a \neq 0$). En este caso, la riqueza dinámica de la neurona mecánica aumenta extraordinariamente. Los experimentos numéricos dejan entrever el enorme sinfín de comportamientos cualitativamente diferentes que el sistema forzado puede exhibir (se infiere que lo anterior está directamente relacionado con el hecho de que los valores que exhibe $m(t)$ después de la descarga, $m(t_n^+)$, no son necesariamente iguales, debido a que las colisiones pueden ocurrir a diferentes alturas del elevador).

A modo de ejemplo, en la figura 47 se muestran, para dos configuraciones paramétricas diferentes, los cursos temporales del ángulo $\theta(t)$ y de la función $\Theta(t)$ (ecuación (26)), así como los cursos temporales de la masa $m(t)$ del contenedor.

Para estudiar los diferentes ritmos que exhibe el dispositivo mecánico, en vez de pensar en los tiempos de disparo, conviene pensar en las fases del forzamiento en donde ocurren las descargas (ver sección 6.2.2). En vez de estudiar las secuencias de tiempos de disparo, se estudiarán las secuencias de fases de disparo. Siguiendo con esta línea de pensamiento, conviene graficar la evolución de las variables de interés (m y θ) alrededor de un cilindro de perímetro igual al periodo T del forzamiento (adicionalmente se tiene la seguridad visual cuando se trata de un comportamiento sincronizado: comportamiento sincronizado \Leftrightarrow secuencia de fases de disparo finita). Cada punto alrededor del perímetro del cilindro, se corresponde con una fase del forzamiento.

En la figura 48 se muestra la evolución de las variables m y θ sobre un cilindro plano (se identifican el primer y último punto del eje horizontal) de perímetro $T = 1$, para cuatro configuraciones paramétricas distintas (en todos los casos se utilizaron las condiciones iniciales: $\theta(0) = \alpha = 0,96rad$, $\omega(0) = 0$ y $m(0) = 0$). Las sincronizaciones que se obtienen en estos casos son:

- Gráfica A: Sincronización 1 : 1. En este caso ocurre una sola descarga por cada ciclo del elevador (siempre a la misma altura del elevador). Si se grafica la secuencia de fases de descarga sobre la circunferencia, se observará un único punto (en la fase correspondiente) al que se regresa cada vez que se completa una vuelta a la circunferencia (ver sección 6.2.2).
- Gráfica B: Sincronización 3 : 1. En este caso ocurren tres descargas (a tres alturas diferentes del elevador) por cada ciclo del elevador. Si se grafica la secuencia de fases de descarga sobre la circunferencia, se observarán tres puntos (en las fases correspondientes) a los que se regresa cada vez que se completa una vuelta a la circunferencia.

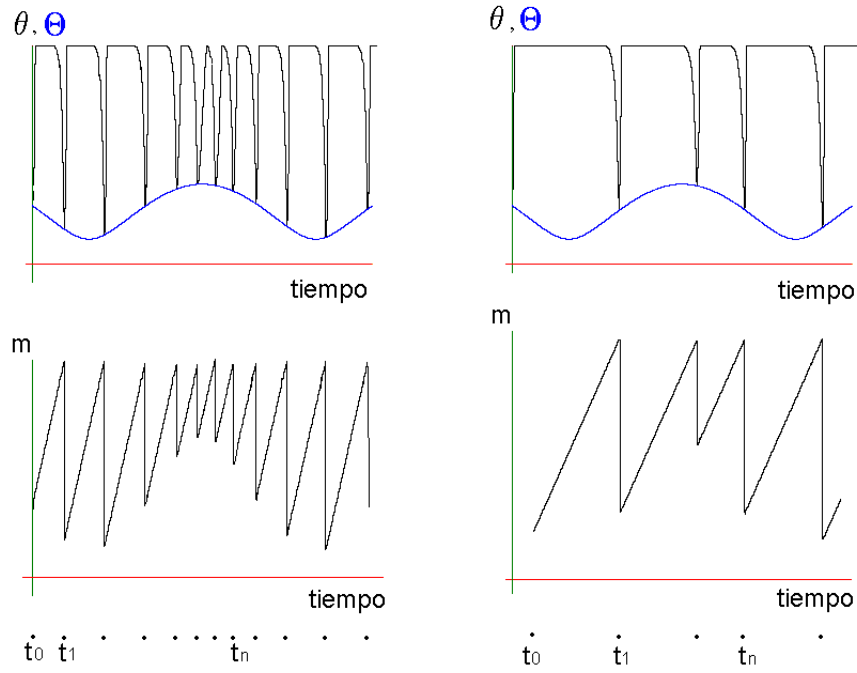


Figura 47: Se muestran los cursos temporales de $\theta(t)$, $\Theta(t)$ y $m(t)$. Los valores de los parámetros que se utilizaron, en ambos casos, son: $g = 35280 \frac{m}{min^2}$, $d = 0,4m$, $\alpha = 0,8rad$, $\beta = 3rad$, $a = 0,098m$, $l = 0,15m$ y $h = 0,043m$. En las gráficas de la izquierda se utilizó $M = 0,000316kg$ e $I = 0,002 \frac{kg}{min}$; en las gráficas de la derecha se utilizó $M = 0,0004kg$ e $I = 0,001 \frac{kg}{min}$.

Gráfica C: Sincronización 5 : 2. En este caso ocurren cinco descargas (a cinco alturas diferentes del elevador) por cada dos ciclos del elevador. Si se grafica la secuencia de fases de descarga sobre la circunferencia, se observarán cinco puntos (en las fases correspondientes) a los que se regresa cada que se completan dos vueltas a la circunferencia.

Gráfica D: Sincronización 2 : 1. En este caso ocurren dos descargas (a dos alturas diferentes del elevador) por cada ciclo del elevador. Si se grafica la secuencia de fases de descarga sobre la circunferencia, se observarán dos puntos (en las fases correspondientes) a los que se regresa cada que se completa una vuelta a la circunferencia.

Por supuesto, los experimentos computacionales anteriores no dan cuenta de todos los comportamientos que el sistema mecánico pueda tener, y ni siquiera son una muestra representativa que permita prever cuáles son. Por ello, antes de hacer más cálculos sin ninguna guía, se realizará un análisis teórico que posibilite la obtención del buscado “mapa” del comportamiento dinámico del sistema.

6.5. Análisis teórico: el mapeo de la circunferencia

Estudiar las ecuaciones diferenciales que modelan la dinámica de la neurona mecánica, es complicado por tratarse de un sistema de dos ecuaciones diferenciales no lineales con coeficientes discontinuos, cuya evolución está sujeta a varias restricciones y condiciones (ver sección 6.3.2). Para entender un comportamiento particular de la neurona mecánica, es necesario rastrear varias soluciones de la ecuación diferencial.

Para el análisis teórico de la dinámica del dispositivo mecánico, se propone una metodología basada en una herramienta de la teoría cualitativa de los sistemas dinámicos, que como se verá, resulta muy efectiva para el estudio de la sincronización: la teoría de rotación moderna (iniciada originalmente por Henri Poincaré).

6.5.1. Las funciones umbral

Desde el punto de vista de la sincronización, entender la dinámica de la neurona mecánica periódicamente forzada, significa poder describir el espectro de las secuencias de tiempos (o fases) de descargas que el dispositivo mecánico pueda exhibir.

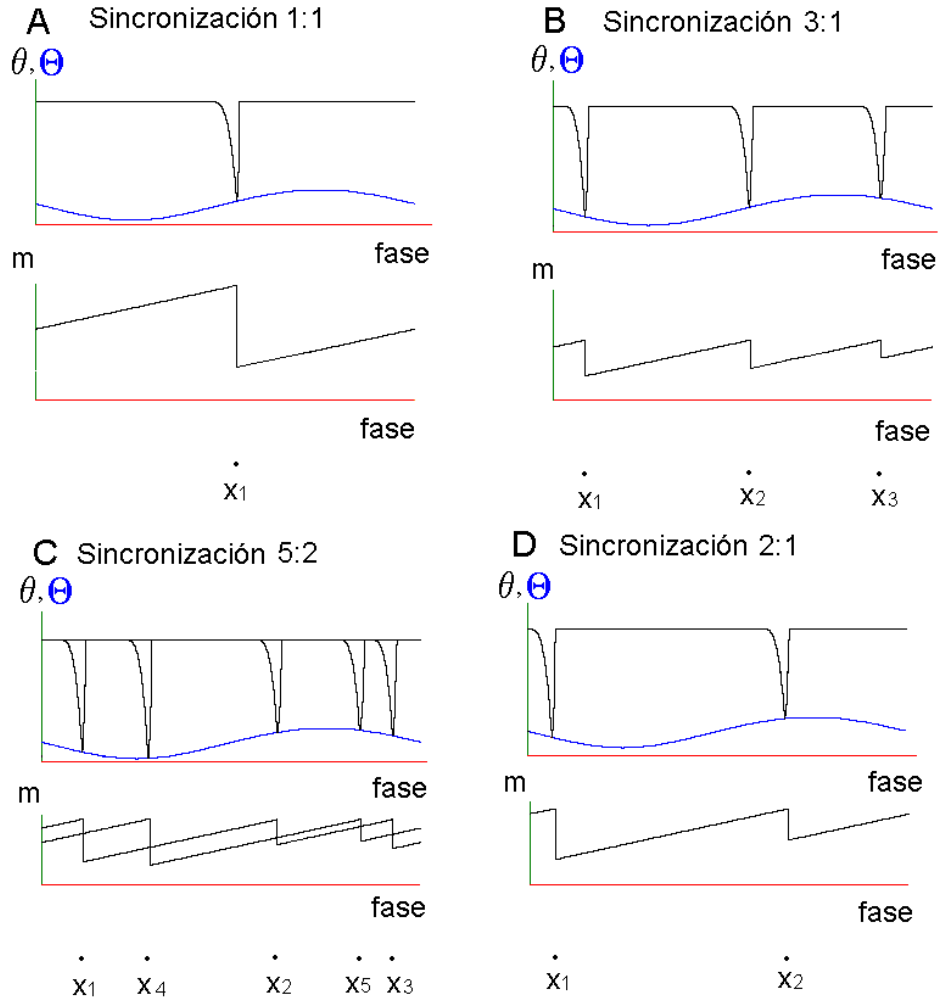


Figura 48: Se observan las evoluciones de θ y m en el cilindro. En todas, se utilizó: $g = 35280 \frac{m}{min^2}$, $d = 0,4m$, $I = 0,00075 \frac{kg}{min}$, $\alpha = 0,96rad$, $\beta = 2,356rad$, $\nu = 2\pi$, $l = 0,15m$ $h = 0,05m$ y $a = 0,06673m$. En A) se utilizó $M = 0,00099kg$, en B) $M = 0,00050kg$, en C) $M = 0,00055kg$ y en D) $M = 0,000645kg$.

El ritmo de estas secuencias depende directamente de la cantidad de líquido acumulado antes de cada descarga, $m(t_n^-)$, y de la cantidad de líquido que conserve el contenedor después de cada descarga, $m(t_n^+)$. En el teorema 6.2 se expone la fórmula que arroja el valor de $m(t_n^+)$ después de cualquier colisión. Para $m(t_n^-)$ no se tiene una fórmula explícita, sin embargo se pueden hacer las siguientes observaciones:

Un instante después de que $m(t) = M$, la balanza de la neurona mecánica se desequilibra y “cae” hasta encontrarse con el elevador. Como el flujo de agua es continuo y las colisiones, en general, suceden en distintas alturas (fases) del elevador, la cantidad de agua acumulada antes de cada colisión, $m(t_n^-)$, depende de la fase del elevador en donde ocurra la colisión. Si $\Theta(t_n)$ (ver ecuación (26)) es la fase del elevador en donde ocurre la n -ésima colisión, la cantidad de agua acumulada antes de esa colisión es:

$$m(t_n^-) = M + IT_c(\Theta(t_n)), \quad (29)$$

donde I es el flujo y $T_c(\Theta(t_n))$ es la función que proporciona el tiempo que tarda el sistema en evolucionar desde $\theta(t) = \beta$, $\omega(t) = 0$ y $m(t) = M$, a la fase $\Theta(t_n)$ del elevador (encontrar analíticamente $m(t_n^-)$, implica encontrar analíticamente $T_c(\Theta(t_n))$, lo que implica resolver analíticamente el sistema de ecuaciones diferenciales (25)).

Dada una neurona mecánica, el valor, tanto de $m(t_n^+)$ como de $m(t_n^-)$, depende directamente de la fase $\Theta(t_n)$ que tenga el elevador en el momento de la colisión. A cada valor de la fase del elevador $\Theta(t)$ (y entonces a cada tiempo t), se le puede asociar un valor que dé cuenta de la cantidad de líquido antes de que en ese tiempo t hubiera existido una colisión, y otro que de cuenta de la cantidad de líquido después de que en ese tiempo hubiera existido una colisión. Cada conjunto de valores forman una función: $m^-(t)$ quien da cuenta de la masa en el contenedor antes de cada colisión, y $m^+(t)$ quien da cuenta de la masa en el contenedor después de cada colisión.

La función $m^+(t)$ se obtiene analíticamente al evaluar las ecuaciones de la proposición 6.2 en el tiempo t . La función $m^-(t)$ se obtiene numéricamente al evaluar la ecuación (29) en el tiempo t . A pesar de la imposibilidad de tener una fórmula explícita para $m^-(t)$, debido a que al igual que $m^+(t)$ es función de Θ , se puede decir lo siguiente:

Observación 6.3 *Las funciones $m^+(t)$ y $m^-(t)$ son periódicas y su periodo es igual al periodo T del forzamiento.*

Como lo muestra la figura 49, la gráfica de la evolución temporal de la masa $m(t)$ es un **diente de sierra** que oscila entre las dos funciones umbral $m^-(t)$ (umbral superior) y $m^+(t)$ (umbral inferior). La gráfica de la función $m(t)$ crece linealmente (con pendiente I), hasta que alcanza algún punto de la función $m^-(t)$. En ese momento sucede una colisión y su valor decrece instantáneamente al valor que para ese tiempo exhiba la función $m^+(t)$. Se trata de un problema clásico de la teoría de oscilaciones no lineales. En [Carrillo, 2004], [Díaz, 2002], [García, 1999], [Glass, 2001], [Glass, 1988], [Pérez, 1982] y [Pikovsky, 2003], pueden verse algunos resultados y aplicaciones relacionados con esto.

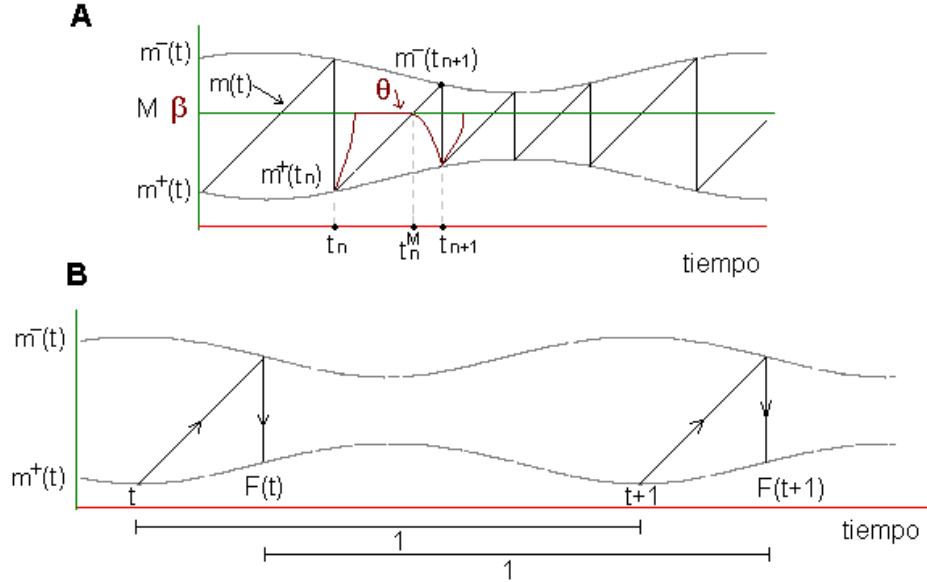


Figura 49: Diente de sierra que oscila entre dos funciones umbral.

6.5.2. La función de disparos

En esta sección se demuestra la existencia de una función F cuyas iteraciones proporcionan todas las secuencias de tiempos de descarga (o tiempos

de disparo de los potenciales de acción) de la neurona mecánica periódicamente forzada. Ella encripta todo el espectro de comportamientos dinámicos que es capaz de exhibir el dispositivo mecánico.

Teorema 6.3 *La función $F(t) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ generadora de los tiempos de disparo (descargas) de la neurona mecánica periódicamente forzada, está dada implícitamente por la ecuación:*

$$F(t) = t + \frac{m^-(F(t))}{I} - \frac{m^+(t)}{I}. \quad (30)$$

$F(t)$ es una representación de la función de la circunferencia, $f : S \rightarrow S$, dada por:

$$f(x) = x + \frac{m^-(f(x))}{I} - \frac{m^+(x)}{I} \bmod 1. \quad (31)$$

Demostración. Como el flujo de líquido I es constante, para cualesquiera dos descargas consecutivas t_n y t_{n+1} , con $n \in \mathbb{Z}$, se pueden hacer los siguientes cálculos trigonométricos (ver figura 49):

$$\begin{aligned} (t_{n+1} - t_n) I &= m^-(t_{n+1}) - m^+(t_n) \\ \Rightarrow t_{n+1} &= t_n + \frac{m^-(t_{n+1})}{I} - \frac{m^+(t_n)}{I}. \end{aligned}$$

Por tanto, la ecuación (30) es la función generadora de los tiempos de descarga de la neurona mecánica.

Si el tiempo se mide en unidades del periodo del forzamiento (i.e. $T = 1$), como el periodo de las funciones $m^-(t)$ y $m^+(t)$ es igual al periodo del forzamiento (ver observación 6.3), se verifica geométricamente que $F(t + 1) = F(t) + 1$ (ver gráfica B de la figura 49). Por tanto, $F(t)$ es una representación de la función de la circunferencia $f(x)$ (ver sección 2.3.1). ■

Para el análisis teórico de la dinámica de la neurona mecánica periódicamente forzada, el teorema anterior representa un gran avance: proporciona la función generadora de los tiempos de disparo de la neurona mecánica periódicamente forzada, y además demuestra que ésta es una función de la circunferencia. La dinámica de la sucesión $\{x_n\}$ de fases del ciclo del forzamiento en donde ocurren las descargas, se obtiene de iterar la función $f(x)$ de la circunferencia en la circunferencia. De hecho:

Observación 6.4 *Cada secuencia de tiempos de disparos de sincronización $q : p$ de la neurona mecánica periódicamente forzada (ver definición 6.1), se corresponde con una órbita periódica de característica (q, p) de la función (31) de la circunferencia en la circunferencia (ver definición 2.11). Las secuencias arrítmicas de tiempos de disparo, implican descargas en una infinidad de fases diferentes.*

Sin demeritar el progreso obtenido, se observa que debido a que la función de la circunferencia es una función implícita, que además incluye la expresión $m^-(f(x))$ que sólo puede ser calculada numéricamente (ver sección anterior), no es posible hacer más análisis teóricos relevantes. Estos son los problemas que motivan la siguiente sección.

6.6. Límite singular

Para continuar con el estudio teórico de la neurona mecánica, debe encontrarse una región del espacio de parámetros $X \subset \mathbb{R}^3$ (ver sección 6.4 y figura 43), en donde suceda que $\forall x \in S$, $m^-(x) \approx M$ (ver ecuación (29)). De esta forma, la función generadora de las fases de disparo $f(x)$ (ecuación (31)), sería una ecuación explícita con todas sus componentes conocidas analíticamente. Físicamente hablando, se buscan valores de $(M, a, I) \in X$, tales que cuando el experimentador configure a la neurona mecánica en esos valores, se pueda considerar que el umbral de disparo es fijo e igual a M . Proyectando un experimento (realizable) que corrobore las predicciones teóricas que se obtengan de este trabajo, se pedirá que las dimensiones de la neurona mecánica estén dentro de la escala humana.

Teorema 6.4 *Para toda $n \in \mathbb{Z}$, sea t_n^M el tiempo entre la descarga n y la $n + 1$ ($t_n < t_n^M < t_{n+1}$), tal que $m(t_n^M) = M$ (ver figura 49) y sea $T_{\text{máx}} [\text{seg}] \in \mathbb{R}$ una constante acotada.*

1. $\frac{t_{n+1} - t_n^M}{t_n^M - t_n} \rightarrow 0$ cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$.
2. Cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$, $\forall t \in \mathbb{R}$, $m^-(t) \rightarrow M$ y $\forall x \in S$, $m^-(x) \rightarrow M$.

Demostración. Observación 1 $\forall n \in \mathbb{Z}$, $t_{n+1} - t_n^M > 0$. Suponemos que existe $X_u \subset X$ tal que cuando $(M, a, I) \rightarrow X_u$, existe alguna subsucesión que

cumple que $t_{n+1} - t_n^M \rightarrow 0$. Si $t_{n+1} - t_n^M \rightarrow 0 \Rightarrow |\tau(t)| \rightarrow \infty \forall t \in [t_n^M, t_{n+1}]$, con $|\tau(t)|$ la norma de la torca que actúa sobre la neurona mecánica (ver ecuación (24)). Por tanto:

$$|\tau(t)| = |\tau_m(t) + \tau_M(t)| = |dg \sin \theta(t)| |M - m(t)| \rightarrow \infty !$$

(debido a que $dg \sin \theta(t)$ y $M - m(t)$ son funciones acotadas). Se concluye que el intervalo de tiempo en el que la neurona mecánica está “cayendo”, no se puede hacer tender a cero.

Observación 2 $\forall n \in \mathbb{Z}$, $t_{n+1} - t_n^M < T_{\text{máx}}$, donde $T_{\text{máx}} \in \mathbb{R}$ es una constante acotada. Suponemos que existe $X_u \subset X$ tal que cuando $(M, a, I) \rightarrow X_u$, existe alguna subsucesión que cumple que $t_{n+1} - t_n^M \rightarrow \infty$. Si $t_{n+1} - t_n^M \rightarrow \infty \Rightarrow |\tau(t)| \rightarrow 0 \forall t \in [t_n^M, t_{n+1}]$. Por tanto:

$$|\tau(t)| = |\tau_m(t) + \tau_M(t)| = |dg \sin \theta(t)| |M - m(t)| \rightarrow 0 !$$

(debido a que $\theta(t) \nrightarrow \frac{\pi}{2}$ o $m(t) \nrightarrow M$). Se concluye que el intervalo de tiempo en el que la neurona mecánica está “cayendo”, no se puede hacer tender a infinito.

Observación 3 $\forall n \in \mathbb{Z}$, $t_n^M - t_n \rightarrow \infty$ cuando $\frac{I}{M} \rightarrow 0$. Entre la descarga n y la descarga $n+1$, $m(t) = I(t - t_n) + m(t_n^+)$ (ver sección 6.4.2). Por tanto:

$$\begin{aligned} m(t_n^M) &= I(t_n^M - t_n) + m(t_n^+) \\ \Rightarrow t_n^M - t_n &= \frac{M - m(t_n^+)}{I} = \frac{M}{I} \left(1 - \frac{m(t_n^+)}{M} \right). \end{aligned}$$

Como $M > 0$ y $0 < m(t_n^+) < M \Rightarrow 0 < 1 - \frac{m(t_n^+)}{M} < 1$. Por lo tanto, $t_n^M - t_n \rightarrow \infty \Leftrightarrow \frac{I}{M} \rightarrow 0$.

De la Observación 1 y de la Observación 2 se concluye que $\forall (M, a, I) \in X$ y $\forall n \in \mathbb{Z}$, $0 < t_{n+1} - t_n^M < T_{\text{máx}}$. De la Observación 3 se concluye que $\forall n \in \mathbb{Z}$, $t_n^M - t_n \rightarrow \infty$ cuando $\frac{I}{M} \rightarrow 0$. Por lo tanto, $\frac{t_{n+1} - t_n^M}{t_n^M - t_n} \rightarrow 0$ cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$ (queda así demostrado el punto 1).

Como $\frac{t_{n+1} - t_n^M}{t_n^M - t_n} = \frac{m(t_{n+1}^-) - M}{M - m(t_n^+)}$ (ver figura 49) y utilizando el inciso anterior, $\frac{m(t_{n+1}^-) - M}{M - m(t_n^+)} \rightarrow 0$ cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$. En este caso, el incremento

de la masa $m(t)$ mientras la neurona mecánica está “cayendo” (lo que aumenta $m(t)$ después de alcanzar el valor de M) es muy chico comparado con el incremento de la masa $m(t)$ mientras la neurona mecánica está “cargando” (lo que aumenta $m(t)$ entre la descarga y el tiempo en el que alcanza el valor de M). Esta es la razón por la que se puede despreciar el primer incremento, y considerar que $\forall n \in \mathbb{Z}$, $m(t_n^-) = M$. Por lo tanto, cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$, $\forall t \in \mathbb{R}$, $m^-(t) \rightarrow M$ y $\forall x \in S$, $m^-(x) \rightarrow M$ (queda así demostrado el punto 2). ■

La comprensión de la dinámica que aflora cuando se tiene una neurona marcapasos periódicamente estimulada (por otra neurona o el experimentador), fue el pretexto que motivó el presente trabajo. A lo largo del escrito fue quedando clara la complejidad del problema: el análisis del modelo clásico de HH de la actividad neuroeléctrica, aunque aporta un detallado marco teórico para la fundamentación biofísica de la fisiología de la célula nerviosa, incluso en el caso autónomo (cuando la neurona no recibe estimulación alguna), permite pocas conclusiones teóricas (ver capítulo 4). Con el afán de (al menos) profundizar en el fenómeno de la excitabilidad, se expuso un modelo simplificado cuya complejidad matemática disminuye notoriamente: el modelo de FHN (ver capítulo 5). Con este modelo se logró el primer objetivo, y además se consiguió tener una idea clara del fenómeno de la transición del régimen excitable al régimen oscilatorio, que sucede cuando la célula recibe una estimulación con una corriente constante. Sin embargo, el anhelo de entender la dinámica que surge cuando la neurona está bajo el régimen oscilatorio, y se le estimula periódicamente, se vió minado: las investigaciones sólo contemplan cálculos numéricos.

La propuesta del trabajo, con la aspiración de al menos tener una intuición sobre el problema planteado, es que la dinámica del marcapasos neuronal periódicamente estimulado, es análoga a la dinámica que produce la neurona mecánica periódicamente estimulada. En el presente capítulo ha quedado claro que las ecuaciones diferenciales junto con las restricciones y condiciones impuestas, que dan cuenta de la dinámica del dispositivo mecánico, tampoco son fáciles de analizar. Sin embargo fue posible construir una función de la circunferencia cuyas iteraciones dan cuenta de todas las secuencias de fases de disparo del dispositivo mecánico (ver teorema 6.3). Desafortunadamente, la función generadora de fases de disparos que se obtiene es una función implícita, que además tiene una componente que no es conocida analítica-

mente. A pesar de ello, el siguiente teorema proporciona las condiciones que se deben imponer a los parámetros de la neurona mecánica, para que las funciones generadoras de los tiempos y fases de disparos sean ecuaciones explícitas con todas sus componentes conocidas analíticamente. Queda clara la enorme importancia de tener una expresión de esta naturaleza:

Teorema 6.5 *Cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$, la función $F(t) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ generadora de los tiempos de disparo (descargas) de la neurona mecánica periódicamente forzada, tiende a la ecuación explícita:*

$$F(t) = t + \frac{M}{I} - \frac{m^+(t)}{I}.$$

La función correspondiente $f(x) : S \rightarrow S$ es:

$$f(x) = x + \frac{M}{I} - \frac{m^+(x)}{I} \bmod 1$$

Demostración. *Del teorema 6.4 se tiene que cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$, $\forall t \in \mathbb{R}$, $m^-(t) \rightarrow M$ y $\forall x \in S$, $m^-(x) \rightarrow M$. Al sustituir estos resultados en las funciones generadoras de tiempos y fases de disparos del teorema 6.3, se tiene la conclusión buscada. ■*

6.7. Análisis del mapeo de la circunferencia en el límite singular

Para facilitar el análisis de la función de la circunferencia en el límite singular (y porque no es relevante para el análisis teórico), se elegirán los parámetros de la neurona mecánica de tal forma que sea una sola regla de correspondencia la que dé cuenta de la masa de agua después de cualquier descarga. El análisis del caso restante es completamente análogo. Se recuerda que se eligió que el forzamiento fuera $A(t) = -a \sin 2\pi t$.

Utilizando la proposición 6.2 y el teorema 6.4, se deduce que cuando $\frac{IT_{\text{máx}}}{M} \rightarrow 0$, y si:

$$\max \{\Theta(t)\} = \arccos \left(\cos \alpha - \frac{a}{d} \right) < \arctan \left(\frac{2M}{l^2 h} \right),$$

cada que hay una colisión, se descarga alguna cantidad de agua. Si adicionalmente se pide que:

$$\max \{\Theta(t)\} = \arccos \left(\cos \alpha - \frac{a}{d} \right) \leq \arctan \frac{l}{h},$$

se asegura que la cantidad de agua después de la descarga (siempre) va a estar dada por la ecuación:

$$m^+(t) = \rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan(\Theta(t)). \quad (32)$$

De aquí la siguiente observación:

Observación 6.5 *Cuando la neurona mecánica recibe un forzamiento de la forma $A(t) = -a \sin 2\pi t$ y si $\frac{IT_{\max}}{M} \rightarrow 0$ y*

$$\max \{\Theta(t)\} = \arccos \left(\cos \alpha - \frac{a}{d} \right) < \max \left(\arctan \left(\frac{2M}{\rho_a l^2 h} \right), \arctan \frac{l}{h} \right),$$

la función $F(t)$ generadora de los tiempos de descargas y la función $f(x)$ generadora de las fases de descargas de la neurona mecánica periódicamente forzada, tienden respectivamente a las funciones:

$$\begin{aligned} F(t) &= t + \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l}{2I} \tan \left(\arccos \left(\cos \alpha + \frac{a \sin 2\pi t}{d} \right) \right) \\ f(x) &= x + \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l}{2I} \tan \left(\arccos \left(\cos \alpha + \frac{a \sin 2\pi t}{d} \right) \right) \bmod 1. \end{aligned} \quad (33)$$

Para apoyar y complementar las discusiones teóricas de la dinámica de la neurona mecánica en el límite singular, con el sistema de software CIRCULO, desarrollado en el Laboratorio de Dinámica No Lineal de la Facultad de Ciencias de la UNAM, accesible (gratuitamente) en la página <http://www.dynamics.unam.edu/circle>, se realizarán algunos cálculos numéricos.

6.7.1. Amplitud del forzamiento externo igual a cero ($a = 0$)

Se analizará el caso en el que la amplitud a del forzamiento externo $A(t)$, es cero. Bajo estas condiciones $\forall x$, $\Theta(x) = \alpha$ (ver ecuación (26)), y

$m^+(x) = \rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan \alpha$ (ver ecuación (32)). Sustituyendo en la ecuación (33):

$$\begin{aligned} f(x) &= x + \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I} \mod 1 \\ &= x + r \mod 1, \end{aligned} \quad (34)$$

donde $r = \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I}$.

En este caso, la dinámica de la neurona mecánica se corresponde con la familia de rotaciones del ángulo r en la circunferencia: la diferencia de fases entre dos descargas consecutivas, siempre es r . Si r es algún racional $\frac{p}{q}$, todas las órbitas en la circunferencia S exhibirán un periodo q y una envolvente p : sincronización (q, p) . Físicamente, se corresponde con el hecho de que, sin importar las condiciones iniciales, la neurona mecánica descargará cíclicamente q veces durante p periodos del forzamiento. Si r fuera un número irracional, todas las órbitas en la circunferencia S serían densas y se observaría una dinámica **cuasiperiódica**. Físicamente significa que las descargas de la neurona mecánica, a pesar de que están equiespaciadas, siempre tendrán un pequeño desplazamiento respecto a la correspondiente fase del ciclo anterior. El hecho de que se observe una sincronización o no, tiene que ver con la conmensurabilidad o inconmensurabilidad, respectivamente, del ángulo r con el que se rota (la diferencia de fases entre dos descargas consecutivas) y el periodo $T = 1$ del forzamiento.

En la figura 50 se muestra la gráfica de la función $F(t)$ (el levantamiento) y de la función $f(x)$ (el toro plano), así como los disparos sobre la circunferencia. Se observan los dos casos típicos de las rotaciones: cuando hay sincronización $(4 : 3)$, y cuando las fases recorren densamente toda la circunferencia.

6.7.2. Amplitud del forzamiento externo diferente de cero ($a \neq 0$)

Acorde con las simulaciones de la sección 6.4.4, se espera que la complejidad dinámica que genere la función de la circunferencia (33):

$$f(x) = x + \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l}{2I} \tan \left(\arccos \left(\cos \alpha + \frac{a \sin 2\pi x}{d} \right) \right) \mod 1,$$

aumente notablemente con respecto al caso $a = 0$. Para estudiar las diferentes formas de sincronización que el dispositivo mecánico permite, así co-

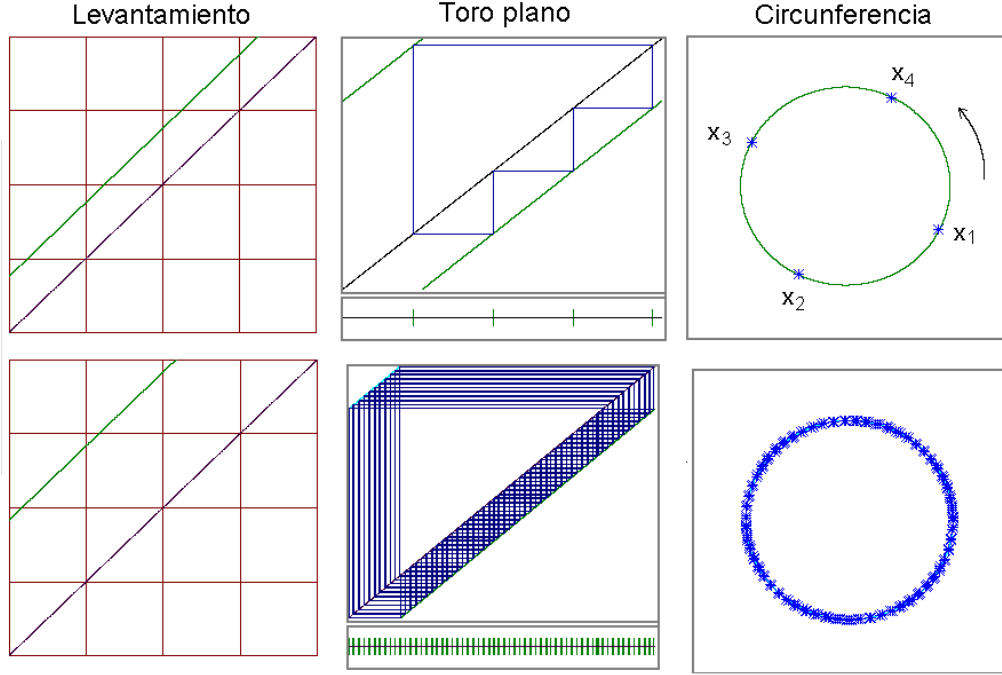


Figura 50: Rotación racional (arriba) y rotación irracional (abajo).

mo la distribución (de las diferentes sincronizaciones) en el espacio de parámetros, conviene introducir el concepto de las **lenguas racionales**.

Lenguas racionales. Sean $f_\lambda : S \rightarrow S$ una familia de homeomorfismos de la circunferencia que depende del vector de parámetros $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n)$, y $F_\lambda : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ el levantamiento correspondiente (ver definición 2.6, sección 2.3.1 y proposición 6.3):

Definición 6.2 *Al conjunto de vectores λ en el espacio de parámetros, tales que el número de rotación $\rho(f) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{F^n(t)}{n} \bmod 1$ del mapeo de la circunferencia sea igual a r , con $r \in \mathbb{R}$, se le conoce como la **lengua de Arnold** r y se le denota con L_r :*

$$L_r = \{\lambda \mid \rho(f) = r\}.$$

A cada punto del espacio de parámetros se le asocia un número relacionado con la sincronización que exhibe la neurona mecánica en esa configuración:

el número de rotación del mapeo de la circunferencia correspondiente. Del teorema 2.8 se infiere que sólo si $r = \frac{p}{q} \in \mathbb{Q}$ y $\lambda \in L_{\frac{p}{q}}$, f_λ tiene una órbita (q, p) -sincronizada (la neurona mecánica tiende asintóticamente a la sincronización $q : p$). También se infiere que toda órbita de f_λ tal que $\lambda \in L_{\frac{p}{q}}$, necesariamente está (q, p) -sincronizada.

En las regiones del espacio de parámetros en donde f_λ no es un homeomorfismo, la definición anterior –debido a que está en términos del número de rotación y el número de rotación sólo está definido para homeomorfismos– pierde sentido. La generalización del concepto de lenguas de Arnold a una región más amplia del espacio de parámetros, es la siguiente:

Definición 6.3 Sea $R_{(q,p)}$ la cerradura del conjunto de puntos λ en el espacio de parámetros, tales que la familia paramétrica de funciones de la circunferencia f_λ , tiene una órbita atractora de periodo q y envolvencia p . Al conjunto $R_{(q,p)}$ se le llama **lengua racional** o **región de sincronización** (q, p) .

Región de homeomorfismos. El teorema 2.7 asegura que cuando la función de la circunferencia es un homeomorfismo, el número de rotación sólo depende del valor de sus parámetros y no de las condiciones iniciales. Por tanto, para cualquier punto del espacio de parámetros que pertenezca a alguna lengua de Arnold $L_{\frac{p}{q}}$ (se está en la región de homeomorfismos), puede asegurarse la existencia de un único atractor periódico en la dinámica de $f(x)$. Las neuronas mecánicas cuyos parámetros pertenezcan a la lengua $L_{\frac{p}{q}}$, sin importar cuál sea su condición inicial, van a exhibir una secuencia de tiempos de disparos que tenderá a una sincronización del tipo $q : p$. La siguiente observación expresa la idea anterior matemáticamente:

Observación 6.6 En la región del espacio de parámetros en donde

$$f(x) = x + \frac{M}{I} - \frac{m^+(x)}{I} \bmod 1$$

es un homeomorfismo, si $\frac{p_1}{q_1} \neq \frac{p_2}{q_2} \Rightarrow L_{\frac{p_1}{q_1}} \cap L_{\frac{p_2}{q_2}} = \emptyset$ (las lenguas racionales $L_{\frac{p_1}{q_1}}$ y $L_{\frac{p_2}{q_2}}$ son conjuntos ajenos entre sí).

Cuando el número de rotación es irracional, el teorema de Denjoy afirma que la función de la circunferencia tiene una dinámica equivalente a una

función del tipo $f(x) = x + r$ con $r \in \mathbb{R} \setminus \mathbb{Q}$ (citado en [Pikovsky, 2003]): se obtiene una dinámica cuasiperiódica de la fase (ver segundo renglón de la figura 50).

Queda clara la dicotomía de la dinámica del sistema en la región del espacio de parámetros en donde la función de la circunferencia es un homeomorfismo: si el número de rotación es racional, la dinámica de la neurona mecánica es periódica (sus órbitas convergen a un atractor periódico) y si no, la dinámica de la neurona mecánica es equivalente a una rotación irracional: se tienen órbitas densas en la circunferencia.

La región del espacio de parámetros en la que la función de la circunferencia tiene inversa continua, es la **región de homeomorfismos** de esa función.

En el caso de la neurona mecánica periódicamente forzada por la función armónica $A(t) = -a \sin(2\pi t)$, si $\frac{IT_{\max}}{M} \rightarrow 0$ (el límite singular; ver sección 6.6) y si $\max\{\Theta(x)\} = \arccos\left(\cos\alpha - \frac{a}{d}\right) \leq \arctan\frac{l}{h}$ (una sola regla de correspondencia determina a la función $m^+(x)$; ver sección 6.7):

$$f(x) = x + \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l}{2I} \tan\left(\arccos\left(\cos\alpha - \frac{A(x)}{d}\right)\right) \bmod 1.$$

La función de la circunferencia tiene inversa continua, si y sólo si para toda x (ver figura 51):

$$\frac{d}{dx}(Ix) > \frac{dm^+(x)}{dx} = \frac{d}{dx}\left(\rho_a \frac{h^2 l}{2} \tan\left(\arccos\left(\cos\alpha + \frac{a \sin 2\pi x}{d}\right)\right)\right)$$

Utilizando que $d = 0,4m$, $\alpha = 0,96rad$, $l = 0,15m$ y $h = 0,05m$ (se fija la geometría de la neurona mecánica) y resolviendo numéricamente la desigualdad anterior, se encuentra que la región de homeomorfismos es la que cumple que:

$$\frac{a}{I} < 90,31 \left[\frac{m \text{ min}}{kg} \right],$$

En la figura 52 se ilustra la región del espacio de parámetros en la que la función de la circunferencia es un homeomorfismo.

En la parte superior de la figura 53, debido a que la función de la circunferencia es un homeomorfismo (como el levantamiento es una función siempre creciente, tiene inversa), puede asegurarse que el atractor periódico que se

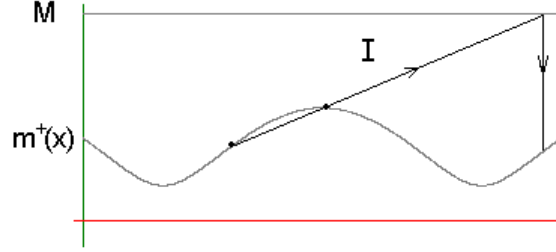


Figura 51: En este caso la función de la circunferencia $f(x)$ no es invertible: toca dos puntos de la función $m^+(x)$.

muestra es único. En el caso ilustrado en la parte de abajo de la figura, debido a que la función de la circunferencia no es un homeomorfismo, está presente la posibilidad de que otras condiciones iniciales no converjan al atractor ahí mostrado. Entre otras cosas, esta perspectiva motiva la sección 6.8 del presente trabajo.

La dinámica del mapeo de la circunferencia. La intuición física conduce a pensar que para las configuraciones paramétricas de la neurona mecánica, tales que la frecuencia del forzamiento externo sea muy cercana a la frecuencia natural de la neurona mecánica (sin forzamiento), se tenga una sincronización del tipo 1 : 1 (la función de la circunferencia exhibe una órbita atractor de periodo y envoltura 1). También, que para sincronizar a la neurona mecánica en 1 : 1, entre mayor sea la diferencia entre la frecuencia natural de la neurona mecánica y la del forzamiento, se requiere de una mayor perturbación externa.

El parámetro M tiene que ver con la frecuencia natural de la neurona mecánica y la amplitud a del elevador con la magnitud de la perturbación externa. En el espacio bidimensional que forman estos dos parámetros, en algún punto $(M_{\frac{1}{1}}, 0)$ –en el que la frecuencia del oscilador autosostenido es igual a la frecuencia del forzamiento– nace la lengua racional $R_{(1,1)}$. Siguiendo con las observaciones anteriores, a partir de ahí, la lengua $R_{(1,1)}$ debe crecer en forma similar a un triángulo: a mayor diferencia entre las frecuencias del oscilador autosostenido y el forzamiento, se requiere de una mayor fuerza

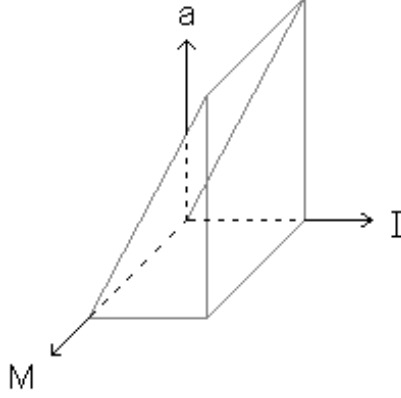


Figura 52: Región de homeomorfismos.

para sincronizar (ver figura 54).

Cuando $a = 0$ (ver sección 6.7.1), la función de la circunferencia es $f(x) = x + r$ (una familia de rotaciones). Si se está en ese caso y si se quiere una órbita de característica (q, p) , debe elegirse $r = \frac{p}{q}$ (de hecho si $r = \frac{p}{q}$ toda órbita es de característica (q, p)). En particular, si se elige $r = \frac{1}{1}$, todas las órbitas de la función de la circunferencia exhibirán una sincronización $(1, 1)$ (todas las secuencias de tiempos de disparo de la neurona mecánica exhiben una sincronización del tipo $1 : 1$). Como $r = \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I}$ (ver ecuación (34)):

$$\begin{aligned}
 r &= \frac{1}{1} \\
 \Rightarrow \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I} &= \frac{1}{1} \\
 \Rightarrow I \left(\frac{1}{1} + \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I} \right) &\equiv M_{\frac{1}{1}}.
 \end{aligned}$$

En el punto del espacio paramétrico bidimensional $(M, a) = \left(I \left(1 + \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I} \right), 0 \right)$, todas las órbitas de la función $f(x)$ exhiben una sincronización $(1, 1)$. Se espera que a partir de ese punto y hasta cierto valor de a , la lengua $R_{(1,1)}$ crezca en forma similar a un triángulo.

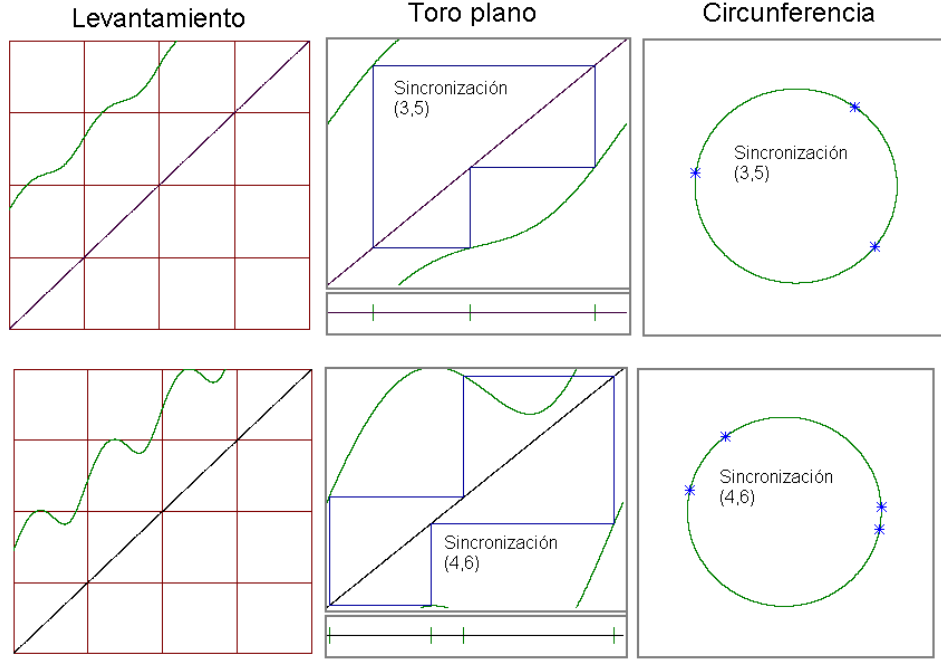


Figura 53: En la columna de la izquierda se muestra la gráfica de la función F de descargas de la neurona mecánica periódicamente forzada, en la columna media se muestra la dinámica sobre el toro plano y en la columna de la derecha la dinámica sobre la circunferencia. En todos los casos se utilizó: $d = 0,4m$, $\alpha = 0,96rad$, $l = 0,15m$, $h = 0,05m$. De arriba a abajo se utilizó: $a = 0,0782m$, $M = 0,000685kg$ e $I = 0,00025 \frac{kg}{min}$; $a = 0,0426m$, $M = 0,000628kg$ e $I = 0,00025 \frac{kg}{min}$.

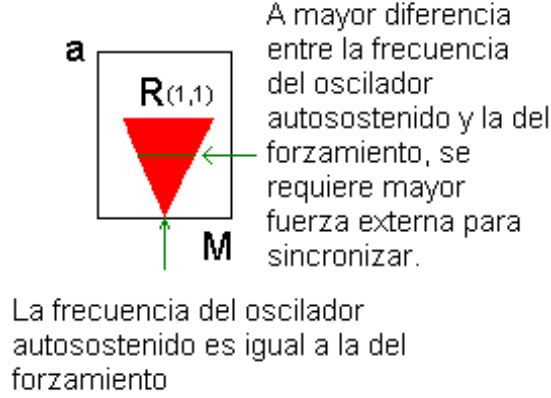


Figura 54: Esquema de la lengua $R_{(1,1)}$

Las simulaciones computacionales que dan cuenta de la dinámica de la neurona mecánica (ver sección 6.4.4), mostraron que además de la sincronización 1 : 1 –el ajuste de la frecuencia natural de la neurona mecánica con la frecuencia del forzamiento externo– puede darse la sincronización 2 : 1: la sincronización de un oscilador cuya frecuencia natural es el doble de la frecuencia del forzamiento. Con respecto a las frecuencias cercanas a la frecuencia natural del oscilador y la amplitud del forzamiento, pueden hacerse los mismos comentarios que para la lengua $R_{(1,1)}$. De hecho, los mismos comentarios pueden hacerse para cualquier lengua $R_{(q,p)}$: en el punto $(M_q, 0)$ del espacio paramétrico bidimensional (M, a) nace la lengua $R_{(q,p)}$, y a partir de ahí y hasta algún valor de a , crece en forma similar a un triángulo.

Se busca para qué valor de M se tiene la rotación $r = \frac{p}{q}$:

$$\begin{aligned}
 r &= \frac{p}{q} \\
 \Rightarrow \frac{p}{q} &= \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I} \\
 \Rightarrow M &= I \left(\frac{p}{q} + \frac{\rho_a h^2 l \tan \alpha}{2I} \right) \equiv M_q.
 \end{aligned}$$

Las suposiciones que se han hecho en esta parte del trabajo se corroborarán en la siguiente sección.

6.8. Cálculo de las lenguas racionales para el forzamiento senoidal

En esta sección se calculan numéricamente las regiones de sincronización de la neurona mecánica periódicamente forzada por $-a \sin 2\pi t$. Para ello es necesario realizar cálculos intensivos: en cada celda de una malla del espacio de parámetros, se elige un punto y se calcula la sincronización que tiene. Los datos obtenidos se guardan en un archivo y se usan para trazar un diagrama en el cual, a cada sincronización se le asigna un color diferente.

Con el afán de verificar (numéricamente) que el límite singular (ver sección 6.6) es una buena aproximación a la dinámica de la neurona mecánica en la región del espacio de parámetros correspondiente, se calculan las lenguas racionales a partir del sistema de ecuaciones diferenciales (25) y a partir de la función de la circunferencia (33).

Con los mapas de las regiones de sincronización se podrán verificar las predicciones teóricas con respecto a la dinámica de la neurona mecánica, y además se podrán vislumbrar (si es que existen) algunos comportamientos “extraños” fuera de la región de homeomorfismos del espacio de parámetros.

En las figuras 55, 56 y 57 se muestran los cálculos de las regiones de sincronización, en el espacio paramétrico (M, a) , para cinco valores distintos de I . A la izquierda se observan las lenguas racionales calculadas a partir de la función de la circunferencia, y a la derecha las lenguas racionales calculadas a partir de la ecuación diferencial. Los pares de lenguas que están en un mismo renglón, fueron calculadas utilizando los mismos valores de los parámetros y la misma escala. La similitud entre ambos tipos de lenguas es una prueba numérica de que la aproximación del sistema de ecuaciones diferenciales (25) en el límite singular, a la función de la circunferencia (33), es bastante buena.

Los valores de los parámetros fijos que se usaron (en ambos casos) son: $d = 0,4m$, $\alpha = 0,96rad$, $l = 0,15m$ y $h = 0,05m$; para las lenguas de las ecuaciones diferenciales además se utilizó $g = 35280 \frac{m}{min^2}$ y $\beta = 2,356rad$. Según el orden de aparición (en ambos casos) se utilizó: $I = 0,00025 \frac{kg}{min}$, $0,00050 \frac{kg}{min}$, $0,00075 \frac{kg}{min}$, $0,001 \frac{kg}{min}$ y $0,0035 \frac{kg}{min}$.

Se hace notar que en el espacio paramétrico a vs M (habiendo fijado la geometría de la neurona mecánica):

1. La región de homeomorfismos no depende del parámetro M . En el espacio paramétrico a vs M , la frontera entre la región de homeomorfismos

y la región de no homeomorfismos es una recta horizontal que cruza todo el espacio de parámetros (ver figuras 55, 56 y 57).

2. La región de homeomorfismos depende del parámetro I . En el espacio paramétrico a vs M , la altura de la frontera de la región de homeomorfismos es directamente proporcional al valor de I (ver figuras 55, 56 y 57).

6.9. Dinámica de la neurona mecánica

A partir de las discusiones teóricas y de los cálculos numéricos de la dinámica que exhibe la neurona mecánica periódicamente forzada, se pueden hacer las siguientes observaciones con respecto a su comportamiento.

6.9.1. El sistema puede sincronizar

Las figuras 55, 56 y 57 demuestran computacionalmente que el sistema puede sincronizar con una amplia variedad de sincronizaciones. Las gráficas de las lenguas muestran también que los conjuntos de regímenes sincronizados son robustos. Desde el punto de vista físico, se afirma que el régimen sincrónico es estable, y que el régimen asíncrono es inestable: cualquier perturbación en el valor de los parámetros puede destruir el estado asíncrono. Esto implica que en un experimento, los estados sincrónicos son observables.

Por otra parte, si la amplitud a del forzamiento externo tiende a cero ($a \rightarrow 0$), V. I. Arnold en 1961 (citado en [Pikovsky, 2003]) probó que la medida de Lebesgue de la unión de todos los intervalos de sincronización tiende a cero. Bajo este esquema, las perturbaciones que logran destruir los estados no sincronizados, son raras. La proposición anterior puede verse reflejada en la llamada **escalera del diablo**: para valores fijos de a (tales que la función de la circunferencia sea invertible), se pinta el número de rotación ρ como función del parámetro M . Se observa que cuando $a \rightarrow 0$, los subintervalos racionales tienden a desaparecer (ver figura 58).

6.9.2. Es posible cambiar el tipo de sincronización variando los parámetros

Si se varía el valor de M , a o I el sistema cambia su tipo de sincronización. A modo de ejemplo, en la figura 59 se muestra el diagrama de bifurcación (y

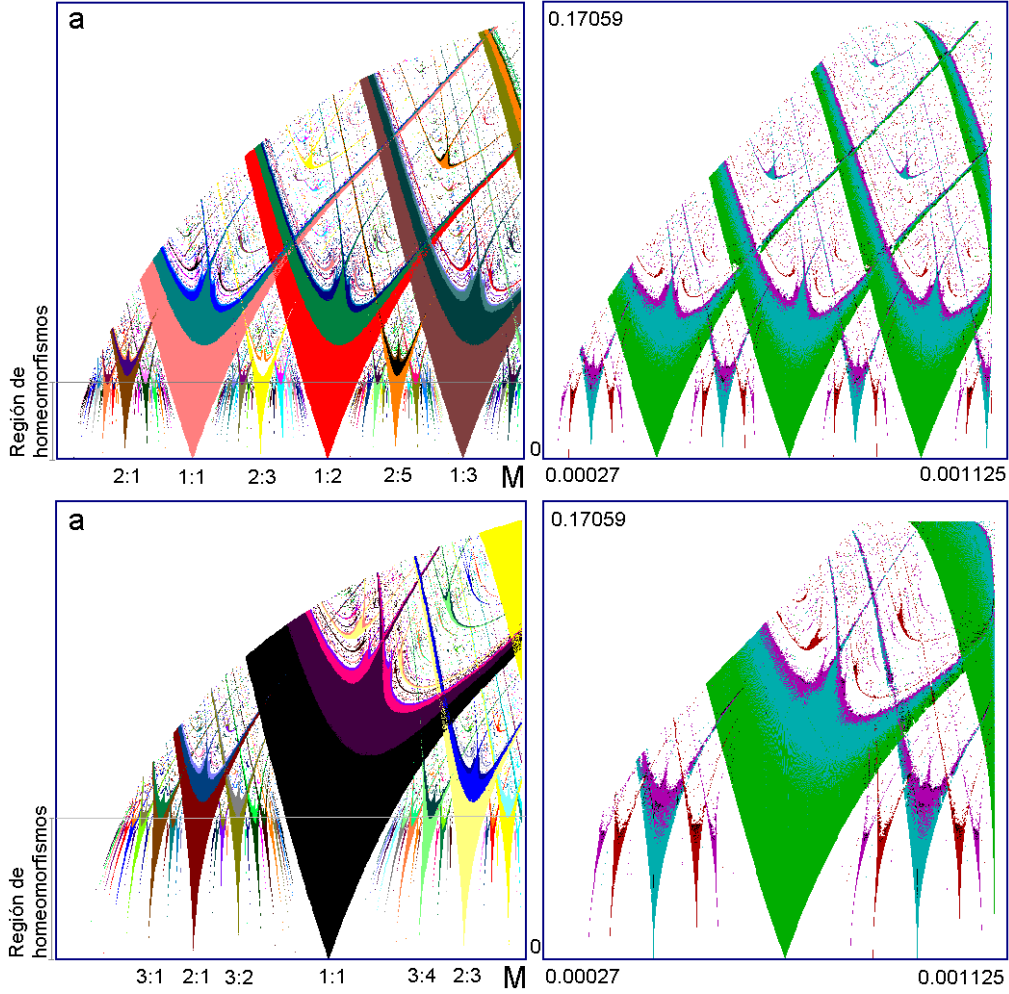


Figura 55: Lenguas racionales calculadas a partir de la función de la circunferencia (izquierda) y a partir de la ecuación diferencial (derecha) utilizando los valores de $I = 0,00025 \frac{kg}{min}$ (arriba) e $I = 0,00050 \frac{kg}{min}$ (abajo). La frontera de la región de homeomorfismos se marca con una raya horizontal.

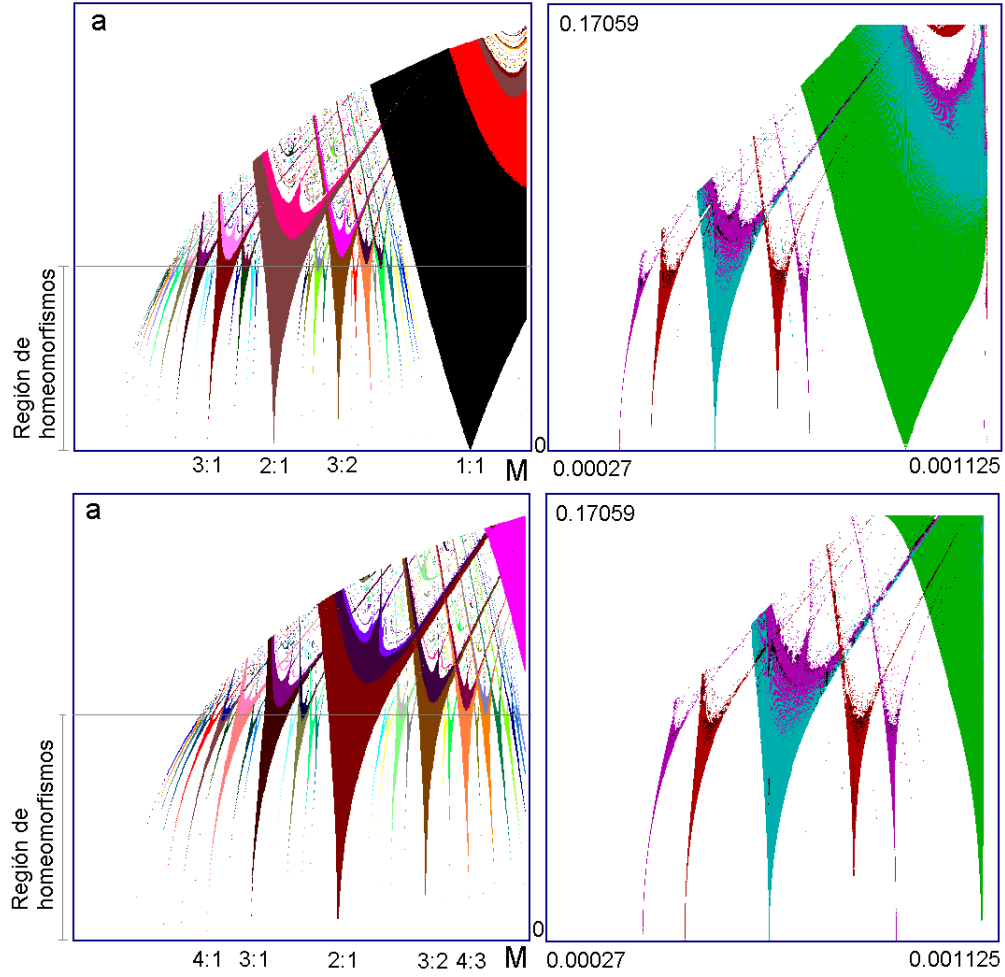


Figura 56: Lenguas racionales calculadas a partir de la función de la circunferencia (izquierda) y a partir de la ecuación diferencial (derecha) utilizando los valores de $I = 0,00075 \frac{kg}{min}$ (arriba) e $I = 0,001 \frac{kg}{min}$ (abajo). La frontera de la región de homeomorfismos se marca con una raya horizontal.

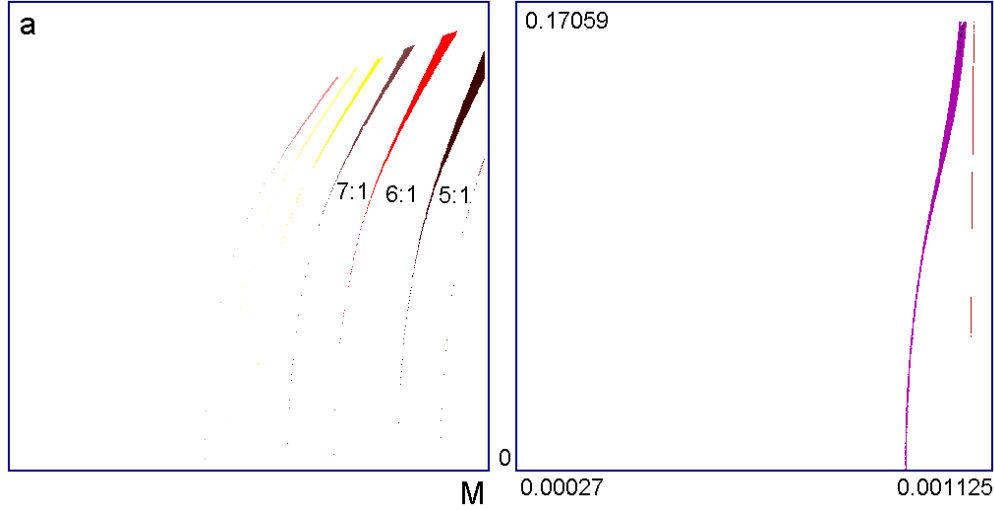


Figura 57: Lenguas racionales calculadas a partir de la función de la circunferencia (izquierda) y a partir de la ecuación diferencial (derecha) utilizando el valor de $I = 0,0035 \frac{kg}{min}$. En todo el espacio de parámetros la función de la circunferencia es un homeomorfismo.

dos acercamientos) del parámetro a [m]. En algunas zonas es clara la bifurcación del doblamiento de periodo (ver [Hale, 1991]). Junto con los diagramas se calcula el exponente de Liapunov (ver [Schuster, 1995]): cuando es mayor que cero la dinámica del sistema es caótica, cuando es cero es cuasiperiódica y cuando es menor que cero es periódica.

6.9.3. Monoestabilidad y biestabilidad

A cada punto del espacio de parámetros de una lengua racional –que representa una configuración de la neurona mecánica– se le asoció alguna sincronización (q, p) . En las figuras 55, 56 y 57, puede observarse que dos conjuntos diferentes, asociados a dos sincronizaciones diferentes (q_1, p_1) y (q_2, p_2) , pueden cruzarse. Para esos valores de parámetros, en la dinámica del sistema, puede verificarse la coexistencia de dos atractores periódicos (con diferente periodo y número de rotación): bajo una misma configuración paramétrica, la neurona mecánica periódicamente forzada por $-a \sin(2\pi t)$, puede exhibir dos diferentes sincronizaciones, únicamente variando las condiciones iniciales.

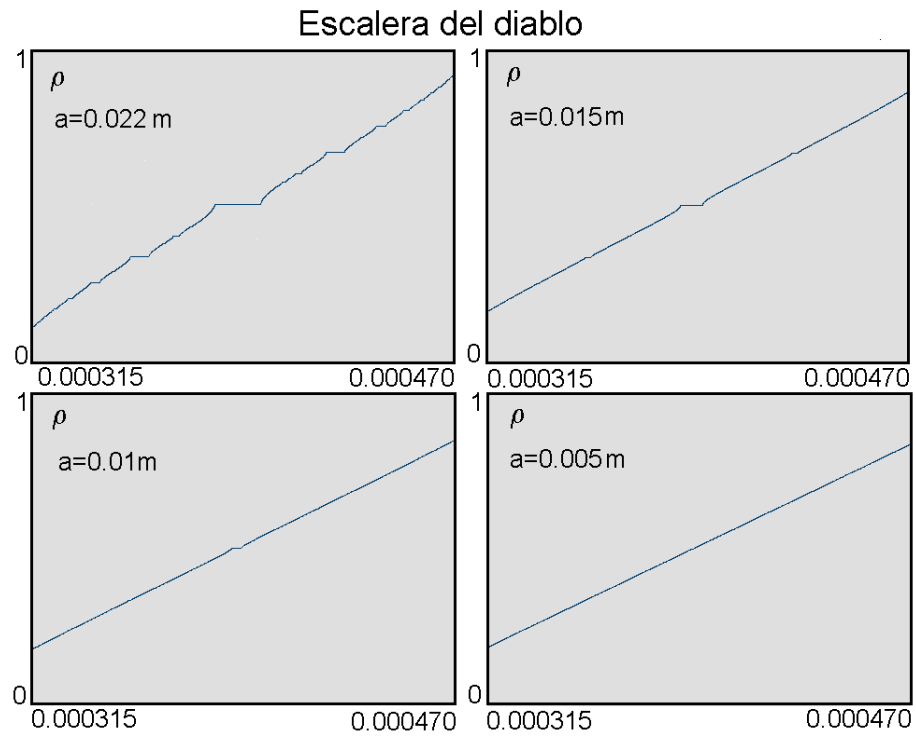


Figura 58: Escalera del diablo en función del parámetro M [kg] para cuatro valores diferentes de a [m].

Diagrama de bifurcaciones

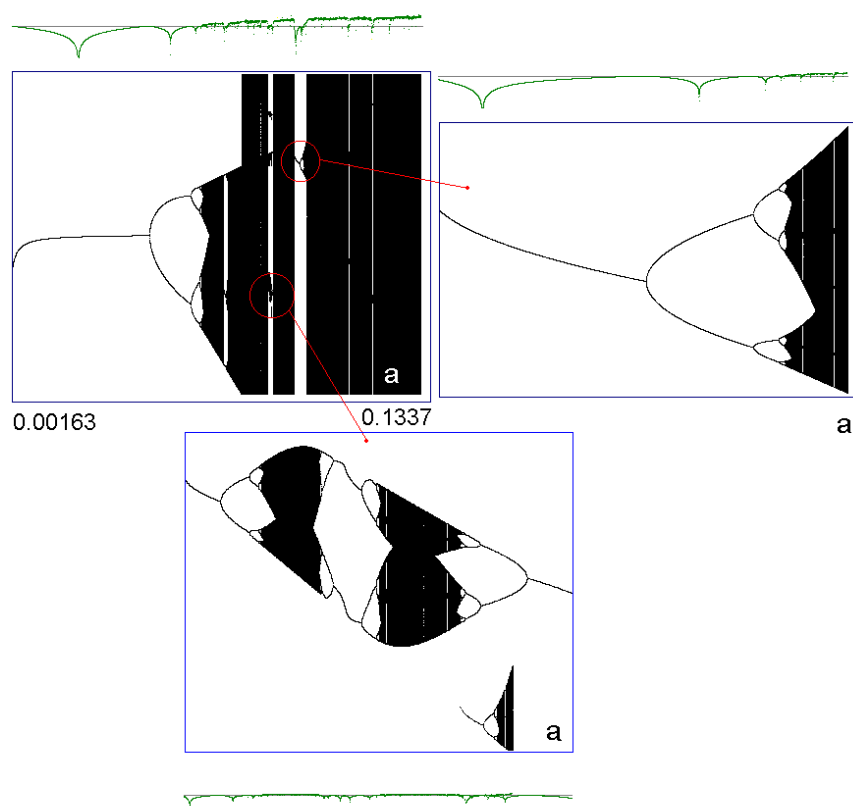


Figura 59: Diagrama de bifurcaciones del parámetro a junto con el exponente de Liapunov. Se utilizó $M = 0,0007658kg$, $l = 0,15m$, $h = 0,05m$, $I = 4,17 \times 10^{-6} \frac{kg}{seg}$, $\alpha = 0,96rad$ y $d = 0,4m$.

En la figura 60 se ilustra tal situación. Si en la ecuación (33) se utiliza $d = 0,4m$, $\alpha = 0,96rad$, $l = 0,15m$, $h = 0,05m$, $a = 0,077m$, $M = 0,007kg$ e $I = 0,00025\frac{kg}{min}$, se encuentra que para algunas condiciones iniciales la dinámica exhibe una sincronización 1 : 1 (en particular para $x_0 = 0,725$) y para otras, una sincronización 2 : 4 (en particular para $x_0 = 0,025$).

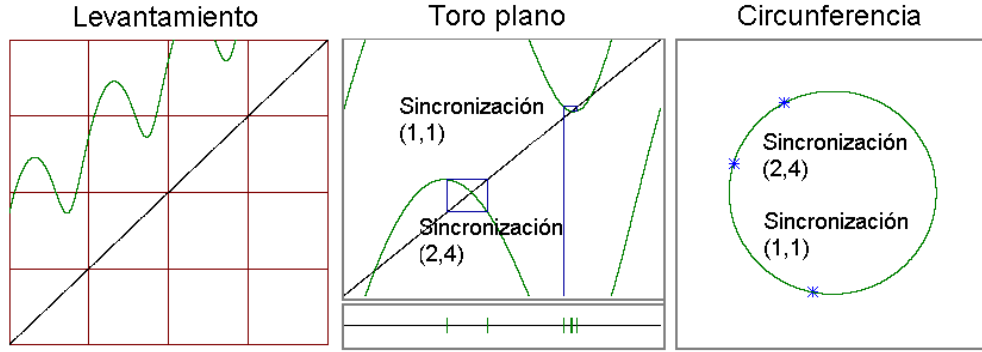


Figura 60: Coexistencia de atractores periódicos.

El mismo fenómeno se observa en las ecuaciones diferenciales (25) que rigen el movimiento de la neurona mecánica, cuando se utiliza $g = 35280\frac{m}{min^2}$, $d = 0,4m$, $M = 0,000685kg$, $I = 0,00025\frac{kg}{min}$, $a = 0,0782m$, $\alpha = 0,96rad$, $\beta = 2,356rad$, $l = 0,15m$ y $h = 0,05m$. Se encuentra que para algunas condiciones iniciales las oscilaciones sincronizan como 1 : 1 (en particular para $\theta(0) = \alpha = 0,96rad$, $\omega(0) = 0$ y $m(0) = 0$) y que para otras, sincronizan como 2 : 4 (en particular para $\theta(0) = \beta = 2,356rad$, $\omega(0) = 0$ y $m(0) = 0$). La figura 61 ilustra tal situación.

Teóricamente se sabe que en cada punto de la región del espacio de parámetros en la que la función de la circunferencia es un homeomorfismo, el sistema exhibe una única sincronización o es monoestable (ver observación 6.6). Fuera de esta región es en donde puede observarse la **multiestabilidad**. Cabe resaltar que si se utiliza que el forzamiento sea de la forma $-a \sin(2\pi t)$, la máxima multiestabilidad observada es 2. En la sección 6.10 se mostrará que con otros forzamientos –que las alturas del elevador estén regidas por otras funciones periódicas– el sistema es capaz de exhibir triestabilidad o cuatriestabilidad. Se mencionará brevemente cuáles son las condiciones que

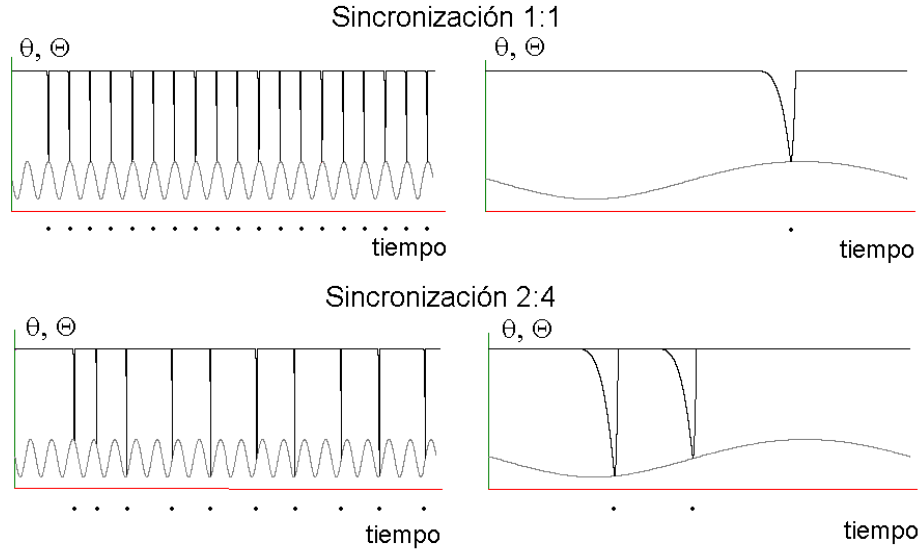


Figura 61: Coexistencia de atractores periódicos.

se le tienen que pedir a la función, para que el sistema presente los diferentes tipos de multiestabilidad.

6.10. Otros forzamientos

En el trabajo se mostraron y analizaron los cálculos numéricos de la dinámica de la neurona mecánica periódicamente forzada utilizando que las alturas del elevador variaran según la función $-a \sin(2\pi t)$. Si se utilizan otras formas periódicas de forzamiento, puede aflorar multiestabilidad de orden mayor a dos.

Cabe resaltar que el problema de conocer analíticamente el tipo de multiestabilidad que presente alguna familia de la circunferencia, puede atacarse (en algunos casos) extendiendo la familia al plano complejo: el número de puntos fijos que presente la familia compleja será el grado máximo de multiestabilidad. Para mayores detalles se recomienda consultar [Carrillo Ledesma, 2003].

Si en la función de la circunferencia (33) se utiliza:

$$-\frac{m^+(x)}{I} = a + b \operatorname{sen}(2\pi x) + c \operatorname{sen}(4\pi x),$$

en la dinámica del sistema se observa monoestabilidad, biestabilidad, triestabilidad y tetraestabilidad. En la figura 62 se muestran las regiones de sincronización en el espacio (a, b) . El valor del parámetro c que se utilizó es 0,1; los valores de a y b corren de 0 a 1.

Si se escoge $-\frac{m^+(x)}{I} = -a \operatorname{sen}(2\pi x)$, se obtiene la **familia clásica**. Las propiedades dinámicas de esta familia pueden consultarse en [Díaz, 1996] y [Díaz, 2002] y las regiones de sincronización se muestran en la figura 63

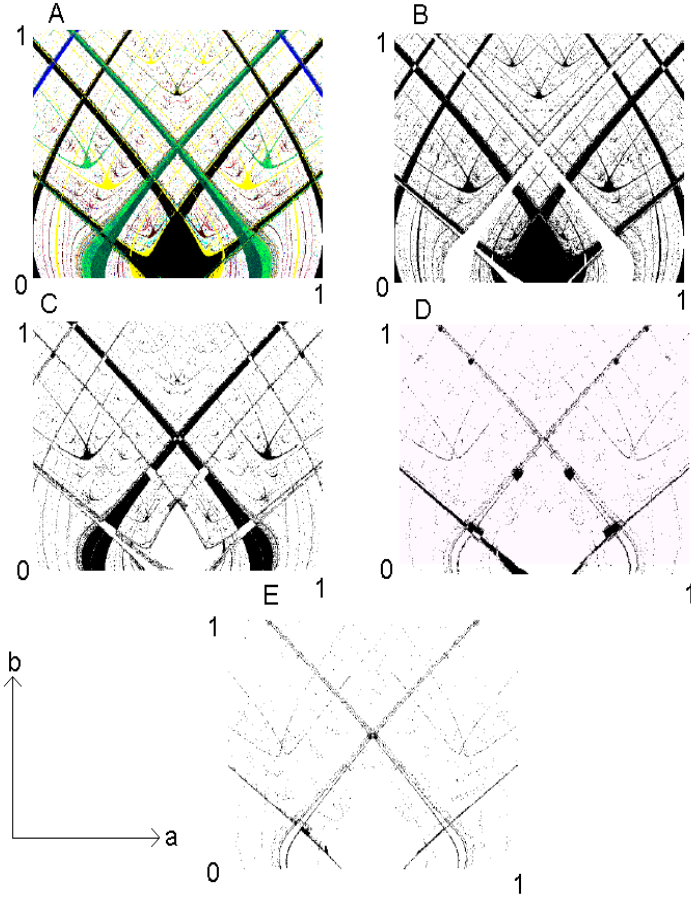


Figura 62: *A)* Regiones de sincronización de la neurona mecánica periódicamente forzada utilizando que $-\frac{m^+(x)}{\rho_f I} = a \sin(2\pi x) + b \sin(4\pi x)$. *B)* Regiones de monoestabilidad. *C)* Regiones de biestabilidad. *D)* Regiones de triestabilidad. *E)* Regiones de tetraestabilidad. Cortesía del Mat. Antonio Carrillo Ledesma.

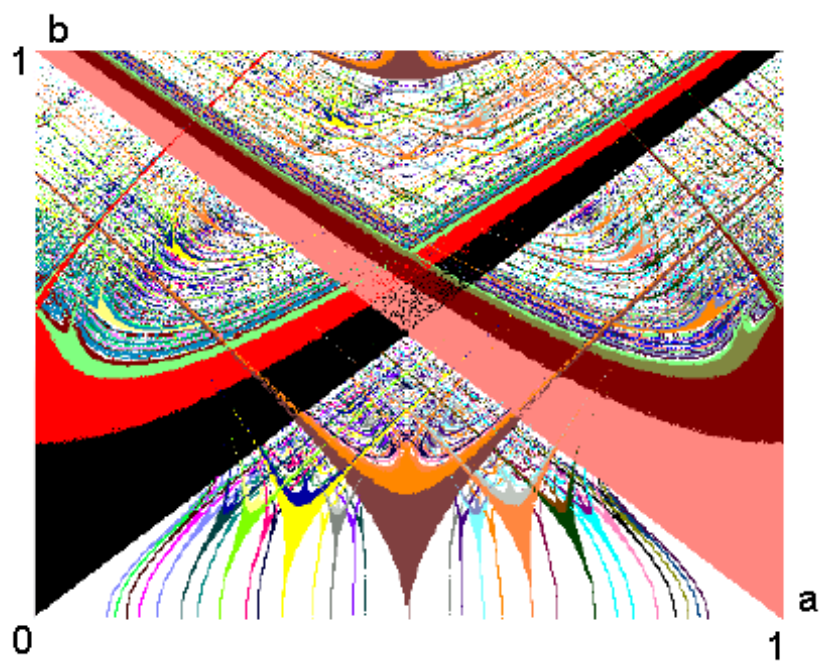


Figura 63: Familia clásica.

7. Comentarios finales

Entender la dinámica emergente de un oscilador autosostenido periódicamente forzado, fue el problema que se planteó en el presente trabajo. El contexto en el que se introdujo la problemática fue el de la modelación neuroeléctrica: una neurona marcapasos periódicamente estimulada.

Por su naturaleza, el trabajo se dividió en dos partes principales: una expositiva (capítulos 2, 3, 4 y 5) y una de investigación (capítulo 6). En la primera se presentaron las herramientas matemáticas necesarias para seguir el texto, y se expusieron los elementos biofísicos que son indispensables para entender los procesos involucrados en la señal neuroeléctrica (potencial de acción). Además se expusieron dos ejemplos clásicos de la modelación neuroeléctrica: el modelo de Hodgkin y Huxley, y el modelo de FitzHugh-Nagumo. Para cada uno de los modelos se pusieron de relieve los logros conseguidos en la comprensión de los procesos detrás del potencial de acción, pero también se hicieron patentes las complicaciones matemáticas que envuelven a la fenomenología.

Habiendo quedado claro el escenario matemático y biofísico que rodea al problema planteado, se hizo la siguiente propuesta: la dinámica de una célula nerviosa periódicamente estimulada es análoga a la dinámica de un dispositivo mecánico especial (la neurona mecánica) que recibe un forzamiento periódico.

Utilizando la correspondencia entre el sistema biológico y el sistema mecánico, se consiguieron avances importantes en la modelación, en la simulación y en la teoría. Utilizando como forzamiento a la función armónica $-a \sin(2\pi t)$, se observó la modulación de la frecuencia de los tiempos de disparo (los potenciales de acción no son equidistantes): el código que usan las células nerviosas para comunicarse. También se vió que variando los parámetros es posible cambiar la forma cualitativa de la secuencia de tiempos de disparo, e incluso que las secuencias de tiempos de disparos pueden ser asíncronas o sincrónicas. En el último caso se vió que eran posibles varias sincronizaciones.

En lo que respecta a los logros teóricos, fue posible obtener una función de la circunferencia en la circunferencia de la ecuación diferencial no lineal y no autónoma con condiciones de brinco, que rige la dinámica de la neurona mecánica. Desafortunadamente, la función de la circunferencia que se encontró –que encripta todos los posibles comportamientos del dispositivo mecánico forzado– es una ecuación implícita que tiene un componente no conocido analíticamente. Sin embargo, se demostró que en una región del

espacio de parámetros, existe una función de la circunferencia en la circunferencia, explícita y con todas sus componentes conocidas analíticamente, que aproxima la dinámica del dispositivo forzado.

Utilizando la función de la circunferencia explícita, y la teoría moderna de rotación, se pudieron demostrar teóricamente algunos aspectos de la dinámica de la neurona mecánica. Por ejemplo, se demostró que en una región del espacio de parámetros –en donde la función de la circunferencia en la circunferencia es un homeomorfismo de la circunferencia– dada una configuración paramétrica, todas las soluciones (diferentes condiciones iniciales) convergen asintóticamente a la misma sincronización. Al calcular (numéricamente) las regiones de sincronización, en una región del espacio de parámetros, se encontró que el sistema es capaz de exhibir biestabilidad: dada una configuración paramétrica, algunas soluciones convergen a una sincronización $q_1 : p_1$ y otras a una sincronización (diferente) $q_2 : p_2$. También se encontraron cuáles son todas las posibles formas en la que la neurona mecánica puede sincronizar.

Es muy importante resaltar que cualitativamente hablando, la dinámica de la función $f : S \rightarrow S$ que rige la dinámica del dispositivo mecánico:

$$f(x) = x + \frac{M}{I} - \frac{\rho_a h^2 l}{2I} \tan \left(\arccos \left(\cos \alpha + \frac{a \sin 2\pi x}{d} \right) \right) \bmod 1$$

es equivalente a la dinámica de la familia clásica $g : S \rightarrow S$:

$$g(x) = x + a + b \sin 2\pi x \bmod 1$$

(comparar figuras 55 y 63). Esto directa e indirectamente genera varias preguntas para resolver en futuras investigaciones:

1. ¿Cuáles son las características que debe tener el forzamiento para que el sistema exhiba diferentes multiestabilidades (biestabilidad, triestabilidad, cuatriestabilidad, etcétera)?
2. ¿Cuáles son las características mínimas necesarias de un oscilador para que su dinámica sea cualitativamente equivalente a la de la neurona mecánica que en este trabajo se ha definido?
3. ¿Existen dinámicas comunes a todos los osciladores periódicamente forzados (propiedades universales)?

Además también se ocurren preguntas como ¿qué deben cumplir los parámetros del sistema para que éste exhiba algunas sincronizaciones preferidas? ¿qué deben cumplir los parámetros del sistema para que ninguna sincronización sea preferida?

En lo que respecta al trabajo experimental, cabe resaltar que en futuros proyectos se pretenden comprobar las predicciones teóricas planteadas en el trabajo ya sea en osciladores biológicos, mecánicos y/o electrónicos.

8. Apéndice

A. Dinámica de la rotación

Se van a estudiar las variaciones angulares de un cuerpo rígido que es libre de rotar en dos dimensiones. Se designará a la variable angular con θ y a la velocidad angular con $\omega = \frac{d\theta}{dt}$. Para realizar este apéndice se consultó [Feynman, 1987].

Cuando un cuerpo rígido rota, hay cambios en las posiciones de los puntos que lo conforman. Sin embargo, por ser rígido, la distancia entre sus puntos se mantiene siempre fija. Por tanto, para dar cuenta de la dinámica de un cuerpo de esta naturaleza, es suficiente describir la trayectoria de un punto $P(x, y)$, que después de rotar un ángulo $\Delta\theta$, llega al punto $Q(x + \Delta x, y + \Delta y)$ (ver figura 64).

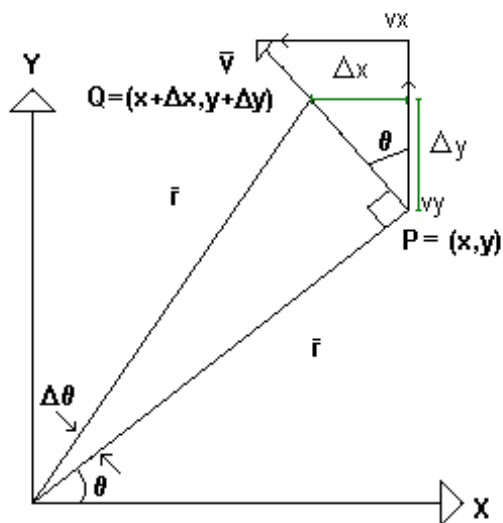


Figura 64: Rotación de un ángulo $\Delta\theta$.

A partir de la figura 64 se deducen las siguientes igualdades:

$$\begin{aligned}\operatorname{sen} \theta &= \frac{-\Delta x}{\overline{PQ}} = \frac{y}{r} \\ \cos \theta &= \frac{\Delta y}{\overline{PQ}} = \frac{x}{r},\end{aligned}$$

con \overline{PQ} la distancia del punto P al punto Q . Si se considera que $\Delta\theta$ es un cambio infinitesimal, se obtiene:

$$\overline{PQ} = r\Delta\theta.$$

Al sustituir en las dos igualdades anteriores:

$$\begin{aligned}\Delta x &= -y\Delta\theta \\ \Delta y &= x\Delta\theta.\end{aligned}\tag{35}$$

Al dividir estas últimas ecuaciones entre el cambio infinitesimal en el tiempo Δt , se encuentra:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= v_x = -y\omega \\ \frac{dy}{dt} &= v_y = x\omega,\end{aligned}\tag{36}$$

en donde v_x y v_y son las velocidades del punto P en la dirección x y en la dirección y , respectivamente.

A.1. La torca, el momento angular y el momento de inercia

El concepto que en esta sección se introduce, la torca, juega un papel análogo en la dinámica de la rotación, al que juega la fuerza en la dinámica de la traslación. En la dinámica de la rotación, se cumple un teorema análogo al teorema del trabajo de la dinámica traslacional:

El trabajo es igual a la magnitud de la torca por el ángulo.

Al rotar un cuerpo rígido un ángulo infinitesimalmente pequeño, el trabajo ΔW que se realiza es:

$$\Delta W = |F_x\Delta x + F_y\Delta y|,$$

donde F_x y F_y son las fuerzas en la dirección x y y , respectivamente. Al sustituir las ecuaciones (35) se obtiene:

$$\begin{aligned}\Delta W &= |F_x(-y\Delta\theta) + F_y(x\Delta\theta)| \\ &= |(F_yx - F_xy)| \Delta\theta \\ &= |r \times F| \Delta\theta,\end{aligned}$$

donde r es el vector de la posición y F es el vector de la fuerza. De esta última igualdad, y recordando qué es lo que debe cumplir el teorema del trabajo para la dinámica de la rotación, se escoge que el vector $r \times F$ sea igual a la torca τ .

Siguiendo con las analogías, así como la fuerza F es igual a la derivada de una cantidad p , llamada momento, la torca debe ser igual a la derivada de otra cantidad L , llamada momento angular. Su expresión se deduce de las siguientes igualdades:

$$\begin{aligned}\tau &= |F_yx - F_xy| \hat{k} \\ &= |\dot{p}_yx - \dot{p}_xy| \hat{k} \\ &= |\dot{p}_yx - \dot{p}_xy + (\dot{x}ym - \dot{x}ym)| \hat{k} \\ &= \left| \frac{d}{dt} (xp_y - yp_x) \right| \hat{k} \\ &= \left| \frac{d}{dt} (r \times p) \right| \hat{k} = \dot{L},\end{aligned}$$

con \hat{k} el vector $(x, y, z) = (0, 0, 1)$.

Para una partícula de masa m , se encuentra:

$$\begin{aligned}L &= |xp_y - yp_x| \hat{k} \\ &= |m(xv_y - yv_x)| \hat{k} \\ &= |m\omega(x^2 + y^2)| \hat{k} \\ &= mr^2 |\omega| \hat{k} = I |\omega| \hat{k}.\end{aligned}$$

En las igualdades anteriores se sustituyeron las ecuaciones (36) y se definió la cantidad $I = mr^2$ (equivalente a la masa en la dinámica traslacional) llamada momento de inercia.

A.2. Un sistema de partículas

Las definiciones para torca, momento angular y momento de inercia de la sección anterior, involucran a una sola partícula. A continuación se deducen las ecuaciones referentes a estos conceptos, cuando se tiene un sistema de n partículas.

Sobre cada partícula i , actúa una fuerza exterior F_i . La fuerza de interacción que ejerce la partícula i , sobre la partícula j ($\neq i$) se denomina F_{ij} . De aquí que, para cada partícula i :

$$\tau_i = \frac{dL_i}{dt} = r_i \times \left(F_i + \sum_{j \neq i}^n F_{ij} \right).$$

La torca total τ de un sistema de partículas, es la suma de todas las torcas:

$$\tau = \sum_{i=1}^n \tau_i = \sum_{i=1}^n \left(r_i \times \left(F_i + \sum_{j \neq i}^n F_{ij} \right) \right).$$

Por la tercera ley de Newton, $F_{ij} = -F_{ji}$, y entonces:

$$\tau = \sum_{i=1}^n r_i \times F_i = \sum_{i=1}^n \tau_i.$$

La torca total en un sistema de partículas es igual a la suma de todas las torcas externas que actúan en el sistema.

De la definición de momento angular se sigue que:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n \tau_i &= \sum_{i=1}^n \dot{L}_i = \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^n L_i \\ &= \frac{d}{dt} \left(\left(\sum_{i=1}^n m_i r_i^2 \right) \omega \right) \\ &= \frac{d}{dt} \left(\sum_{i=1}^n I_i \right) \omega = \frac{d}{dt} (I \omega), \end{aligned}$$

con $I = \sum_{i=1}^n m_i r_i^2$ el momento de inercia total (equivalente a la masa total de un sistema en la dinámica traslacional).

Referencias

- [Abbott, 1990] Abbott, L. F. y T. B. Kepler (1990) Model neurons: from Hodgkin-Huxley to Hopfield, en *Statistical mechanics of neural networks*, L. Garrido (ed), Springer-Verlag, Berlin.
- [Aihara, 1986] Aihara K. y G. Matsumoto (1986) Chaotic oscillations and bifurcations in squid giant axons, en *Chaos*, A. V. Holden (ed), Princeton University Press, Princeton, pp 257-269.
- [Arrowsmith, 1992] Arrowsmith, D. K. y C. M. Place (1992) *Dynamical systems. Differential equations, maps and chaotic behaviour*, Chapman & Hall Mathematics, London.
- [Arrowsmith, 1994] Arrowsmith, D. K. y C. M. Place (1994) *An introduction to dynamical systems*, Cambridge University Press, Great Britain.
- [Baer, 1995] Baer, S. M., J. Rinzel y H. Carrillo Calvet (1995) Analysis of an autonomous phase model for neuronal parabolic bursting, en *Jornal of Mathematical Biology*, **33**, pp 309-333.
- [Barriga, 2003] Barriga Montoya, C., H. Carrillo Calvet y F. Ongay Larios (2003) El modelo de FitzHugh-Nagumo para el potencial eléctrico de una neurona, en *Aportaciones Matemáticas. Serie Comunicaciones*, **31**, pp 31-49.
- [Carrillo, 1994] Carrillo Calvet, H., J. R. Guzmán y F. Ongay Larios (1994) Dinámica de las iteraciones de la función de Arnold, en *Aportaciones Matemáticas. Serie Comunicaciones*, **14**, pp 405-414.
- [Carrillo, 2001] Carrillo Calvet, H. y F. Ongay Larios (2001) On the firing maps of a general class of forced integrate and fire neurons, en *Mathematical Biosciences*, **172**, pp 33-53.

- [Carrillo, 2004] Carrillo Calvet, H., M. A. Mendoza Reyes y F. On-gay Larios (2004) Integrate and fire neurons and circle maps., en *WSEAS transactions on biology and medicine*, **1**, pp 287-293.
- [Carrillo Ledesma, 2003] Carrillo Ledesma, A. (2003) *Dinámica y multiestabilidad de mapeos en el círculo*, Tesis de Licenciatura de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- [Díaz, 1996] Díaz Bobadilla, I. E. (1996) *Sistemas dinámicos en la circunferencia*, Tesis de Licenciatura de la Universidad Autónoma del Estado de México.
- [Díaz, 2002] Díaz Bobadilla, I. E. (2002) *Análisis de las propiedades de sincronización de un modelo mecánico de neurona*, Tesis de Maestría de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- [Eyring, 1977] Eyring, H., D. Henderson y W. Host (1977) *Mathematical methods (Physical chemistry: an advanced treatise. Vol 11)*, Academic Press, USA.
- [Feynman, 1987] Feynman, R., R. B. Leighton y M. Sands (1987) *Física. Volumen I: mecánica, radiación y calor*, Addison-Wesley Iberoamericana, México.
- [García, 1999] García Regis, O. (1999) *Software para el análisis visual interactivo de sistemas dinámicos discretos en la circunferencia*, Tesis de Licenciatura de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- [Glass, 1988] Glass, L. y M. C. Mackey (1988) *From clocks to chaos. The rhythms of life*, Princeton University Press, USA.
- [Glass, 2001] Glass, L. (2001) Synchronization and rhythmic processes in physiology, en *Nature*, **410**, pp 277-284.

- [Grassman, 1986] Grasman, J. (1986) *Asymptotic methods for relaxation oscillations and applications*, Springer-Verlag, New York.
- [Guevara, 2003] Guevara, M. R. (2003) Dynamics of excitable cells, en *Nonlinear dynamics in physiology and medicine*, A. Beuter, L. Glass, M. C. Mackey y M. S. Ticombe (eds), Springer, New York.
- [Guttman, 1980] Guttman, R., S. Lewis y J. Rinzel (1980) Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neurone oscillator, en *J. Physiol.*, **305**, pp 377-395.
- [Guzmán, 1988] Guzmán Gómez, A. M. (1988) *Dinámica generada por homeomorfismos del círculo*, Tesis de Licenciatura de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- [Hale, 1991] Hale, J. y H. Koçak (1991) *Dynamics and bifurcations*, Springer-Verlag, New York.
- [Hammond, 1996] Hammond, C. (1996) *Cellular and molecular neurobiology*, Academic Press, Great Britain.
- [Herrera, 1994] Herrera Guzmán, R. (1994) Teoría de los osciladores y algunas aplicaciones, en *Revista del Seminario de Enseñanza y Titulación*, **X**(88), pp1-111.
- [Hille, 2001] Hille, B. (2001) *Ionic Channels of excitable membranes*, Sinauer Associates, USA.
- [Hirsch, 1974] Hirsch, M. W. y S. Smale (1974) *Differential equations, dynamical systems and linear algebra*, Academic Press, USA.
- [Hodgkin, 1952a] Hodgkin, A. L., A. F. Huxley y B. Katz (1952a) Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*, en *J. Physiol.*, **116**, pp 424-448.

- [Hodgkin, 1952b] Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952b) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*, en *J. Physiol.*, **116**, pp 449-472.
- [Hodgkin, 1952c] Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952c) The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*, en *J. Physiol.*, **116**, pp 473-496.
- [Hodgkin, 1952d] Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952d) The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*, en *J. Physiol.*, **116**, pp 497-506.
- [Hodgkin, 1952e] Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952e) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, en *J. Physiol.*, **117**, pp 500-544.
- [Holden, 1975] Holden, A. V. (1975) The response of excitable membrane models to a cyclic input, en *Biol. Cybernetics*, **21**, pp 1-7.
- [Hoppensteadt, 1989] Hoppensteadt, F. C. (1989) *An introduction to the mathematics of neurons*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [Kaplan, 1996] Kaplan, D. T., J. R. Clay, T. Manning, L. Glass, M. R. Guevara y A. Shrier (1996) Subthreshold dynamics in periodically stimulated squid giant axons, en *Physical Review Letters*, **76**(21), pp 4074-4077.
- [Keener, 1983] Keener, J. P., F. C. Hoppensteadt y J. Rinzel (1983) Integrate-and-fire models of nerve membrane response to oscillatory input, en *SIAM J. Appl Math*, **41**(3), pp 503-517.
- [Keener, 1998] Keener, J. P. y J. Sheyd (1998) *Mathematical physiology*, Springer-Verlag, Berlin.

- [Mackey, 1977] Mackey, M. C. y L. Glass (1977) Oscillation and chaos in physiological control systems, en *Science*, **197**, pp 287-289.
- [Matsumoto, 1987] Matsumoto, G., K. Aihara, Y. Hanyu, N. Takahashi, S. Yoshizawa y J. Nagumo (1987) Chaos and phase locking in normal squid axon, en *Physics Letters A*, **123** (4), pp 162-166.
- [Mendoza, 1998] Mendoza Reyes, M. A. (1998) *Dinámica de las neuronas de integración y disparo*, Tesis de Licenciatura de la Universidad Autónoma del Estado de México.
- [Mendoza, 2001] Mendoza Reyes, M. A. (2001) *Neuronas de integración y disparo con acumulación lineal*, tesis de Maestría de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- [Miramontes, 1997] Miramontes Vidal, P. (1997) Del maligno, señor, defiéndeme... en *Ciencias*, **46**, pp 30-37.
- [Mishchenko, 1980] Mishchenko E. F. y N. Kh. Rozov (1980) *Differential equations with small parameters and relaxation oscillations*, Plenum Press, New York.
- [Pérez, 1982] Pérez, R. y L. Glass (1982) Bistability, period doubling bifurcations and chaos in a periodically forced oscillator, en *Physics letters*, **90A** (9), pp 441-443.
- [Pikovsky, 2003] Pikovsky, A., M. Rosenblum y J. Kurths (2003) *Synchronization*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [Rall, 1998] Rall W. (1998) Cable theory for dendritic neurons, en *Methods in neuronal modeling*, C. Koch y I. Segev (eds), MIT Press, USA.
- [Rinzel, 1978] Rinzel J. (1978) Integration and propagation of neuroelectric signals, en *Studies in math biology*, S. A. Levin (ed), Math. Assoc. Am. Washington.

- [Rinzel, 1998] Rinzel J. y G. B. Ermentrout (1998) Analysis of neural excitability and oscillations, en *Methods in neuronal modeling*, C. Koch y I. Segev (eds), MIT Press, USA.
- [Salinas, 1992] Salinas, E. y H. Carrillo Calvet (1992) *Modelación y simulación de las oscilaciones no lineales del potencial eléctrico de una neurona*, reporte de investigación del Laboratorio de Dinámica No Lineal, Facultad de Ciencias, UNAM (accesible en <http://www.dynamics.unam.edu>).
- [Schuster, 1995] Schuster, H. G. (1995) *Deterministic chaos. An introduction*. VCH, Germany.
- [Shepherd, 1994] Shepherd, G. M. (1994) *Neurobiology*, Oxford University Press, USA.
- [Shepherd, 2003] Shepherd, G. M. (2003) *The synaptic organization of the brain*, Oxford University Press, USA.
- [Solé, 1996] Solé, R. V. y S. C. Manrubia (1996) *Orden y caos en sistemas complejos*, Ediciones UPC, Barcelona.
- [Spiegel, 1994] Spiegel, M. R. (1994) *Probabilidad y estadística*, Mc.Graw Hill, México.
- [Squire, 1999] Squire, L. R., F. E. Bloom, S. K. McConnell, J. L. Roberts, N. C. Spitzer y M. J. Zigmond (1999) *Fundamental neuroscience*, Academic Press, USA.
- [Takahashi, 1990] Takahashi, N., Y. Hanyu, T. Musha, R. Kubo y G. Matsumoto (1990) Global bifurcation structure in periodically stimulated giant axons of squid, en *Physica D*, **43**, pp 318-334.
- [Woodcock, 1994] Woodcock, A. y Monte Davis (1994) *Teoría de la catástrofes*, Cátedra, España.
- [Yamada, 1998] Yamada, M. W., C. Koch y P. R. Adams (1998) Multiple channels and calcium dynamics, en *Methods*

in neuronal modeling, C. Koch y I. Segev (eds), MIT Press, USA.

[Zeller, 1995]

Zeller, M., M. Bauer y W. Martienssen (1995) Neural dynamics modelled by one-dimensional circle maps, en *Chaos, Solitons & Fractals*, **5**(6), pp 885-893.